(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-541995
(P2024-541995A)
(43)公表日　令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 213/74	*(2006.01)*	C07D	213/74	4C084
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	CSP 4C086
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	ZNA 4H050
C07D 215/46	*(2006.01)*	C07D	215/46	
C07D 213/75	*(2006.01)*	C07D	213/75	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全714頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-525415(P2024-525415)
(86)(22)出願日　令和4年11月4日(2022.11.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月24日(2024.6.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/079344
(87)国際公開番号　WO2023/081854
(87)国際公開日　令和5年5月11日(2023.5.11)
(31)優先権主張番号　63/276,338
(32)優先日　令和3年11月5日(2021.11.5)
(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　522434554
ジョージアミューン・インコーポレイテッド
Ｇｅｏｒｇｉａｍｕｎｅ　Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国２０８７８メリーランド州ゲイザースバーグ、クロッパー・ロード９４２
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　クレイフ，サミル
アメリカ合衆国２０８１６メリーランド州ベセスダ、ブルックス・リッジ・コート６１３
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＫＴ３モジュレーター

(57)【要約】
式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物が記載されており、様々な置換基が本明細書で定義されている。化合物は、インビトロまたはインビボでＡｋｔ３の特性または効果をモジュレートすることができ、様々な状態の予防または治療において個々にまたは他の薬剤と併用して使用することもできる。化合物を合成するための方法が記載されている。医薬組成物および様々な状態の予防または治療において、これらの化合物または組成物を個々にまたは他の薬剤もしくは組成物と併用して使用する方法もまた記載されている。

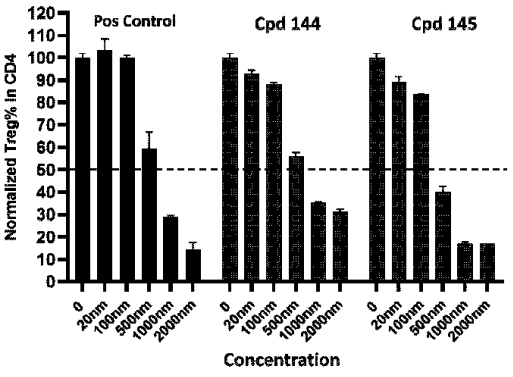
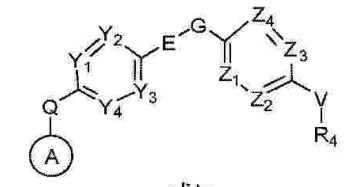
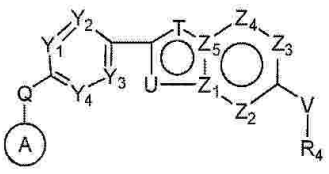
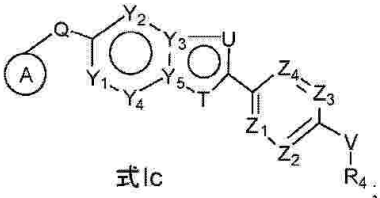


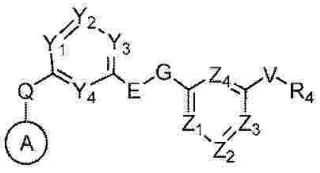
Figure 16

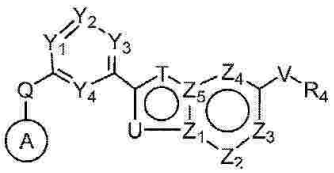
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃ
【化１】

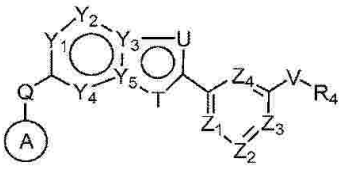

式Ia ;

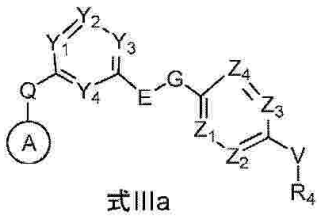

式Ib ;

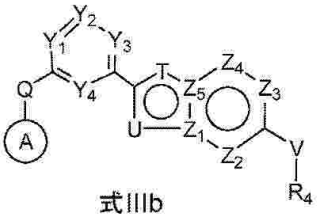

式Ic ;

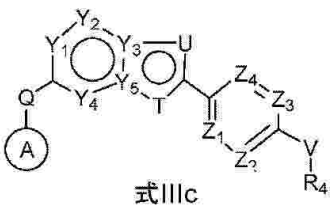

式IIa ;

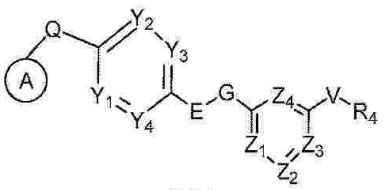

式IIb ;

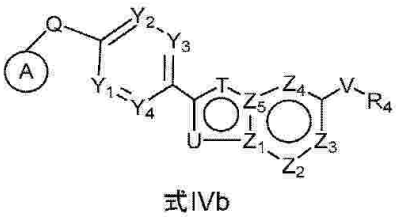

式IIc ;

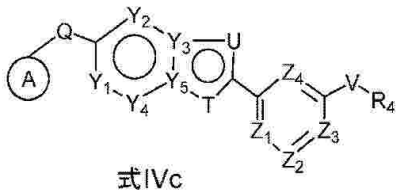

式IIIa ;


式IIIb ;


式IIIc ;


式IVa ;


式IVb

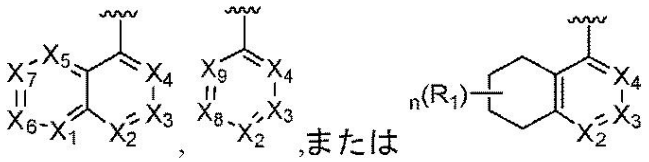

式IVc ;または

〔式中、
【化２】



は、

【化３】

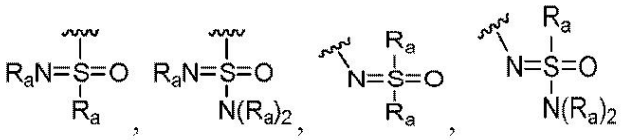


であり、

X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8およびX_9の各存在は、独立して、CR_1またはNであり、

R_1の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_4～C_{14})$トリシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{14})$ヘテロトリシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{14})$トリシクロアルケニル、$(C_4～C_{14})$ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化４】



および１以上の$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン化$(C_1～C_6)$アルキル、$-SO_2R_a$または$-SO_2N(R_a)_2$で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

R_1の$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_4～C_{14})$トリシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{14})$ヘテロトリシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{14})$トリシクロアルケニル、$(C_4～C_{14})$ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン化$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン、$-OR_a$、$-CN$または$-N(R_a)_2$でそれぞれ適宜置換されており、

nは、原子価により許容される０～４の整数であり、

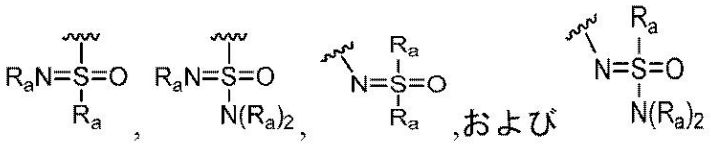
Qは、$C(R_a)_2$、O、NR_a、$N(C=O)R_a$またはNSO_2R_aであり、

Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は、それぞれ独立して、原子価により許容されるNまたはCR_2であり、

R_2は、H、D、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘ

テロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

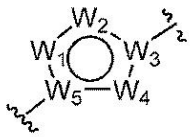
【化５】



からなる群から選択され、

－Ｅ－Ｇ－は、－(Ｃ＝Ｏ)ＮＲｘ－、－ＮＲｘ(Ｃ＝Ｏ)－、－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、－Ｏ(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｏ－、－ＳＯ２ＮＲｘ－、－ＮＲｘＳＯ２－または

【化６】



であり、

Ｒｘの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたはＲｘとＹ２、ＲｘとＹ３、ＲｘとＺ１、もしくはＲｘとＺ４が一緒になって、適宜置換されている５～６員複素環を形成し、

Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４およびＷ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＣＲ６、ＮまたはＮＲ６であり、

Ｒ６の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキルおよび(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｔの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａであり、

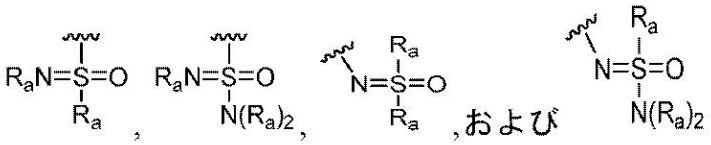
Ｕの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａであり、

Ｒｂの各存在は、独立して、Ｈまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルであり、

Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはＣＲ３であり、

Ｒ３は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化７】



からなる群から選択され、

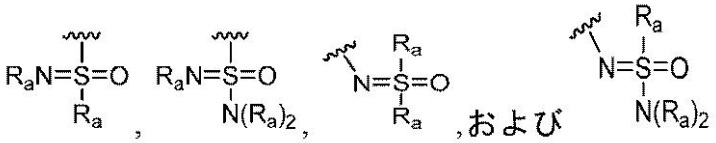
Ｖは存在しないか、Ｃ(Ｒａ)２、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＳＯ２ＲａまたはＯであり、

Ｒ４は、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、それぞれは１つもしくは複数のＲ５で適宜置換されているか、

または代わりにＶおよびＲ４が一緒になって、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルもしくは(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルを形成し、

Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、

【化８】

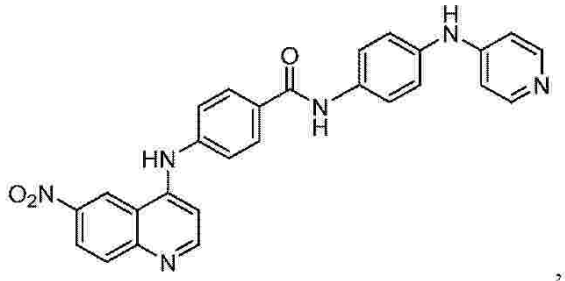


からなる群から選択され、

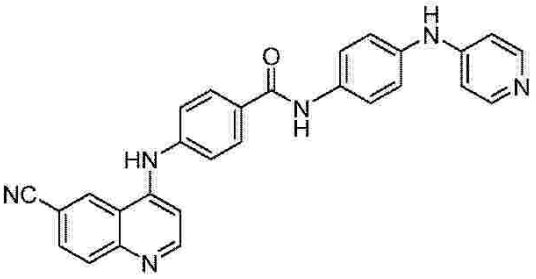
Ｒａの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたは２つのＲａが一緒になって、ハロゲンもしくは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている４～６員環を形成する。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩であるが、ただし、化合物は

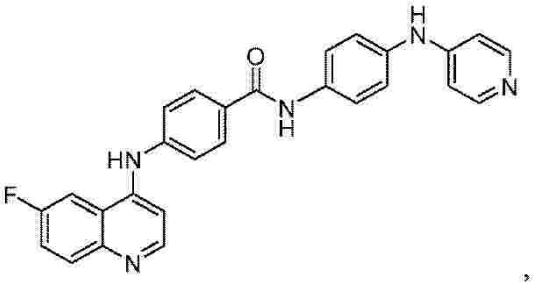
【化９】



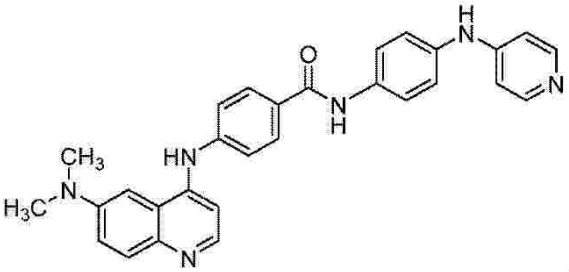
,



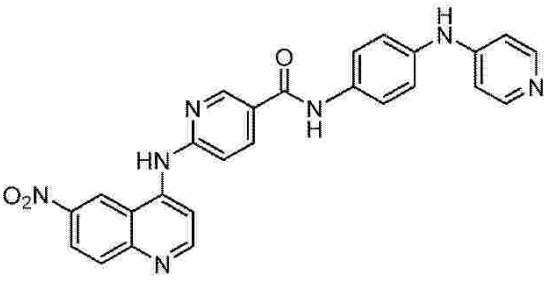
,



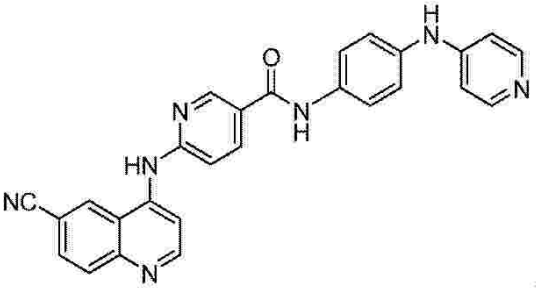
,



,

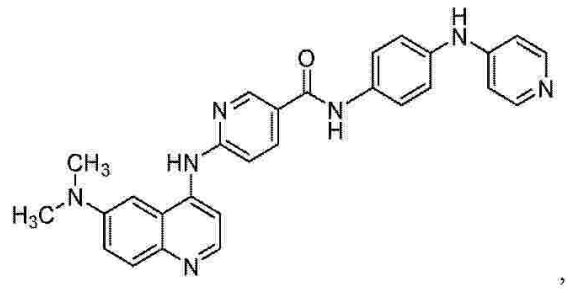


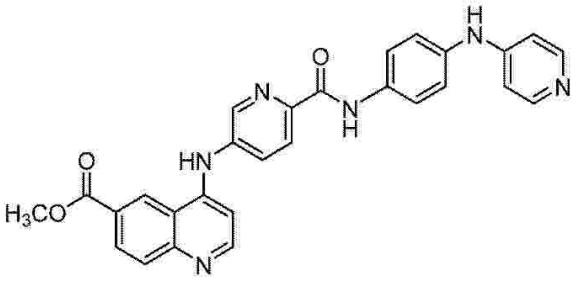
,

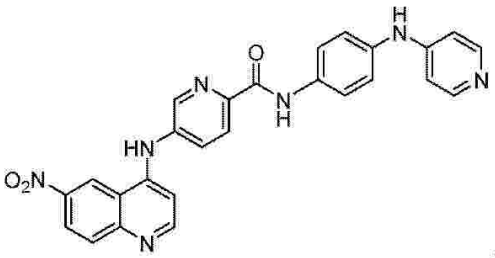


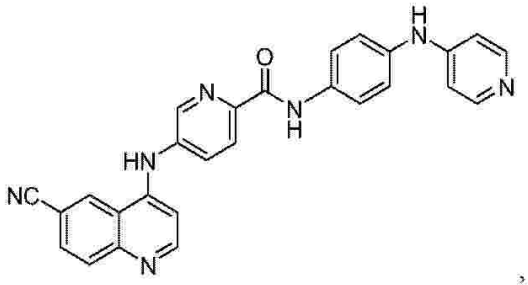
,

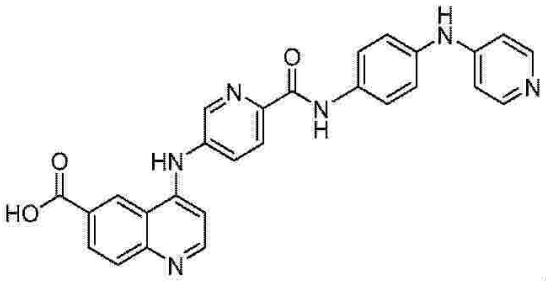
【化１０】

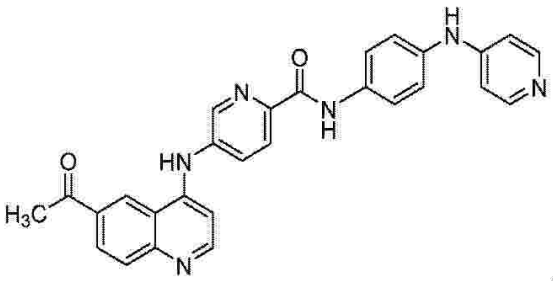

,


,

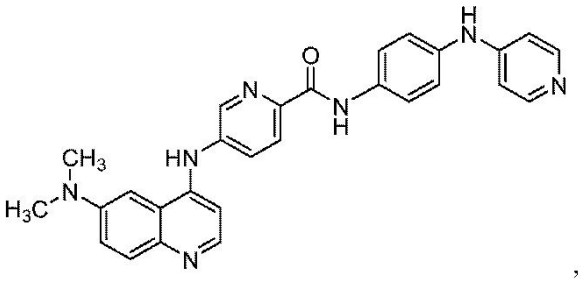

,

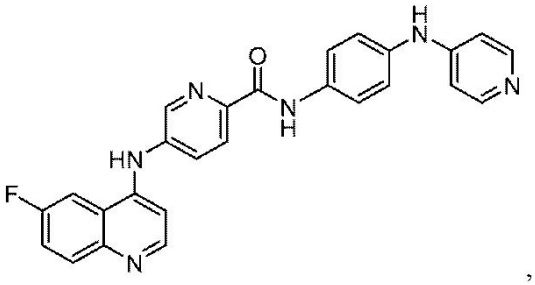

,

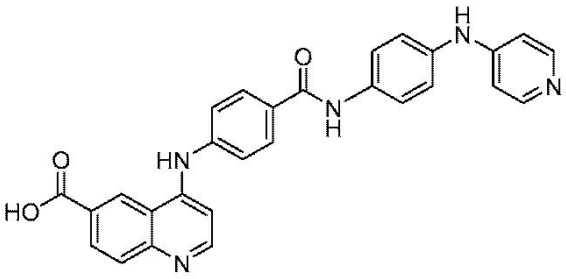

,

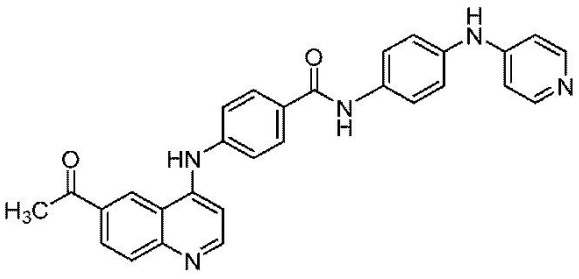

,

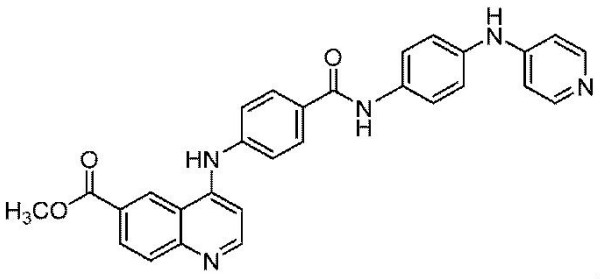
【化１１】


,

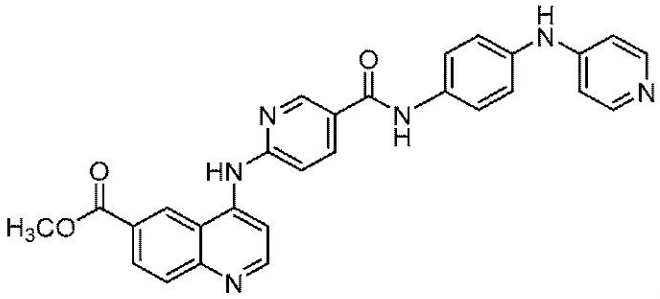

,


,

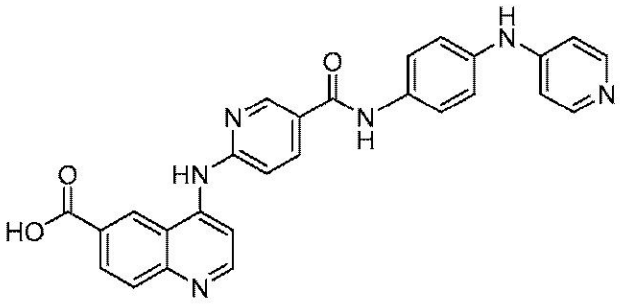

,


,

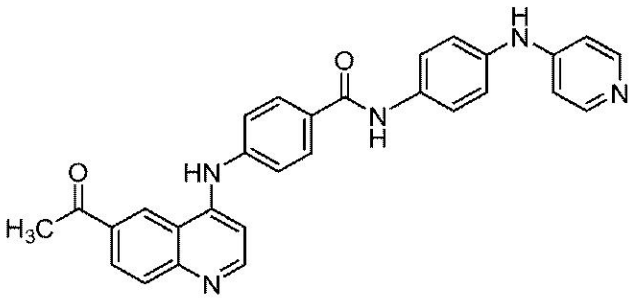
【化１２】



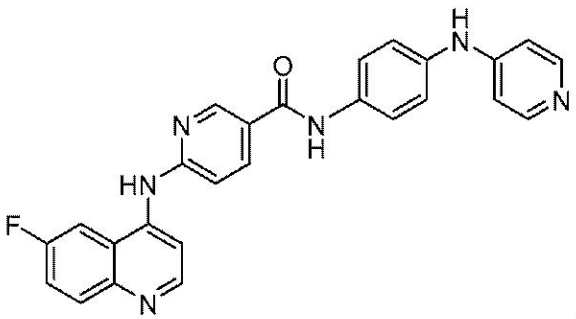
,



,



,または



.

ではない。

【請求項２】

Ｑ、ＴおよびＵが、それぞれ独立して、原子価により許容されるＯ、ＮＨ、ＮＣＨ$_3$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｈ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ$_3$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＳＯ$_2$ＣＨ$_3$またはＮＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、Ｘ$_9$、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$、Ｙ$_5$、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$が、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ(ハロゲン)またはＮである、請求項１または２に記載の化合物。

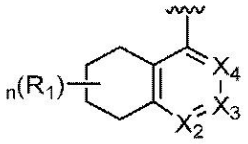
【請求項４】

【化１３】

Ⓐ

が、

【化１４】

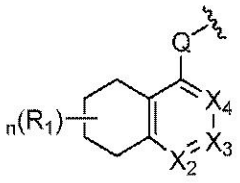


である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】

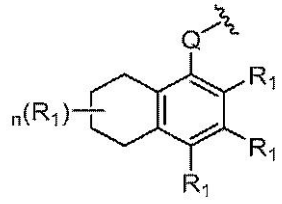
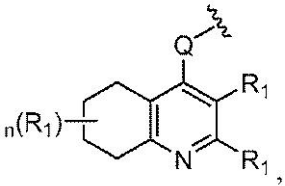
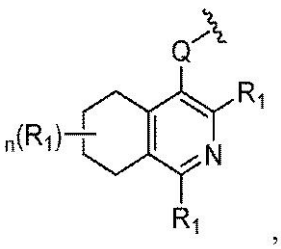
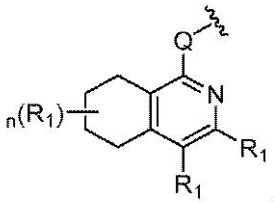
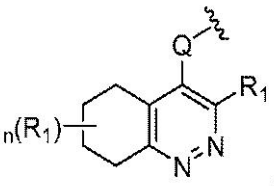
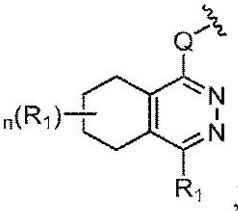
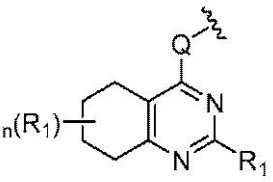
構造部分

【化１５】



が、

【化１６】


,

,

,

,

,

,または


の構造を有する、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。

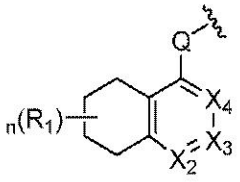
【請求項６】

ｎが０、１または２である、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

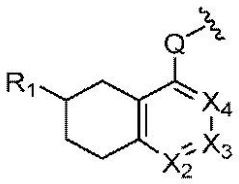
構造部分

【化１７】



が、

【化１８】

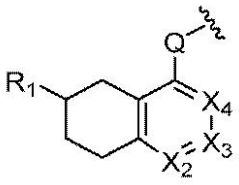


の構造を有する、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

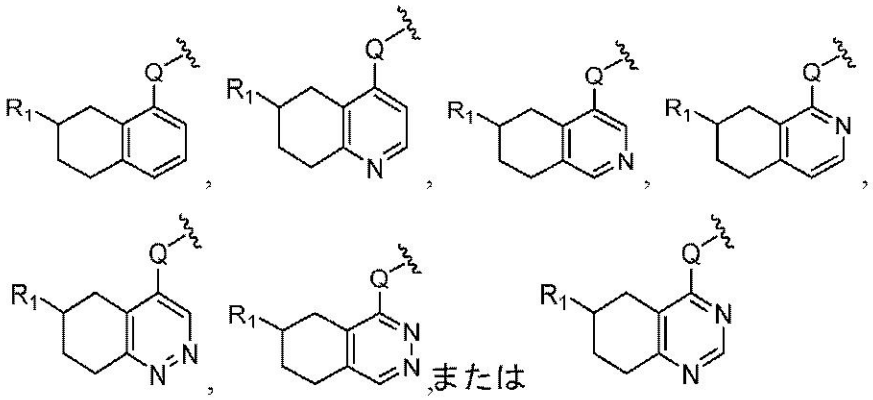
構造部分

【化１９】



が、

【化２０】



の構造を有する、請求項７に記載の化合物。

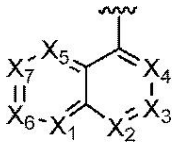
【請求項９】

【化２１】

Ⓐ

が、

【化２２】

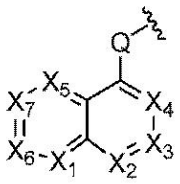


である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

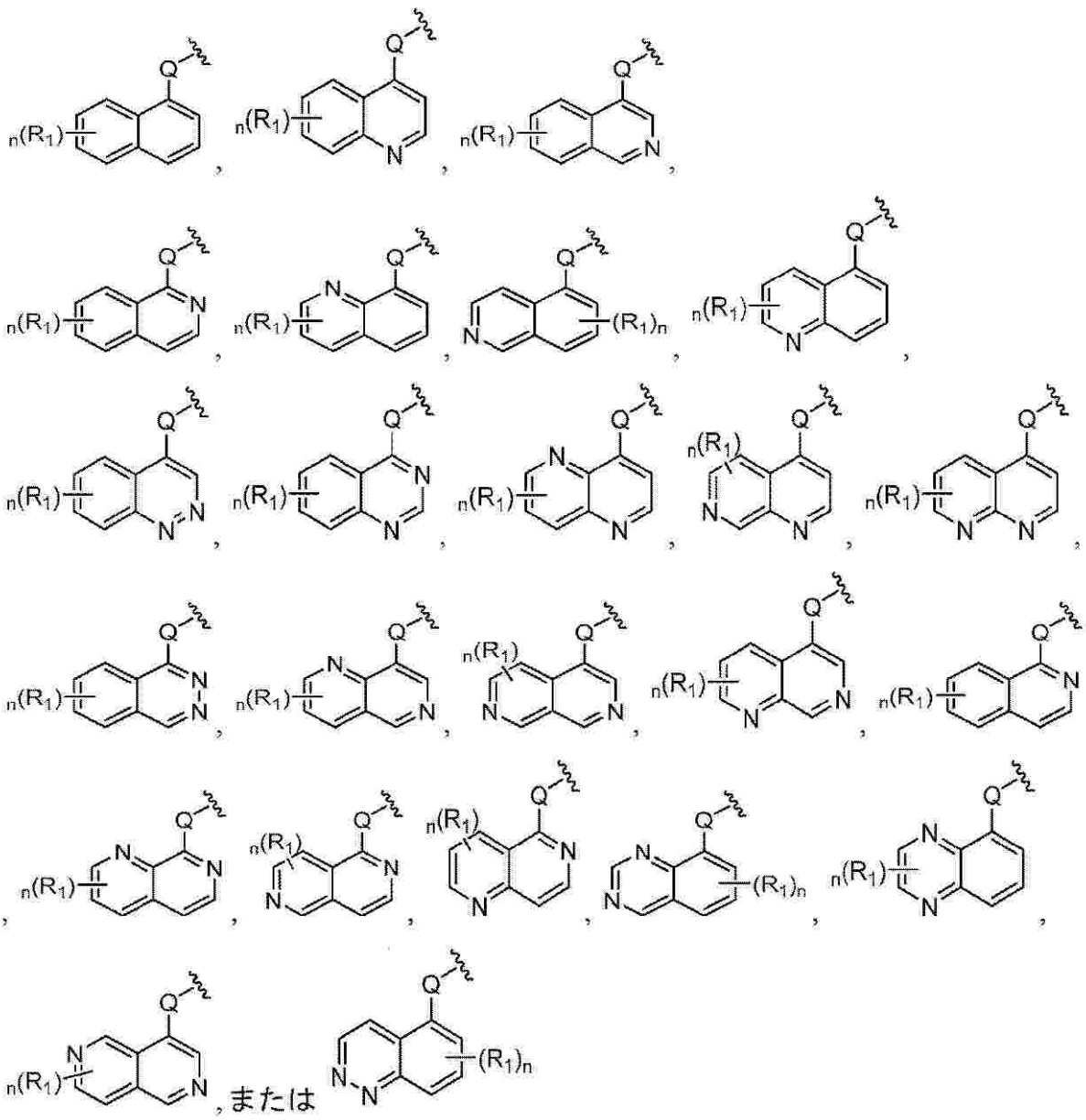
構造部分

【化２３】



が、

【化２４】



の構造を有する、請求項１から３および９のいずれか一項に記載の化合物。

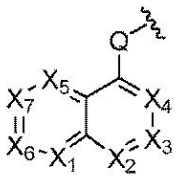
【請求項１１】

ｎが０、１または２である、請求項１から３および１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

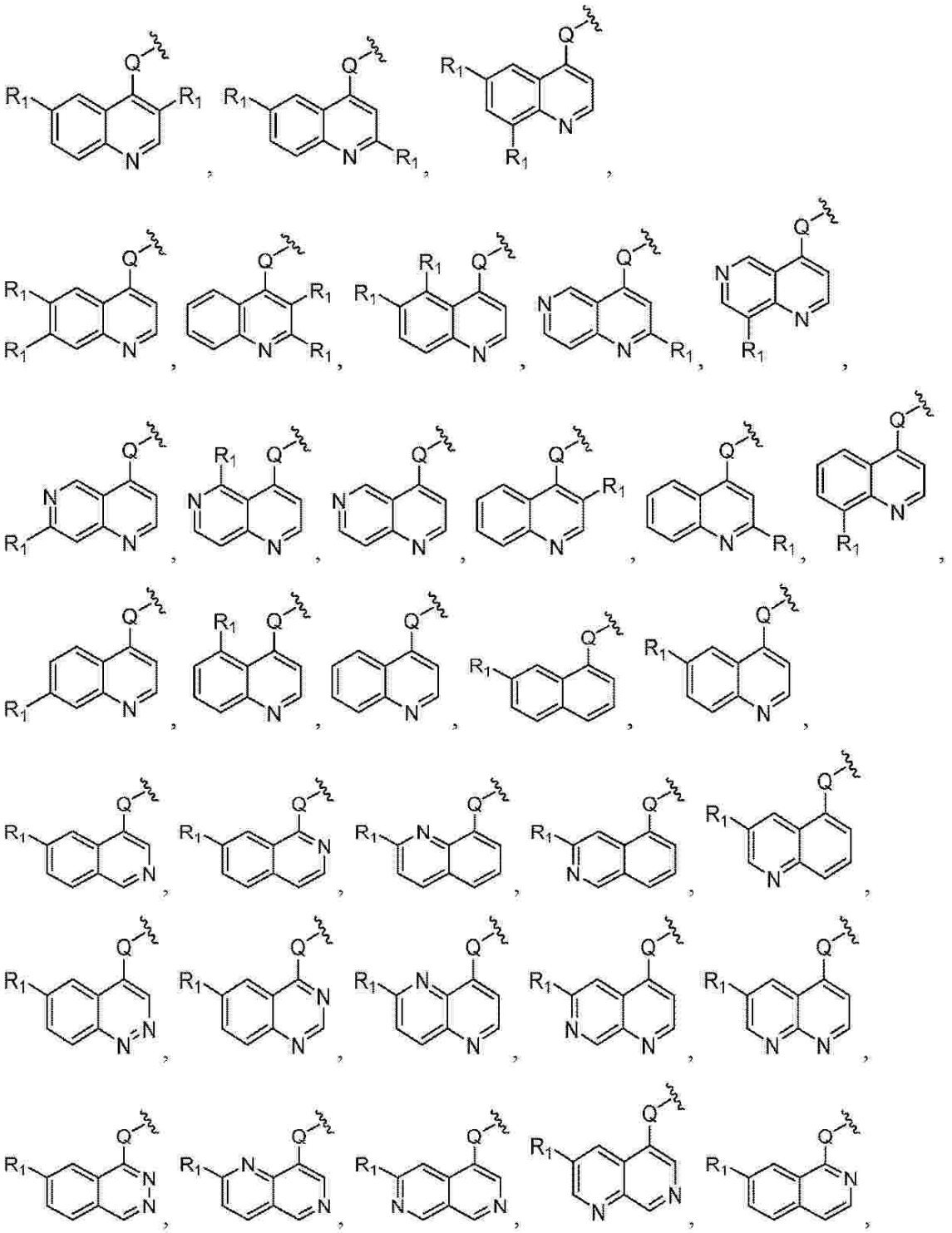
構造部分

【化２５】

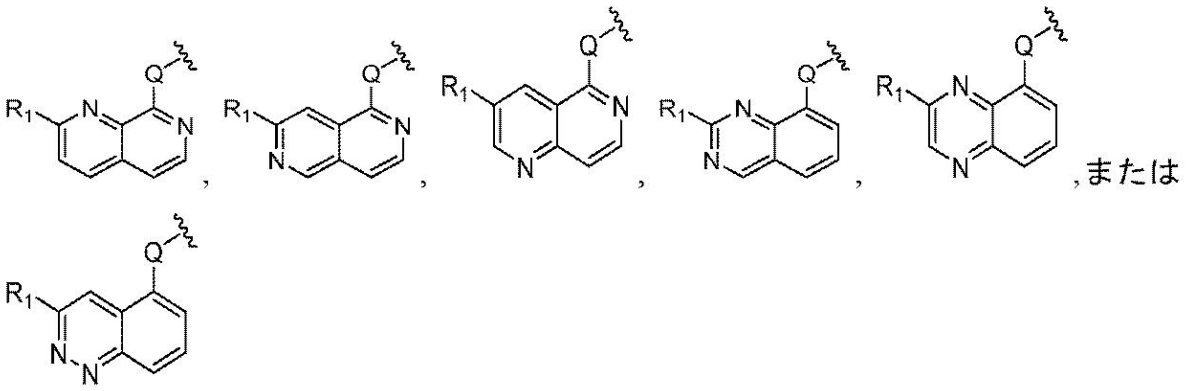


が、

【化２６】



【化２７】

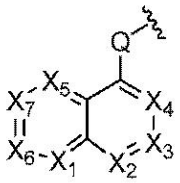

,または

の構造を有する、請求項１から３および９から１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

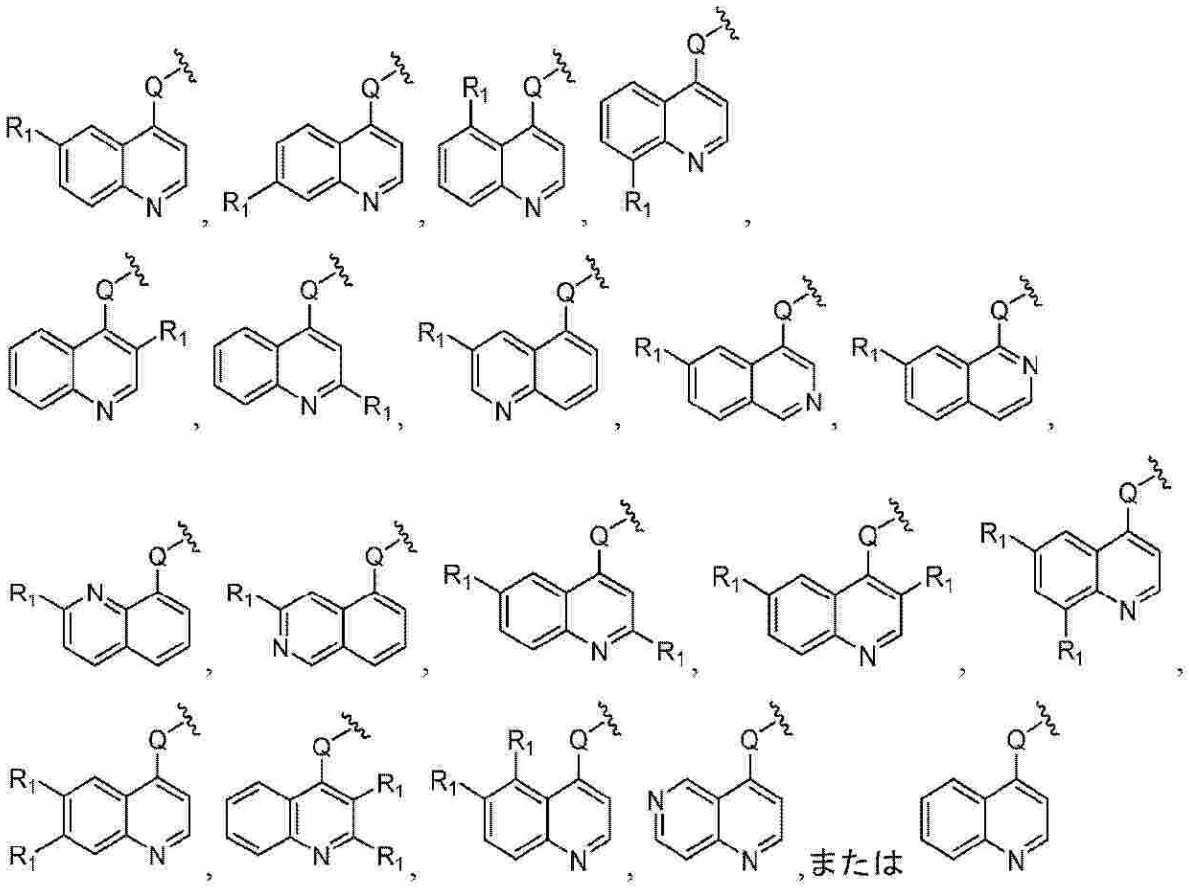
構造部分

【化２８】



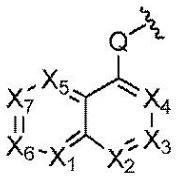
が、

【化２９】

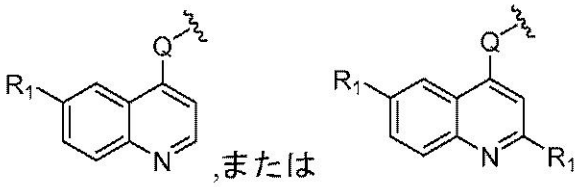

,または

の構造を有する、請求項１から３および９から１２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４】
構造部分
【化３０】



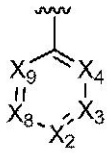
が、
【化３１】



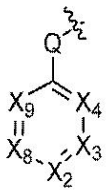
の構造を有する、請求項１から３および９から１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
【化３２】

Ⓐ

が、
【化３３】

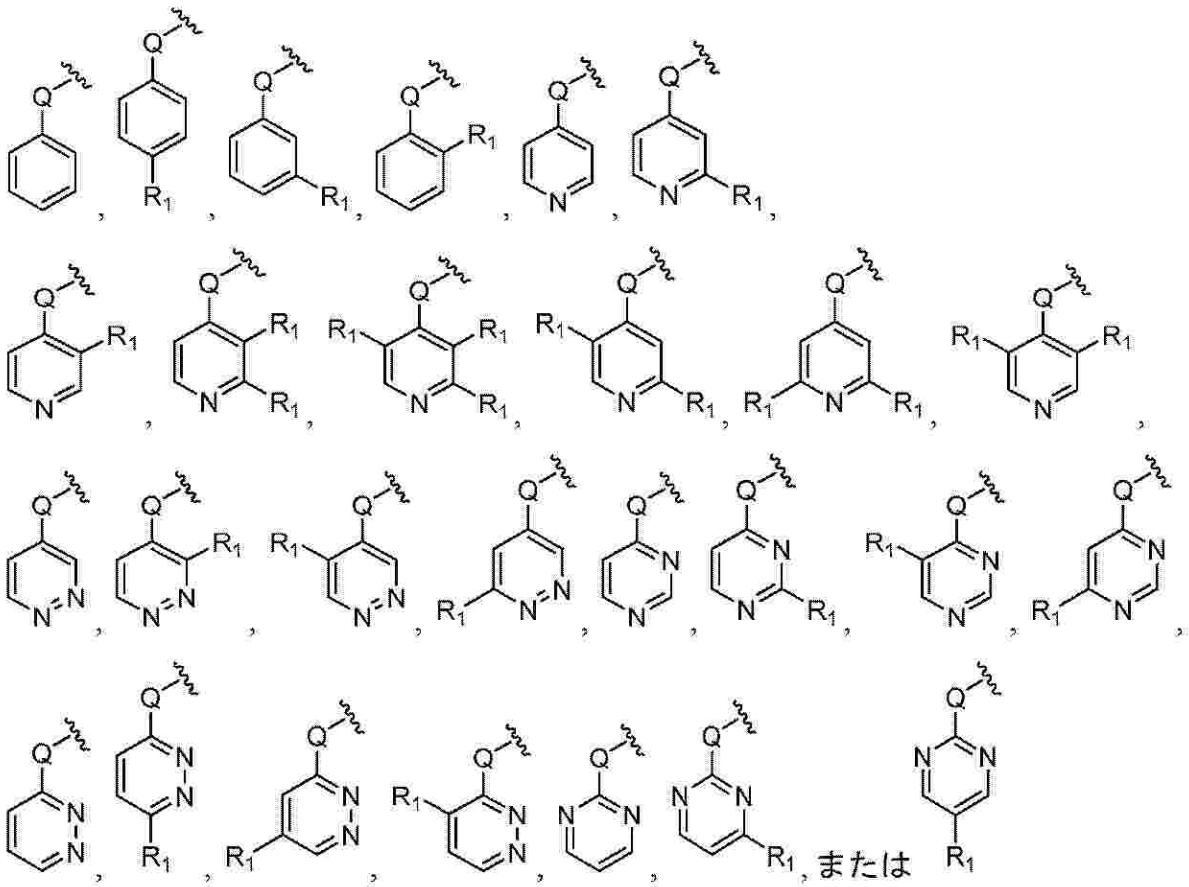


である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
構造部分
【化３４】



が、

【化３５】

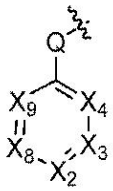


の構造を有する、請求項１から３および１５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７】

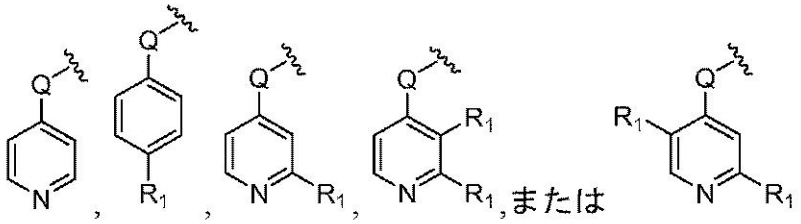
構造部分

【化３６】



が、

【化３７】



の構造を有する、請求項１から３および１５から１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

Ｑが Ｏである、請求項１から１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

Ｑが、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａである、請求項１から１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】

Ｒ１の各存在が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２であり、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルが１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている、請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２１】

Ｒ１の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮであり、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルが１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物。

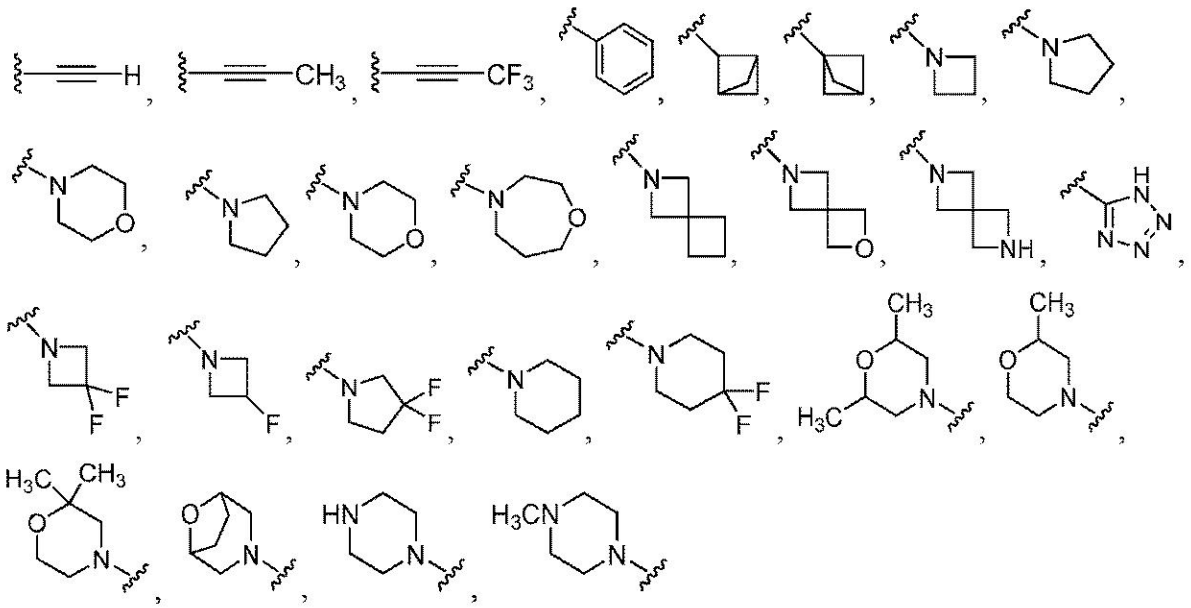
【請求項２２】

Ｒ１の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロハロアルキルまたは(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルであり、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルが１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている、請求項１から２１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】

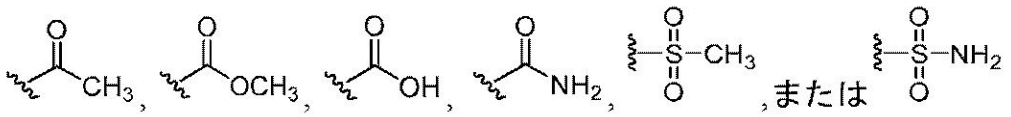
Ｒ１の各存在が、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、ＮＨＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化３８】



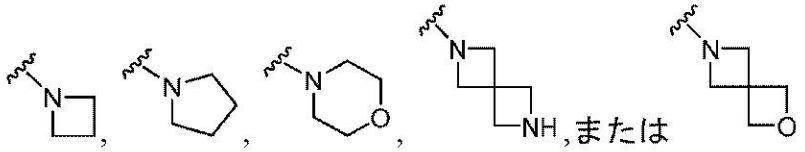
－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、

【化３９】



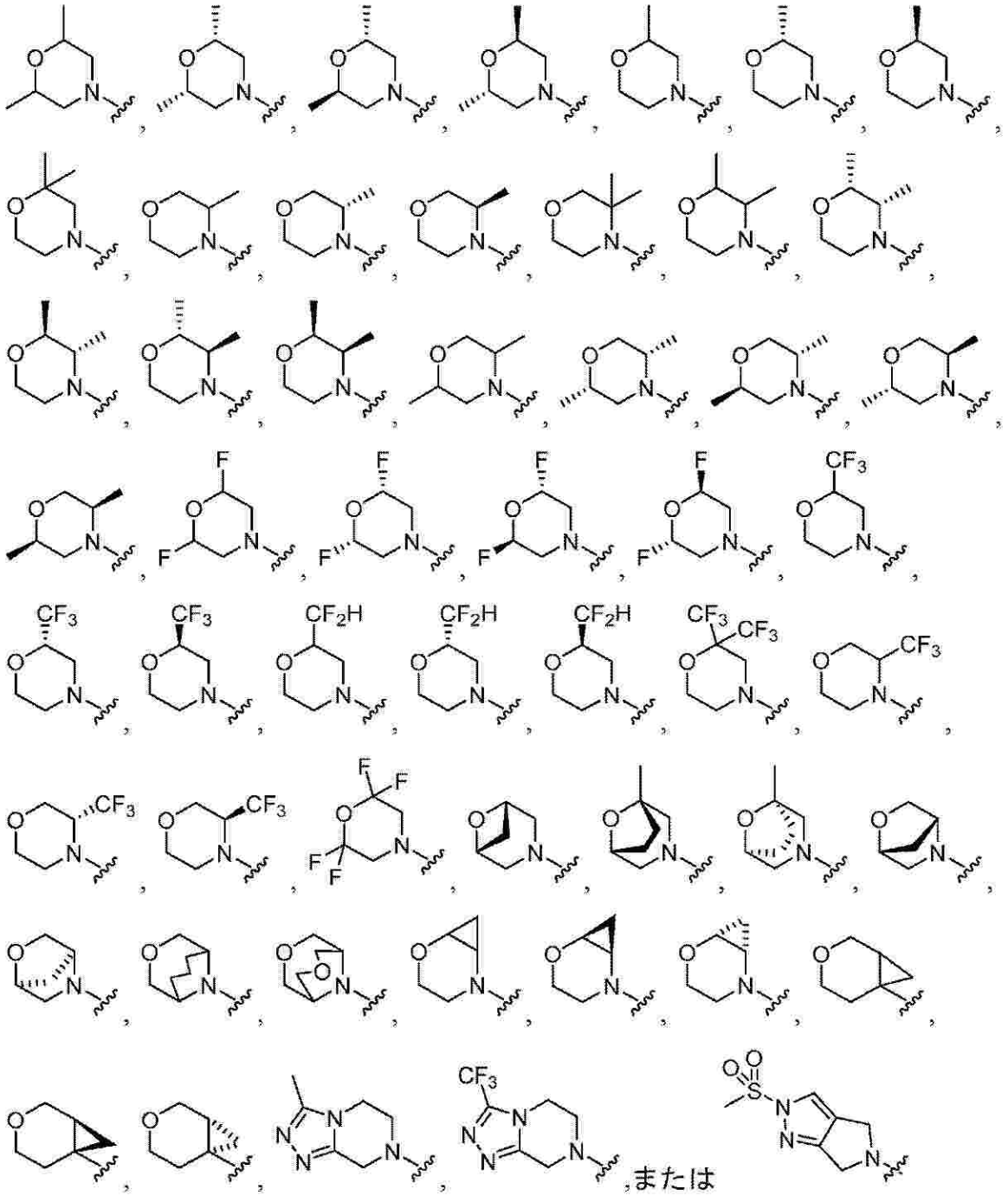
である、請求項１から２２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２４】
Ｒ１の各存在が、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ３、ＮＨ２、ＮＨＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、
【化４０】



である、請求項１から２３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｒ１の少なくとも１つの存在が、

【化４１】

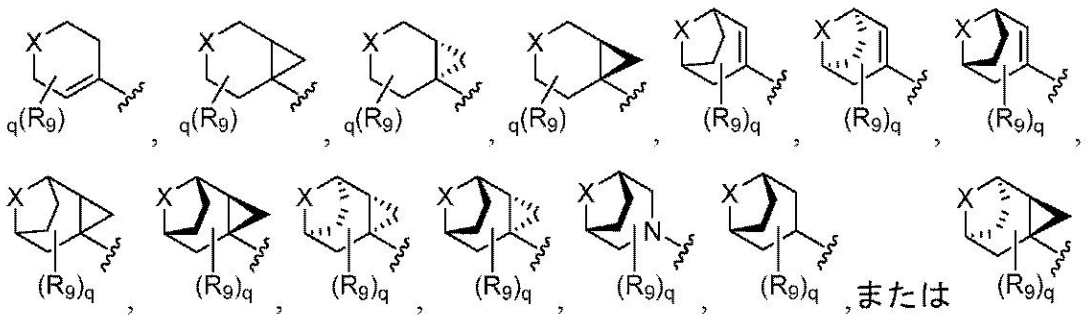


である、請求項１から２１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２６】

Ｒ$_1$の少なくとも１つの存在が、

【化４２】



であり、ＸがＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４が、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑが０、１、２または３である、請求項１から２１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２７】

Ｘが Ｏである、請求項１から２１および２６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２８】

Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである、請求項１から２１、２６および２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】

Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である、請求項１から２１および２６から２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である、請求項１から２１および２６から２９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３１】

Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである、請求項１から２１および２６から３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３２】

Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である、請求項１から２１および２６から３１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３３】

ｑが０である、請求項１から２１および２６から３２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３４】

ｑが１である、請求項１から２１および２６から３３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３５】

ｑが２または３である、請求項１から２１および２６から３４のいずれか一項に記載の化合物。

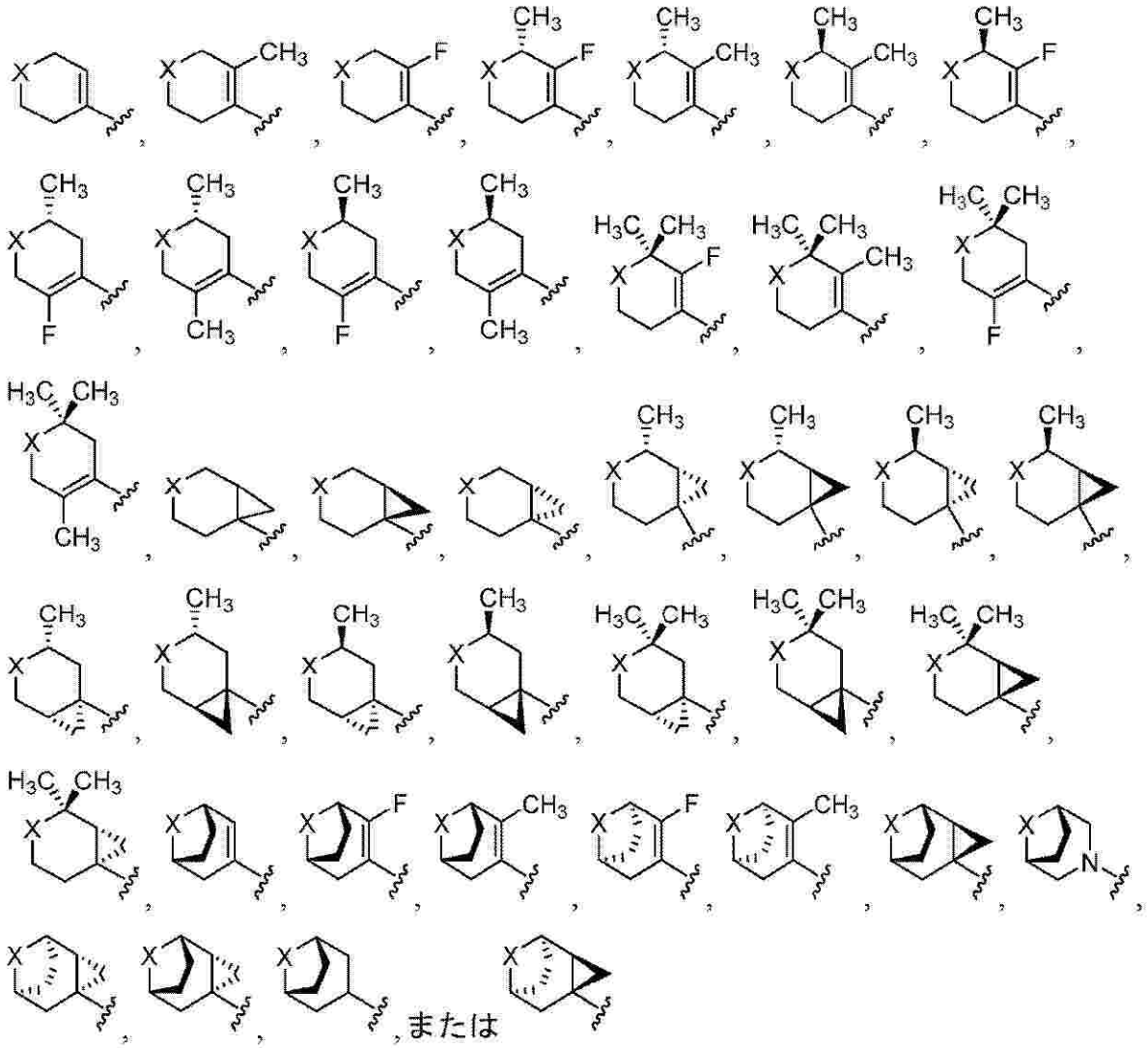
【請求項３６】

ＸがＮＲ１４であり、Ｒ１４がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項１から２１、２６および２８から３７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３７】

Ｒ１の少なくとも１つの存在が、

【化４３】

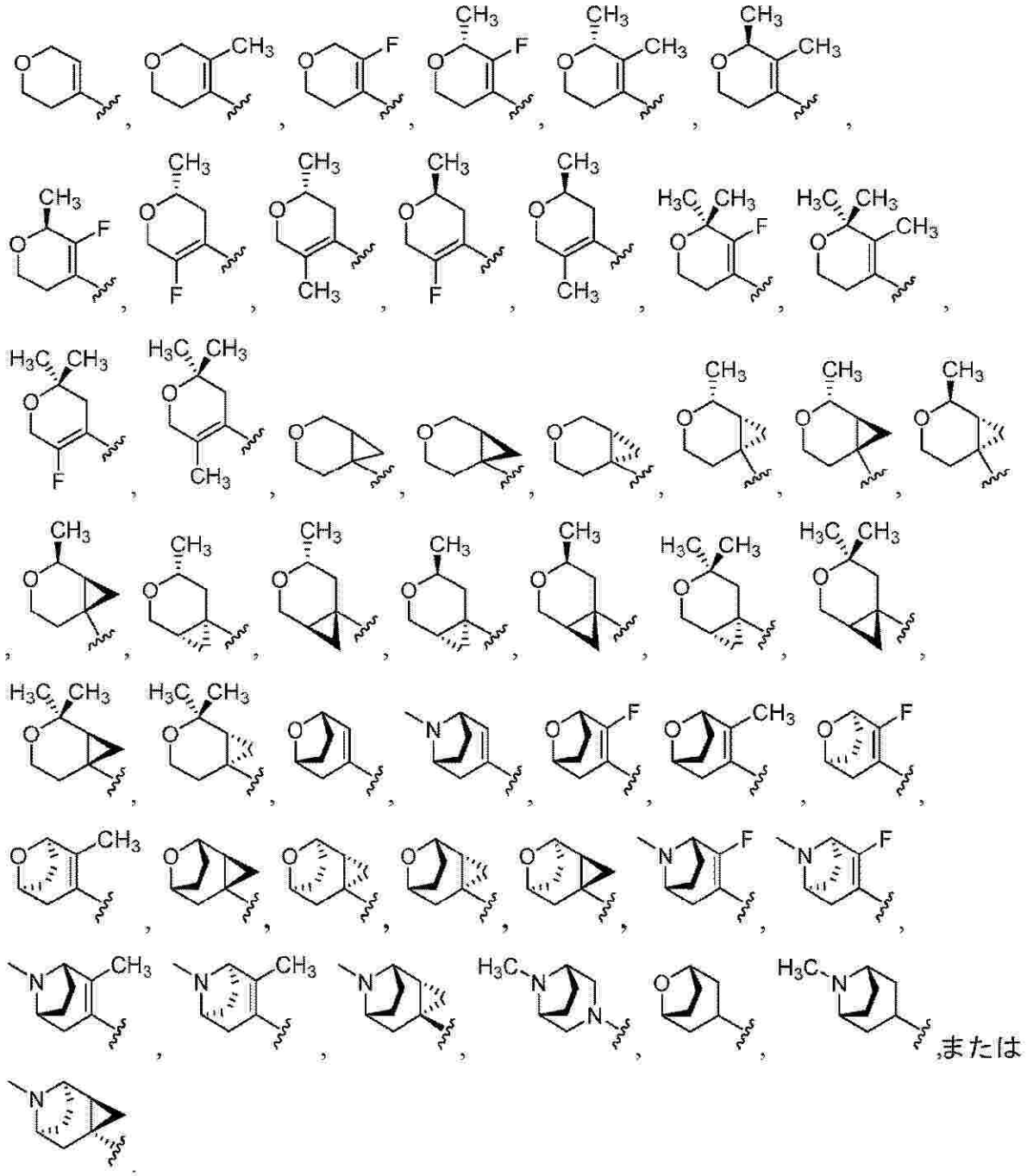


であり、ＸがＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項１から２１および２６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３８】

Ｒ１の少なくとも１つの存在が、

【化４４】



である、請求項１から２１および２６のいずれか一項に記載の化合物。

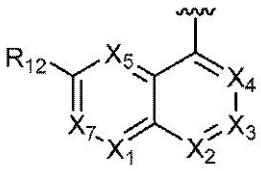
【請求項３９】

【化４５】



が、

【化４６】

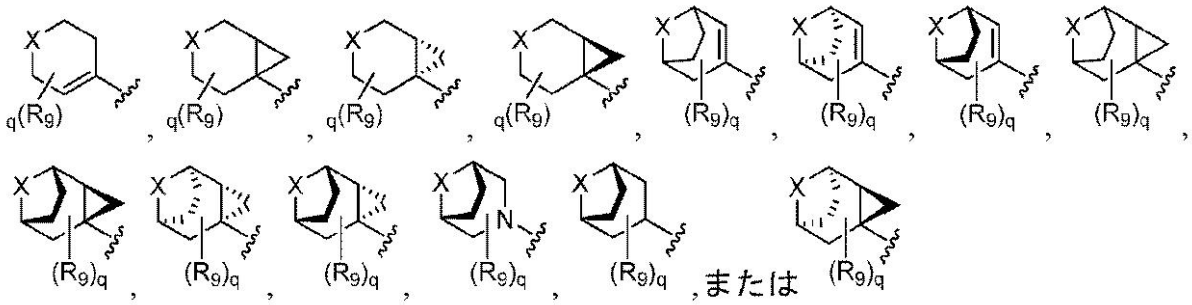


であり、Ｒ１２が、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれが、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４０】

Ｒ１２が、

【化４７】

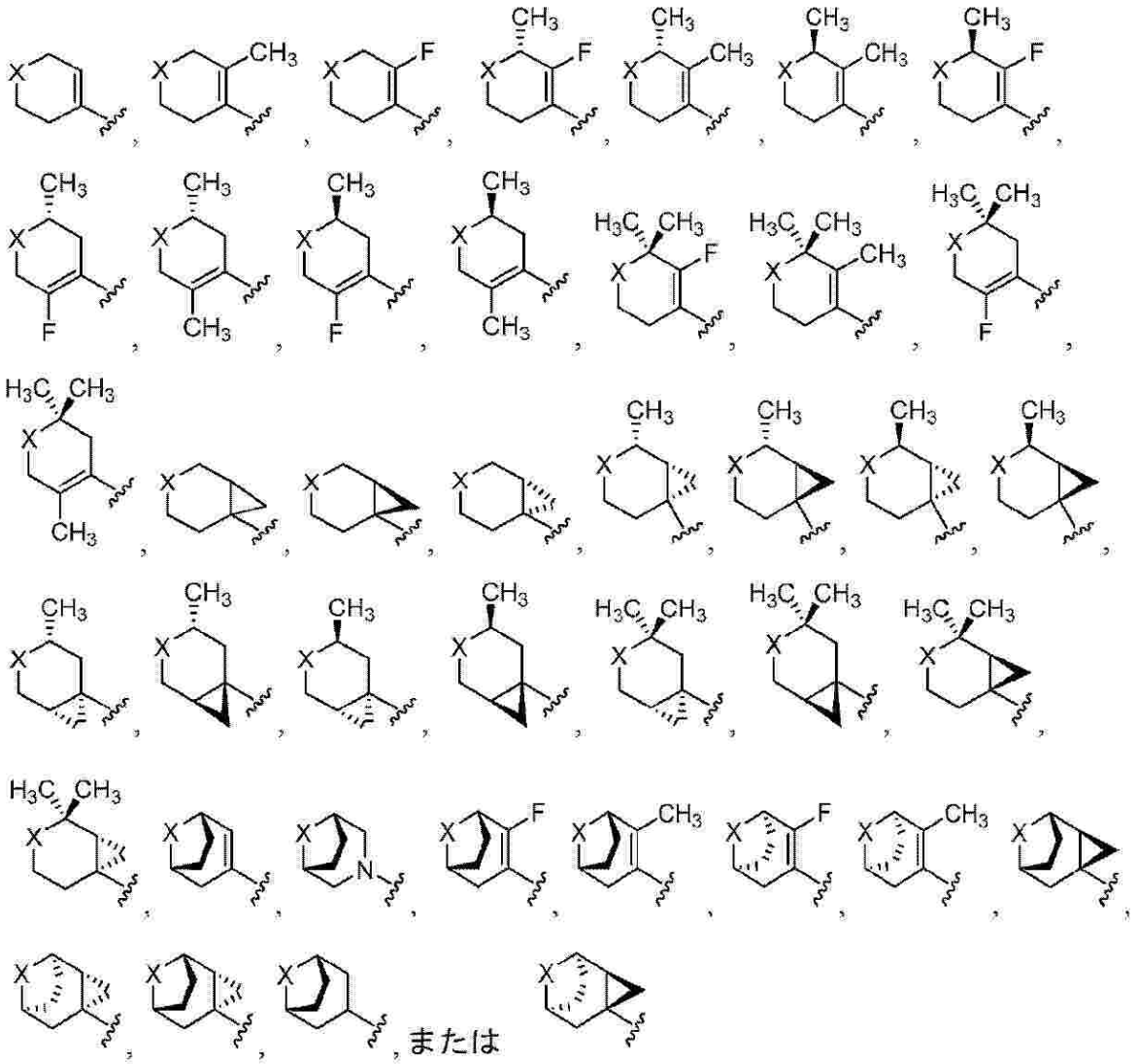


であり、ＸがCR_{15}、Ｏ、NR_{14}またはＳであり、Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４が、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑが０、１、２または３である、請求項３９に記載の化合物。

【請求項４１】

Ｒ１２が、

【化４８】

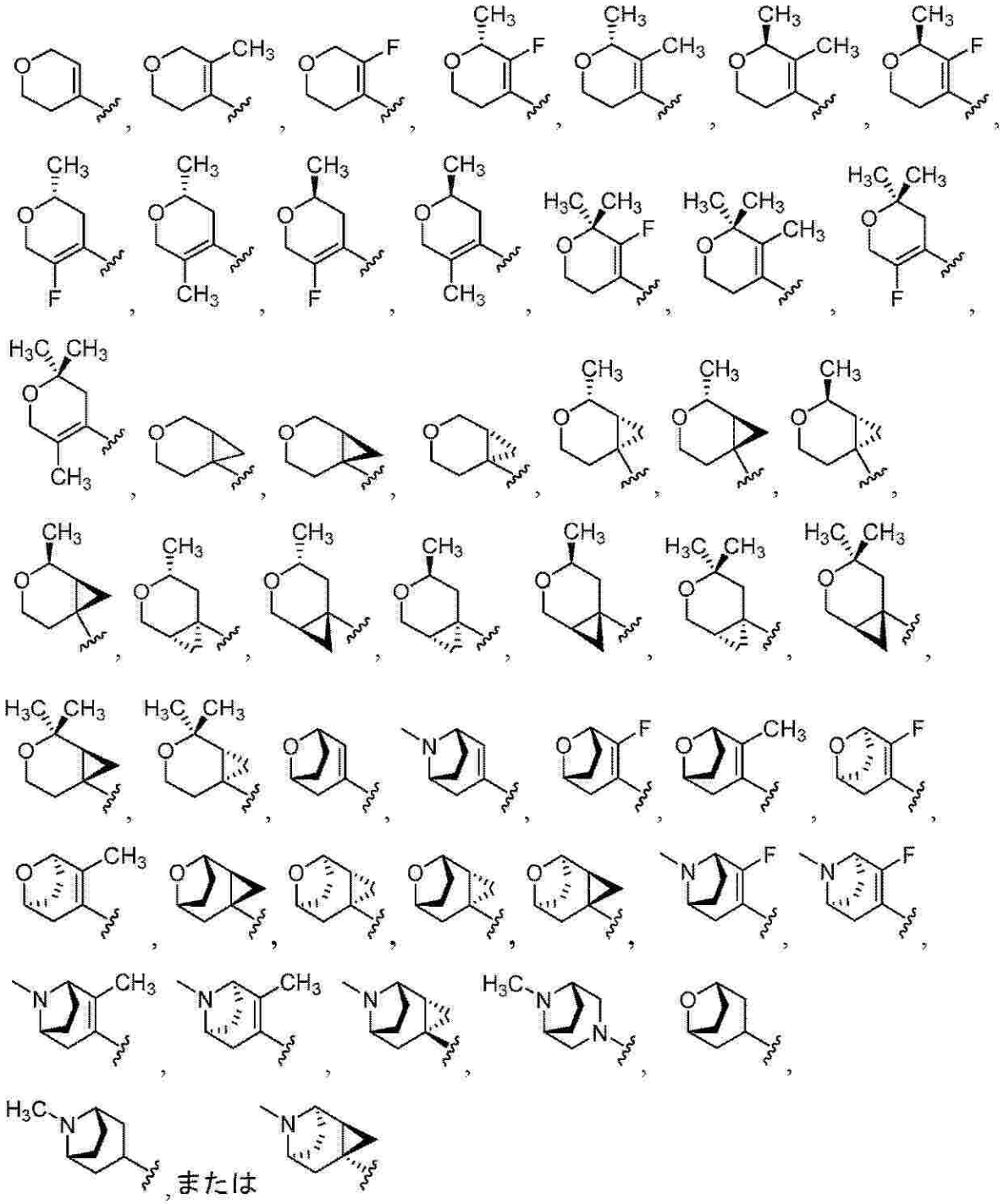


であり、ＸがＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項３９に記載の化合物。

【請求項４２】

Ｒ１２が、

【化４９】



である、請求項３９に記載の化合物。

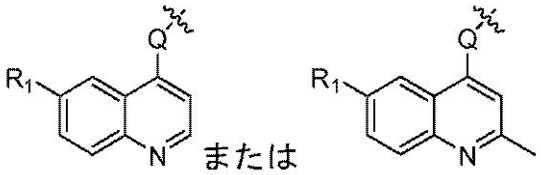
【請求項４３】

【化５０】



が、

【化５１】

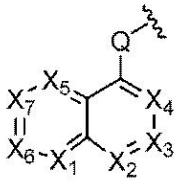


である、請求項２５に記載の化合物。

【請求項４４】

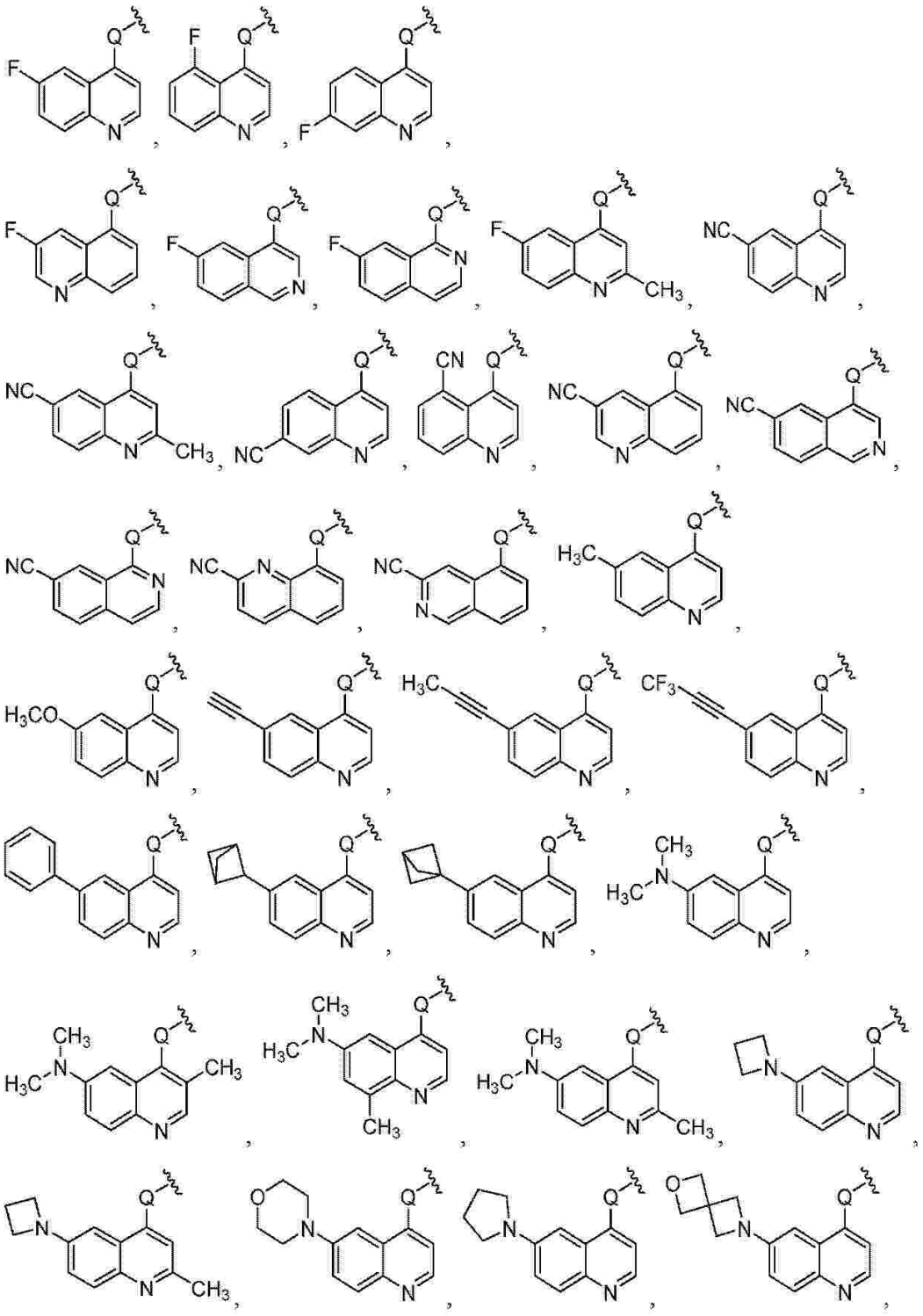
構造部分

【化５２】

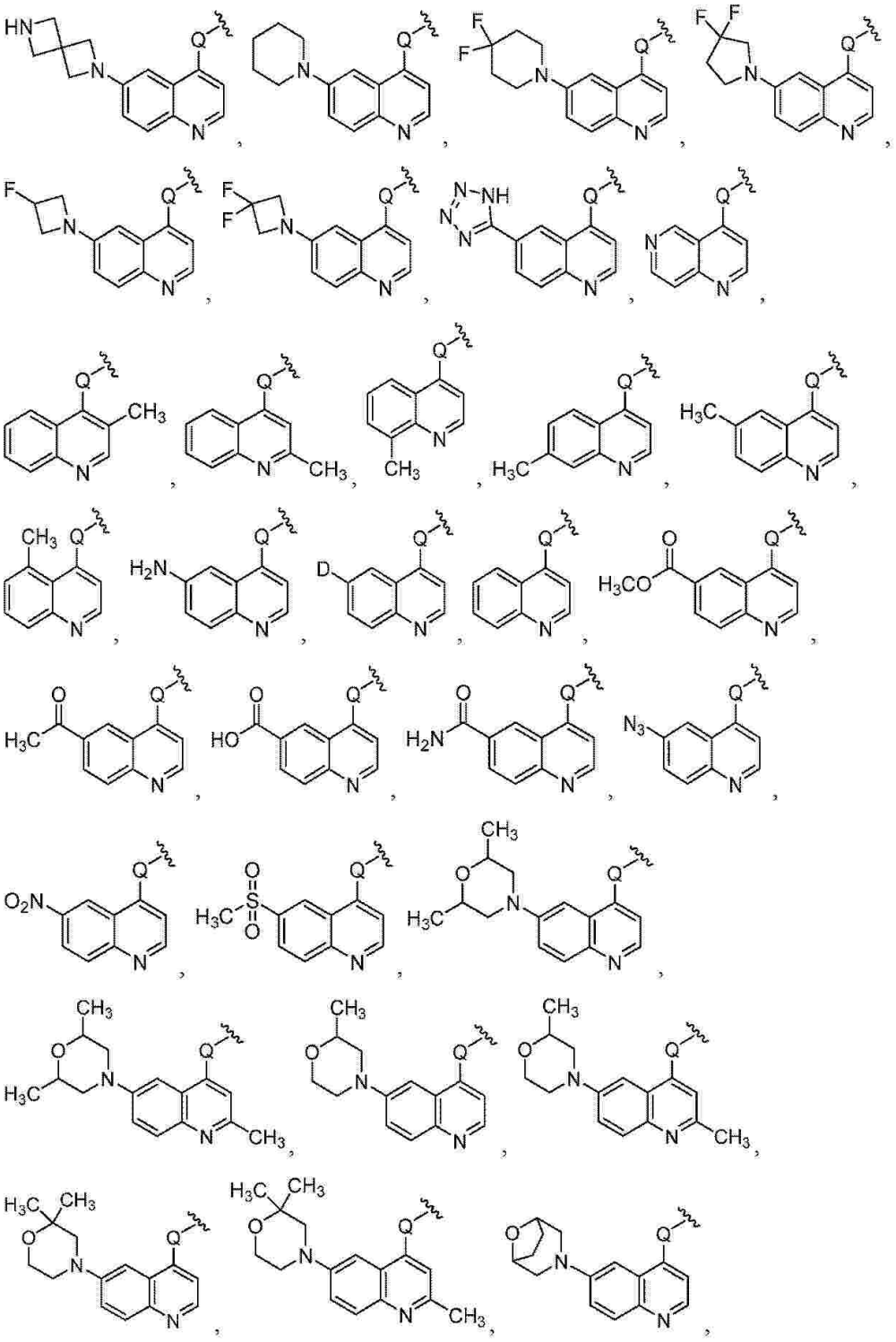


が、

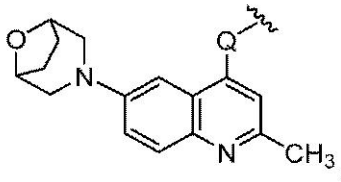
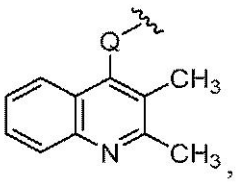
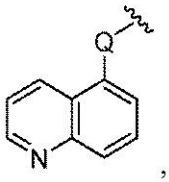
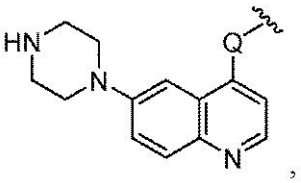
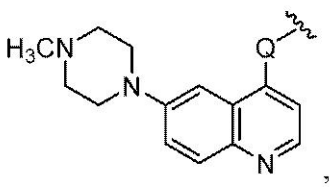
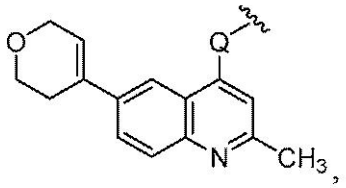
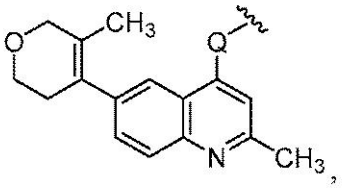
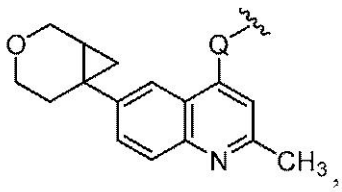
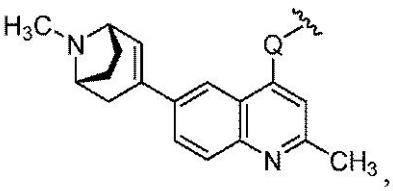
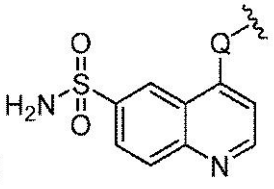
【化５３】



【化５４】



【化５５】

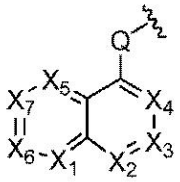











の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から３、１０から１４および１８から２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４５】

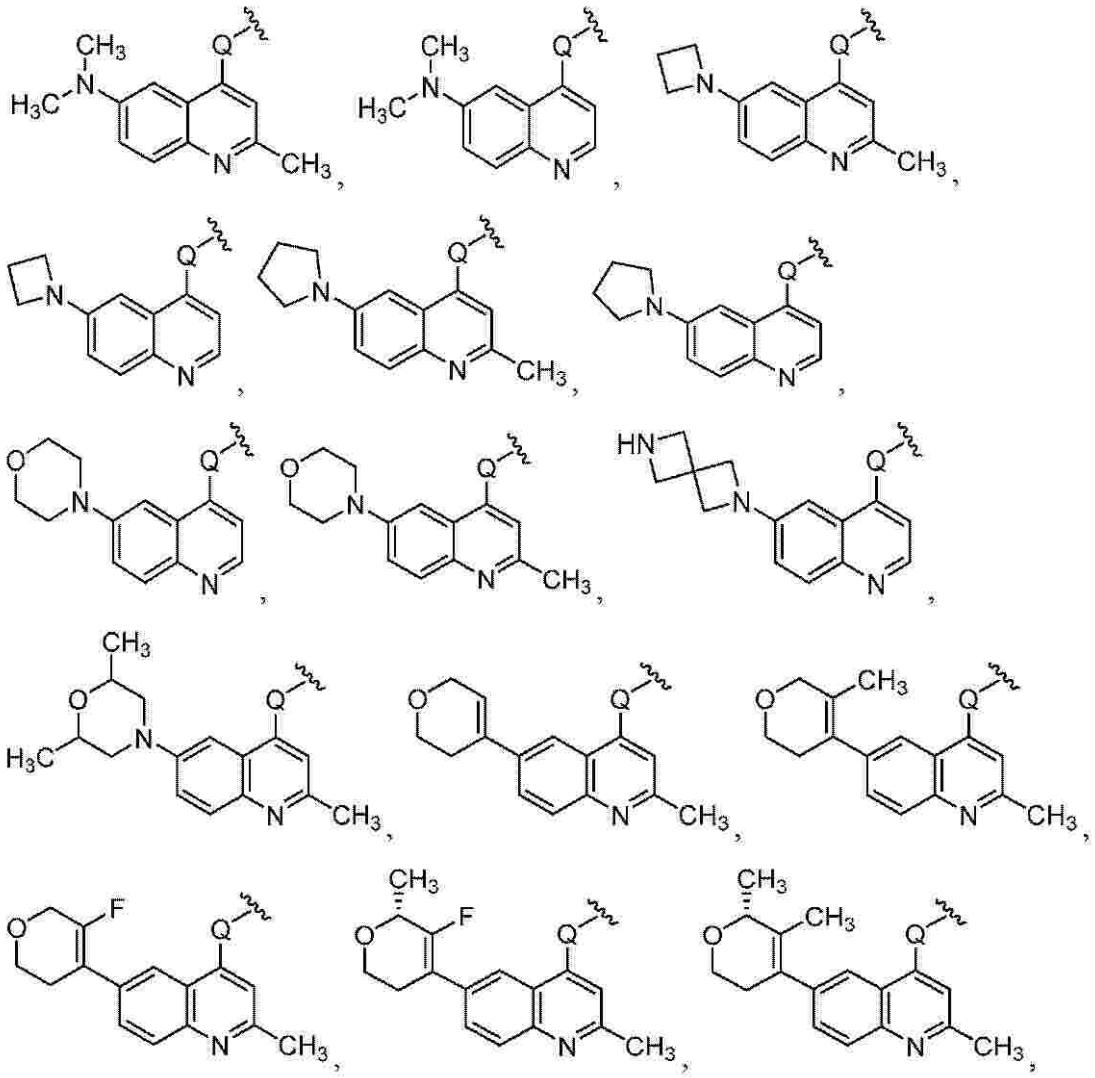
構造部分

【化５６】

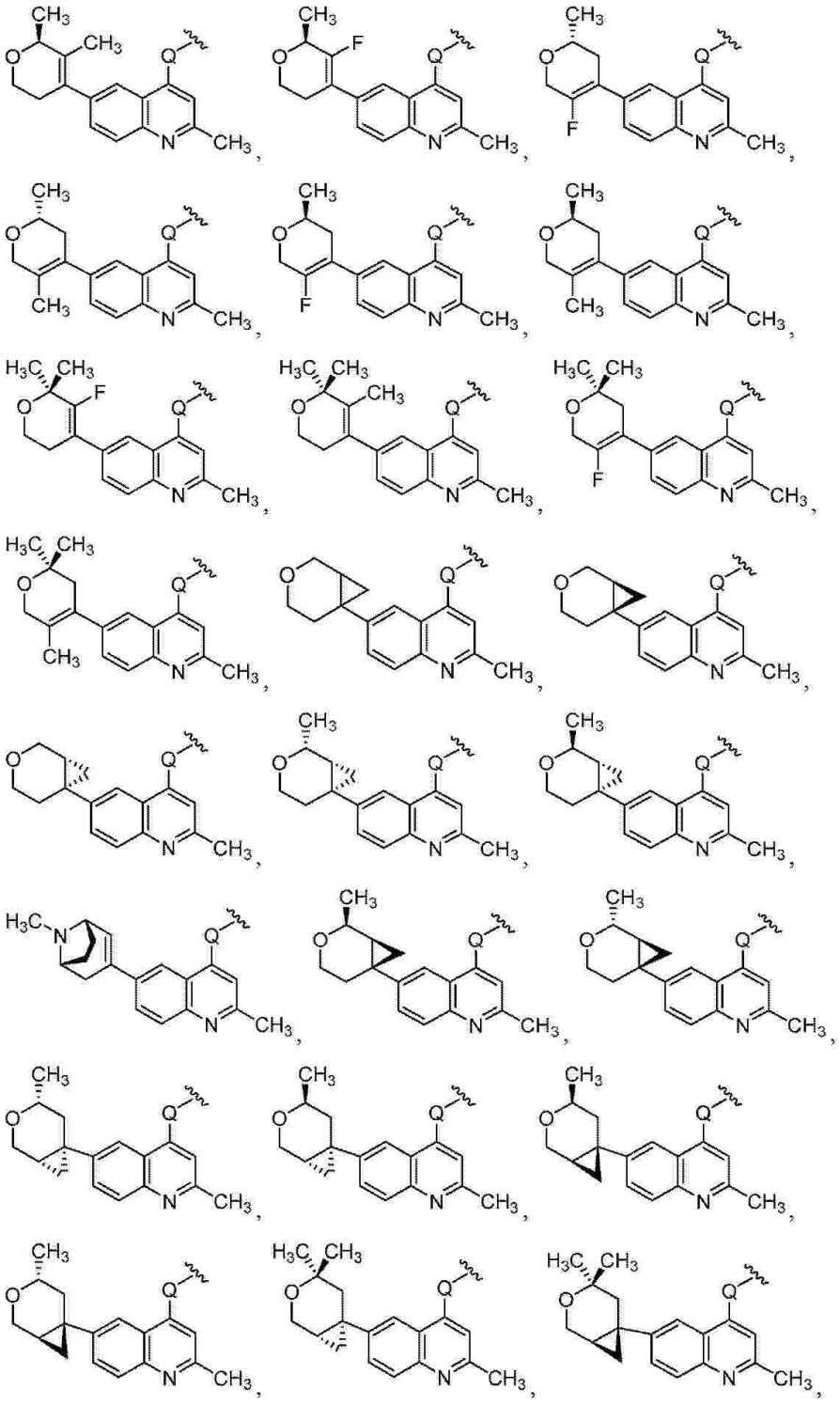


が、

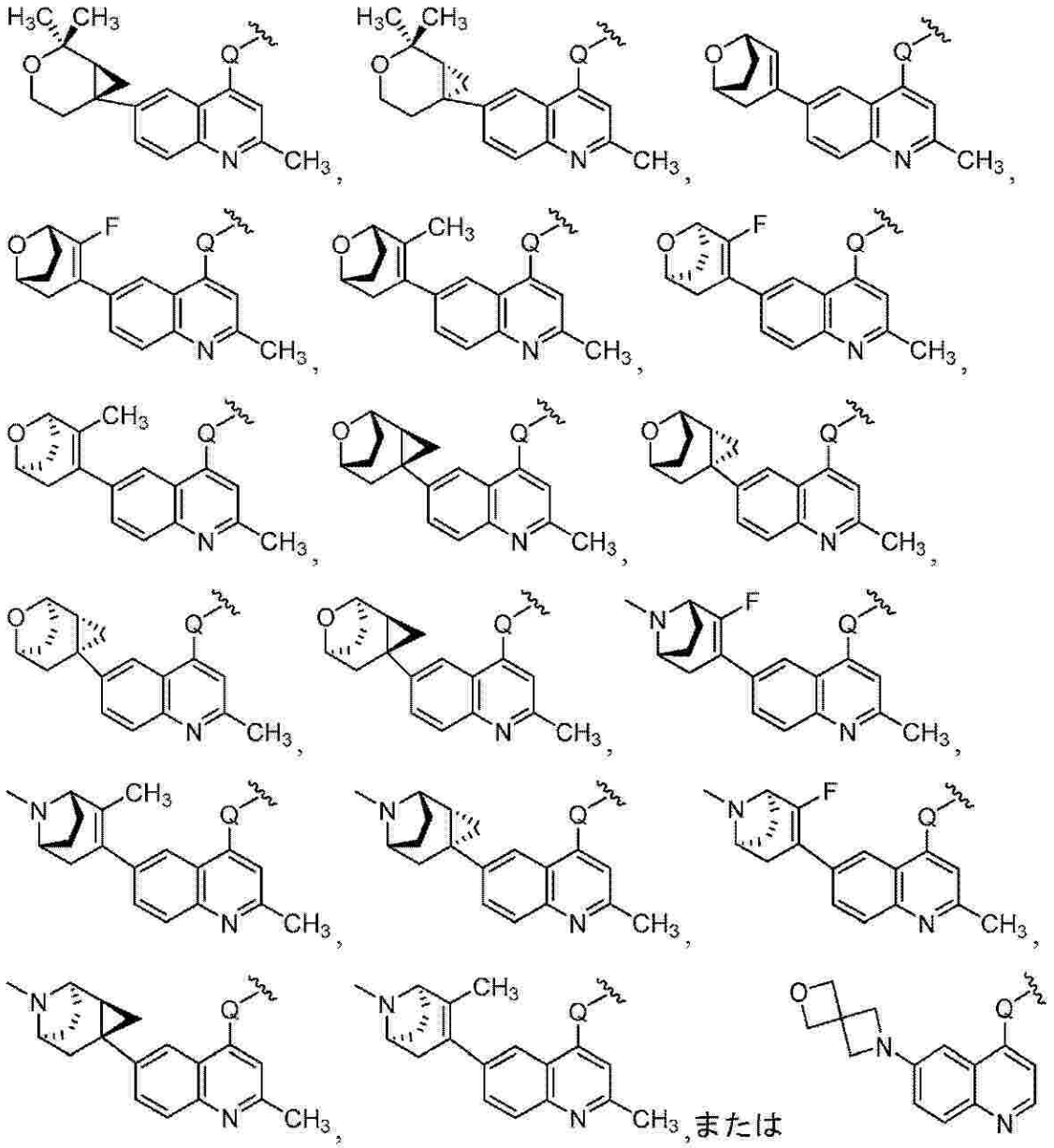
【化５７】



【化５８】



【化５９】

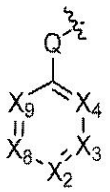


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から３、１０から１４、１８から２４および４４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４６】

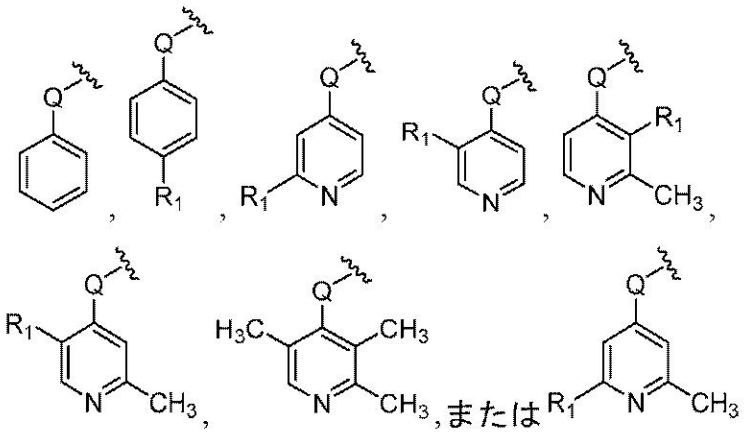
構造部分

【化６０】



が、

【化６１】

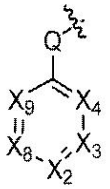


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨであり、Ｒ１が、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである、請求項１から３および１５から２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４７】

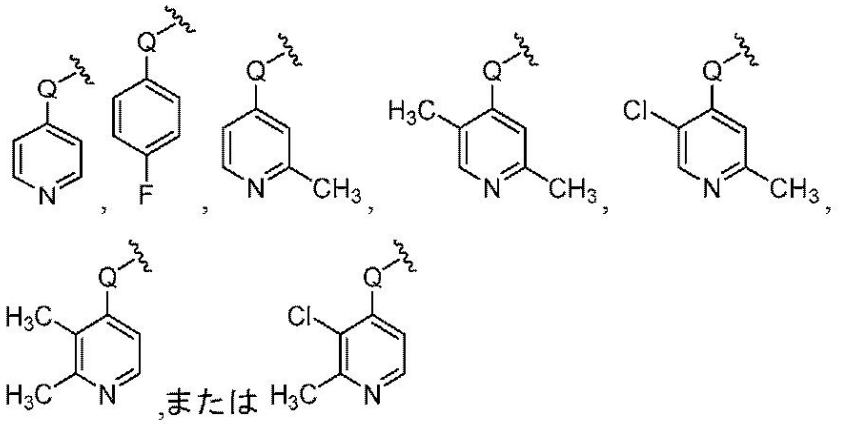
構造部分

【化６２】



が、

【化６３】

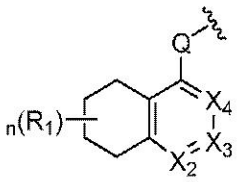


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から３、１５から２４および４６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４８】

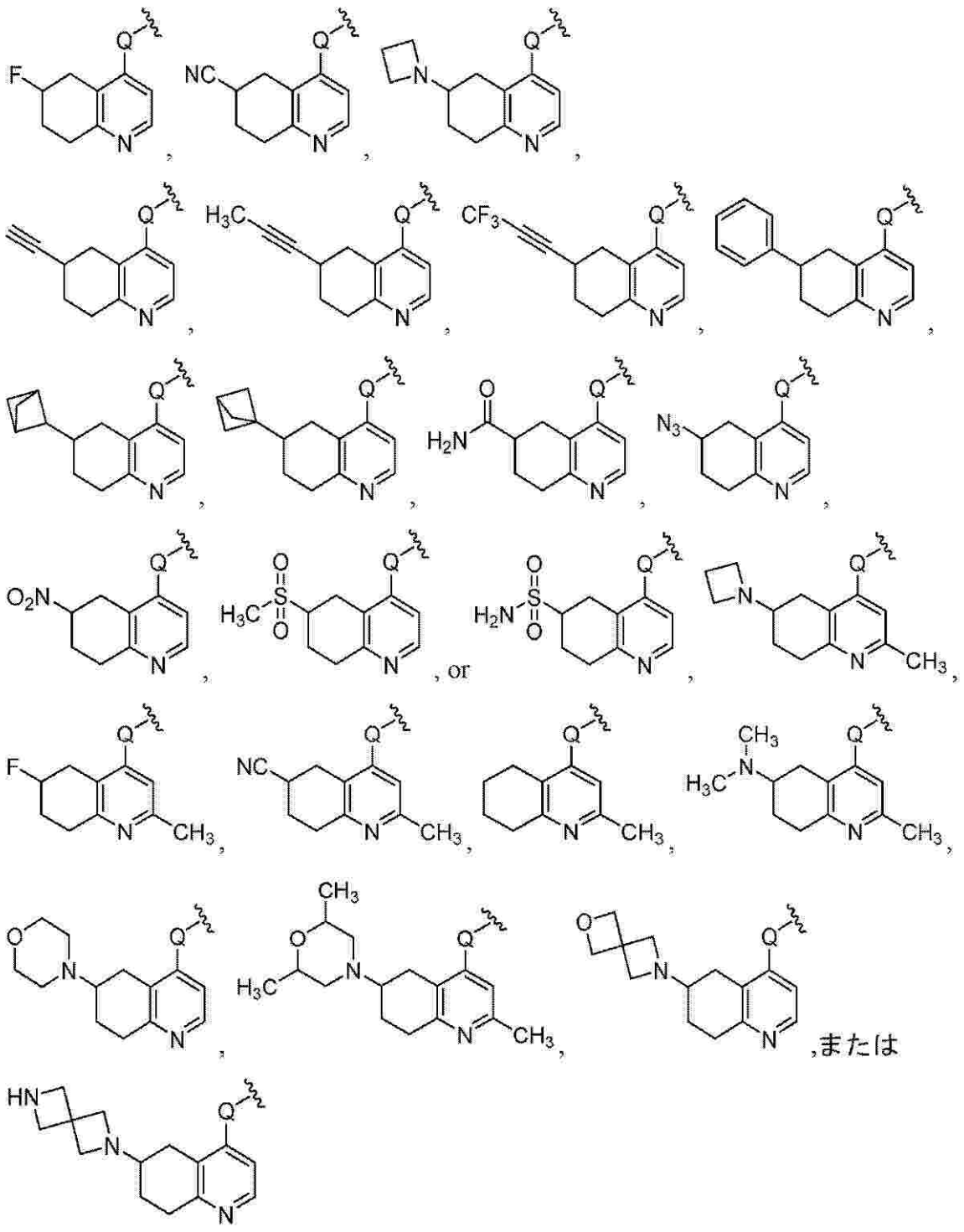
構造部分

【化６４】



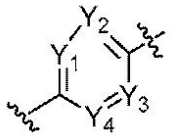
が、

【化６５】

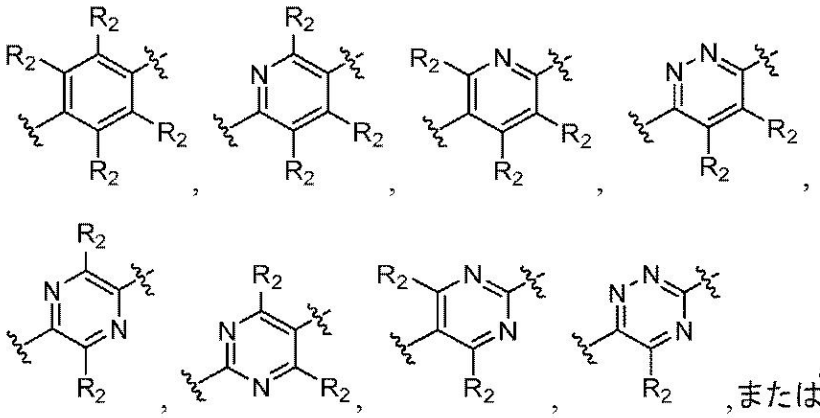


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から７および１８から２４のいずれか一項に記載の化合物。

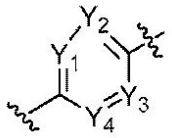
【請求項４９】
式Ｉａの式を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項５０】
式IIａの式を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項５１】
式IIIａの式を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項５２】
式IVａの式を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項５３】
構造部分
【化６６】



が、
【化６７】

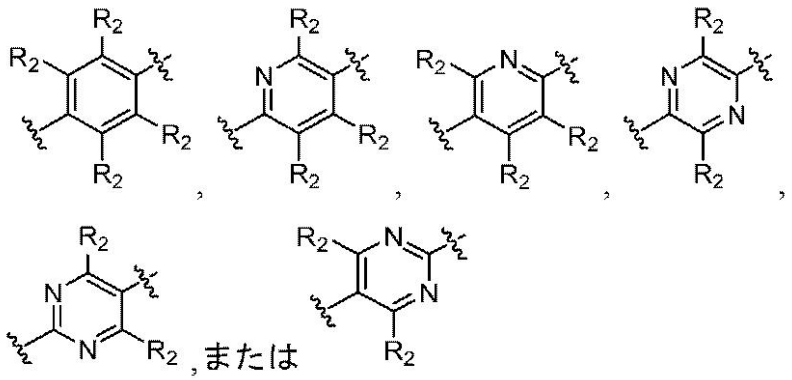


の構造を有する、請求項１、４９および５２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５４】
構造部分
【化６８】



が、

【化６９】



の構造を有する、請求項１、４９および５２から５３のいずれか一項に記載の化合物。

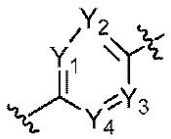
【請求項５５】

R_2の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨCH_3または－Ｎ(CH_3)$_2$である、請求項１、４９および５２から５４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５６】

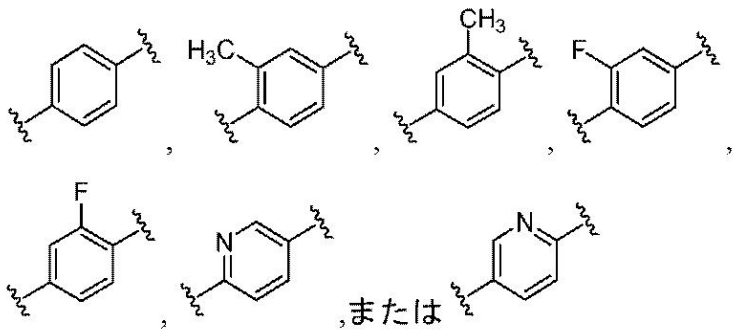
構造部分

【化７０】



が、

【化７１】

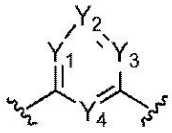


の構造を有する、請求項１、４９および５２から５５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５７】

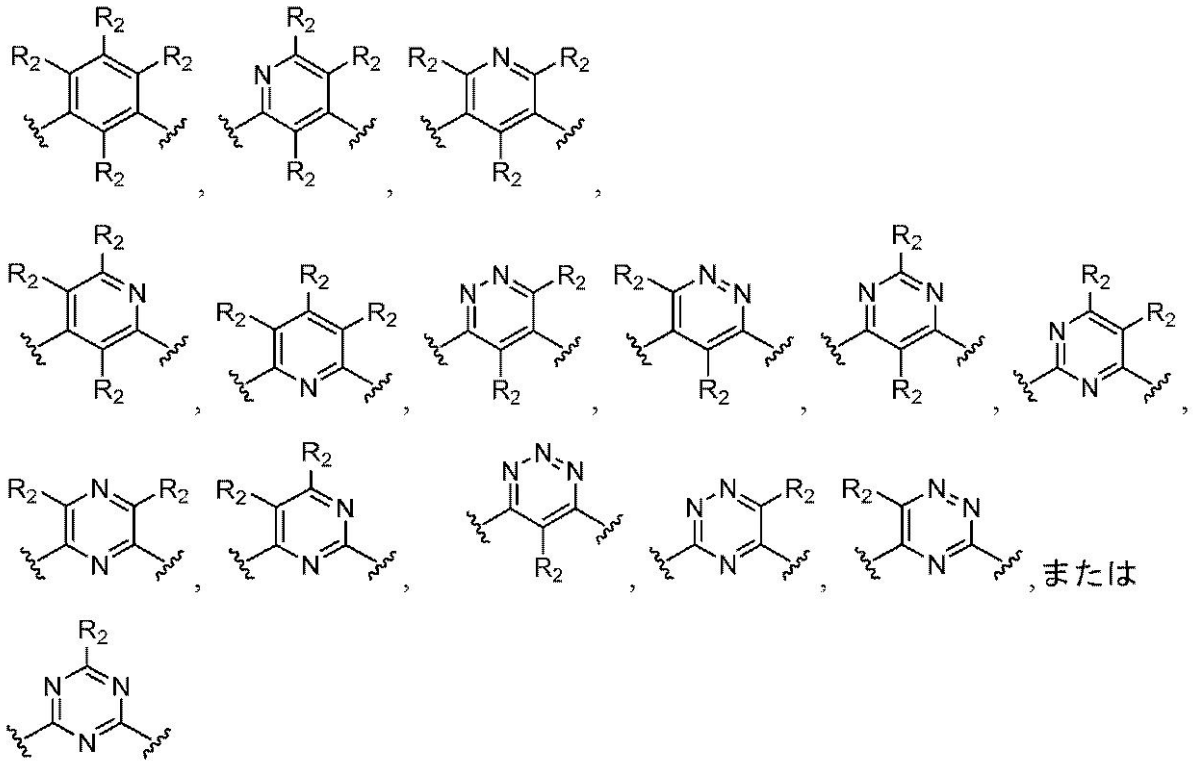
構造部分

【化７２】



が、

【化７３】

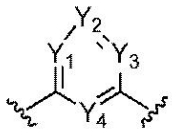


の構造を有する、請求項１および５０から５１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５８】

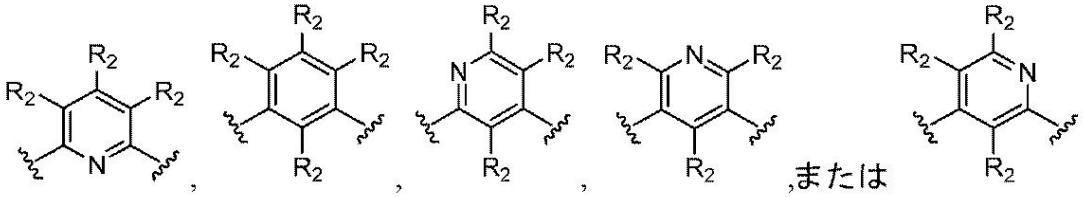
構造部分

【化７４】



が、

【化７５】

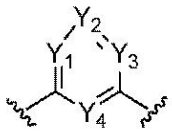


の構造を有する、請求項１、５０から５１および５７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５９】

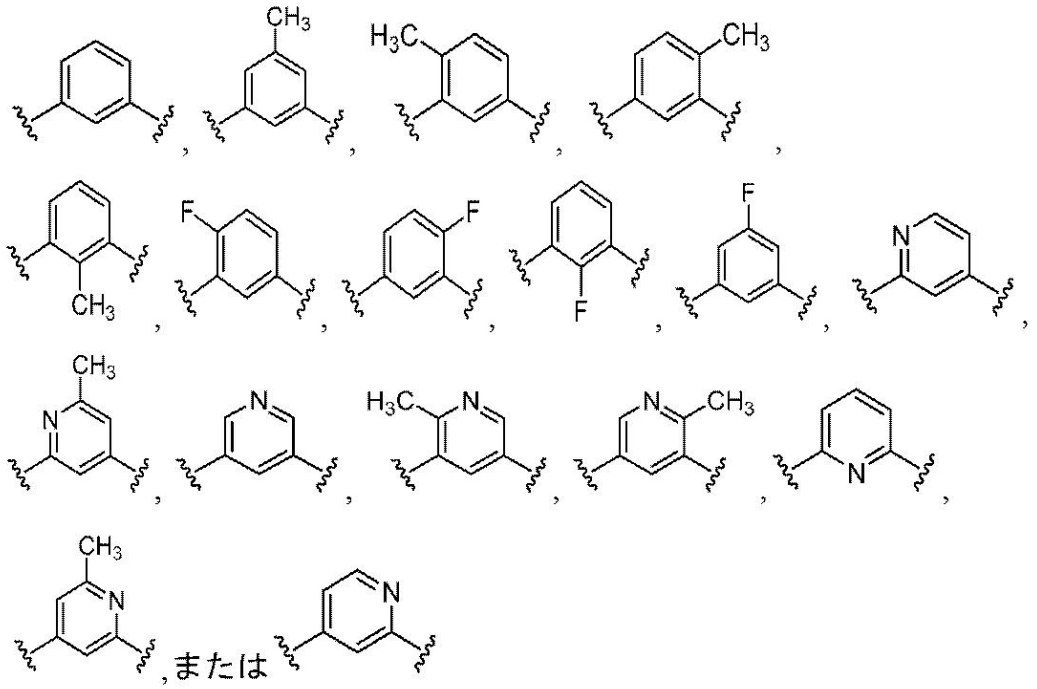
構造部分

【化７６】



が、

【化７７】

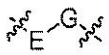


の構造を有する、請求項１、５０から５１および５７から５８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６０】

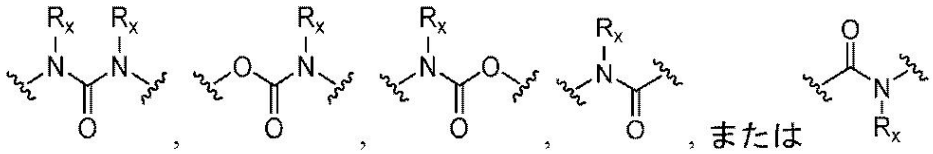
構造部分

【化７８】



が、

【化７９】

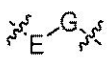


の構造を有する、請求項１および４９から５９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６１】

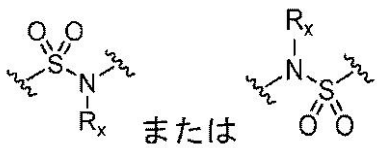
構造部分

【化８０】



が、

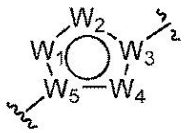
【化８１】



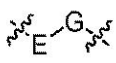
の構造を有する、請求項１および４９から５９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６２】
構造部分
【化８２】



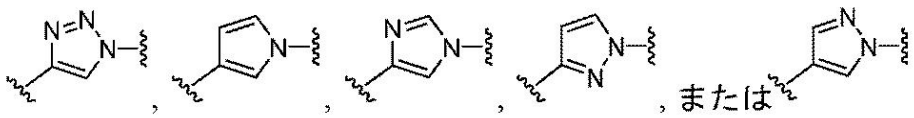
が、
【化８３】



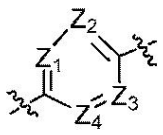
の構造を有する、請求項１および４９から５９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６３】
構造部分
【化８４】



が、
【化８５】

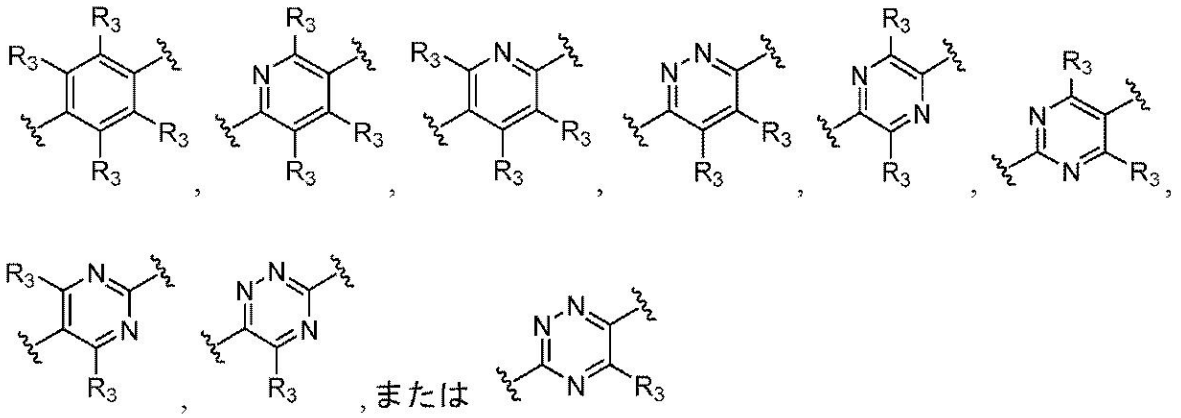


の構造を有する、請求項１、４９から５９および６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６４】
構造部分
【化８６】



が、

【化８７】

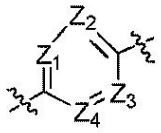


の構造を有する、請求項１、４９、５１および５３から６３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６５】

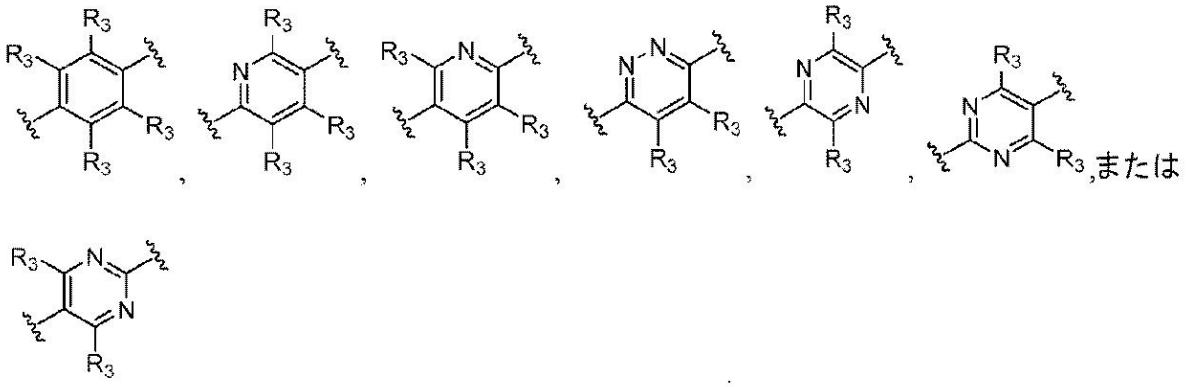
構造部分

【化８８】



が、

【化８９】



の構造を有する、請求項１、４９、５１および５３から６４のいずれか一項に記載の化合物。

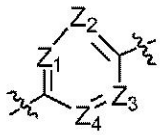
【請求項６６】

R_3の各存在が、H、ハロゲン、CH_3、CF_3、OH、NH_2、－$NHCH_3$または－$N(CH_3)_2$である、請求項１、４９、５１および５３から６５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６７】

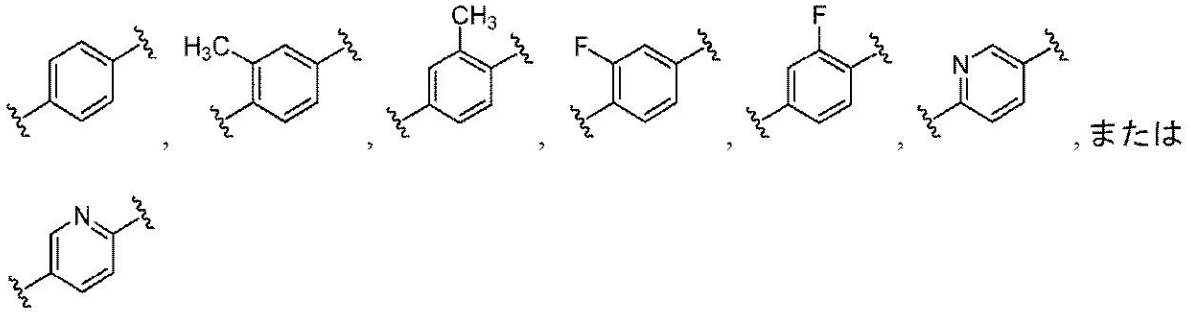
構造部分

【化９０】



が、

【化９１】

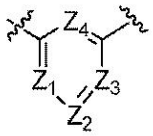


の構造を有する、請求項１、４９、５１および５３から６６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６８】

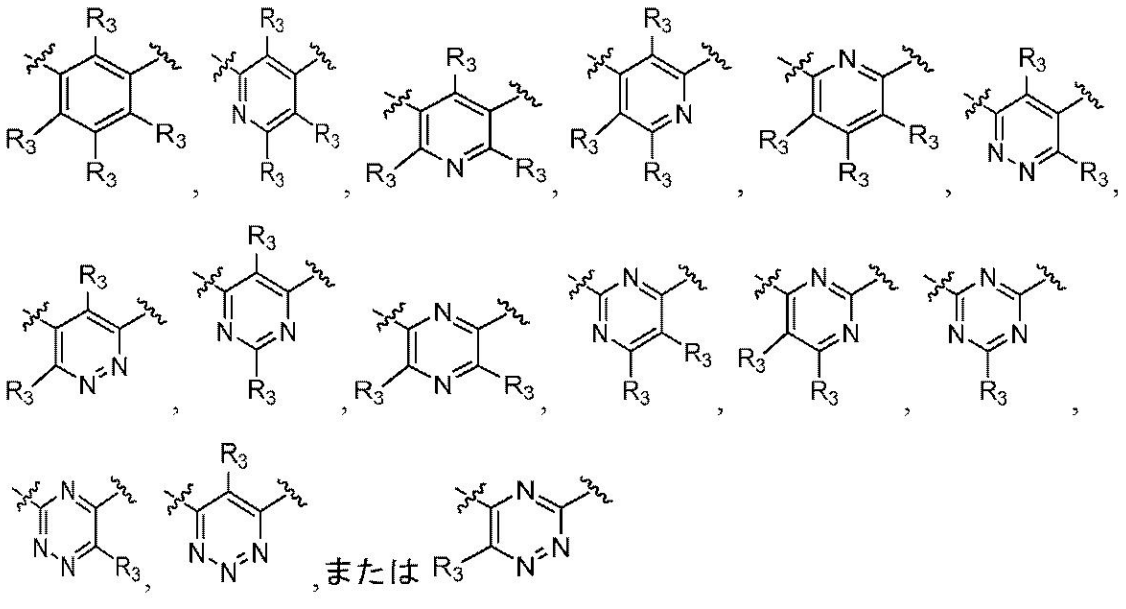
構造部分

【化９２】



が、

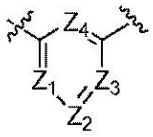
【化９３】



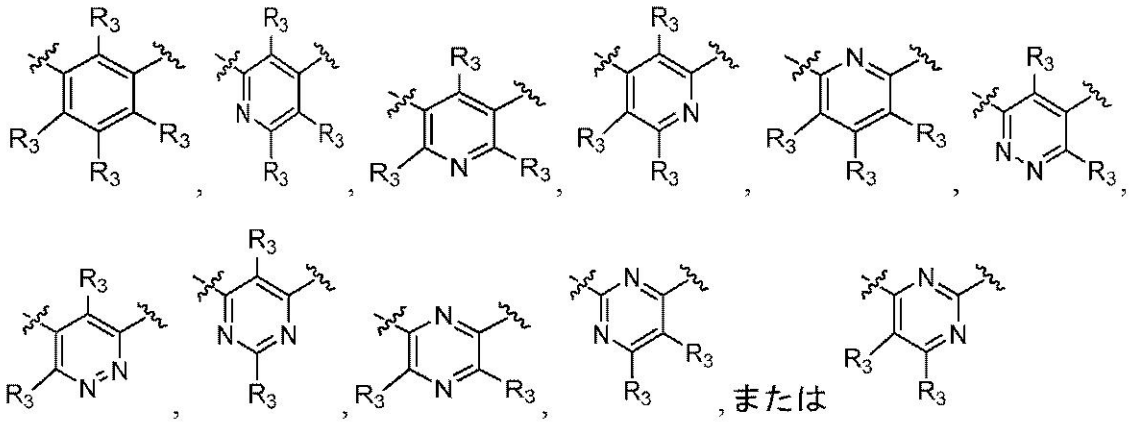
の構造を有する、請求項１、５０、５２および５３から６３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６９】

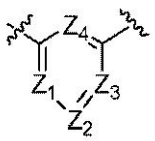
構造部分
【化９４】



が、
【化９５】

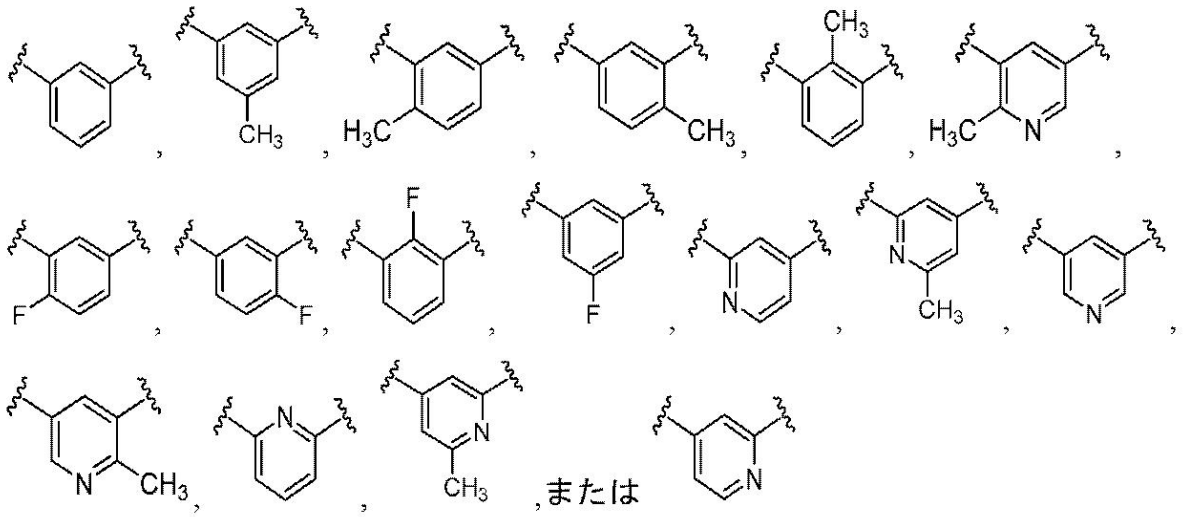


の構造を有する、請求項１、５０、５２、５３から６３および６８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７０】
R_3の各存在が、Ｈ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨCH_3または－Ｎ$(CH_3)_2$である、請求項１、５０、５２、５３から６３および６８から６９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７１】
構造部分
【化９６】



が、

【化９７】

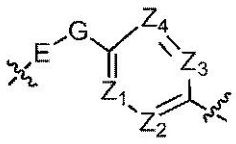


の構造を有する、請求項１、５０、５２、５３から６３および６８から７０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７２】

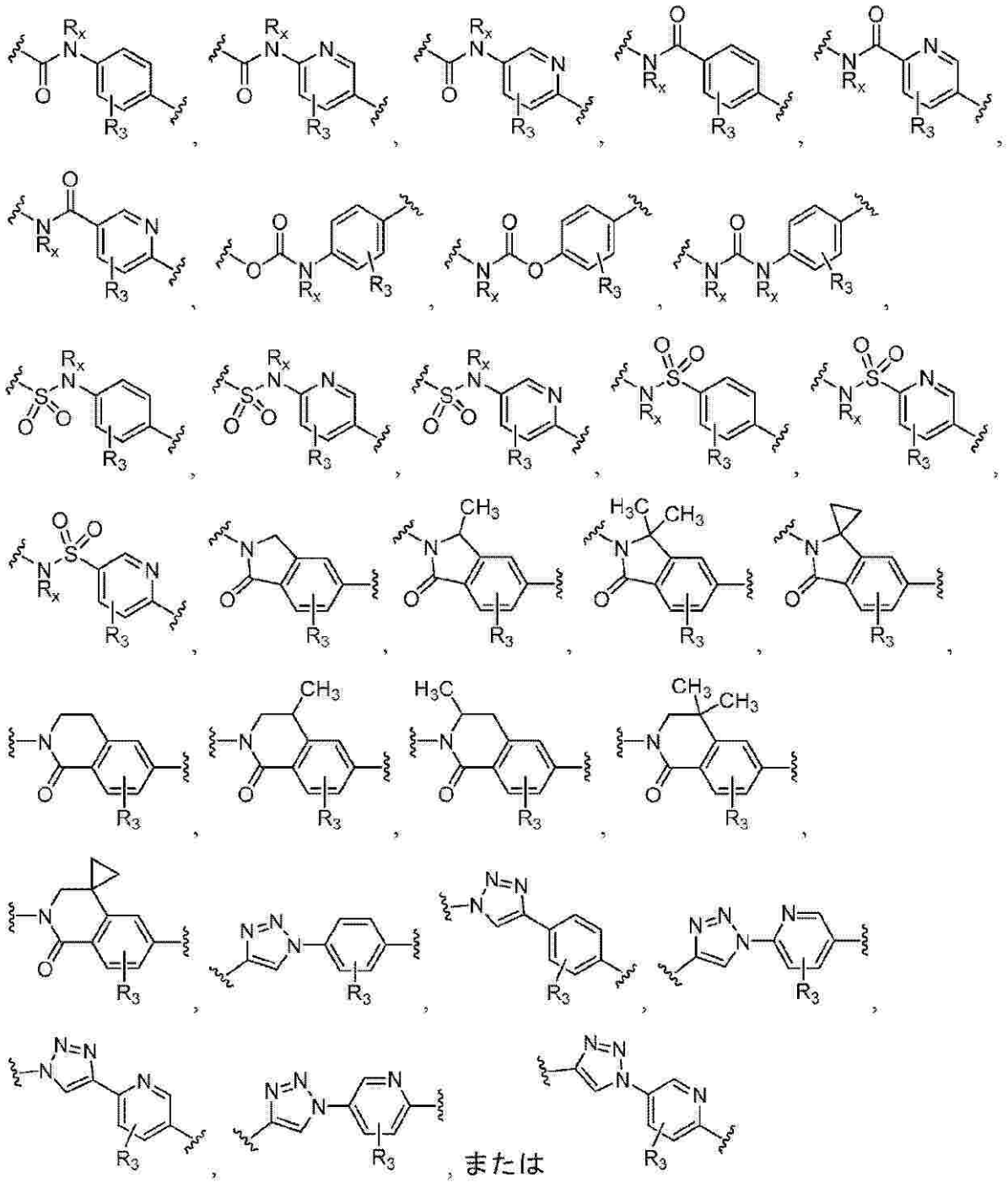
構造部分

【化９８】



が、

【化９９】

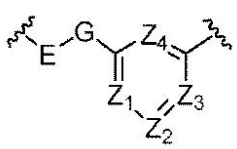


の構造を有し、R_3がＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり、R_xがＨ、CH_3またはCH_2CH_3である、請求項１、４９および５１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７３】

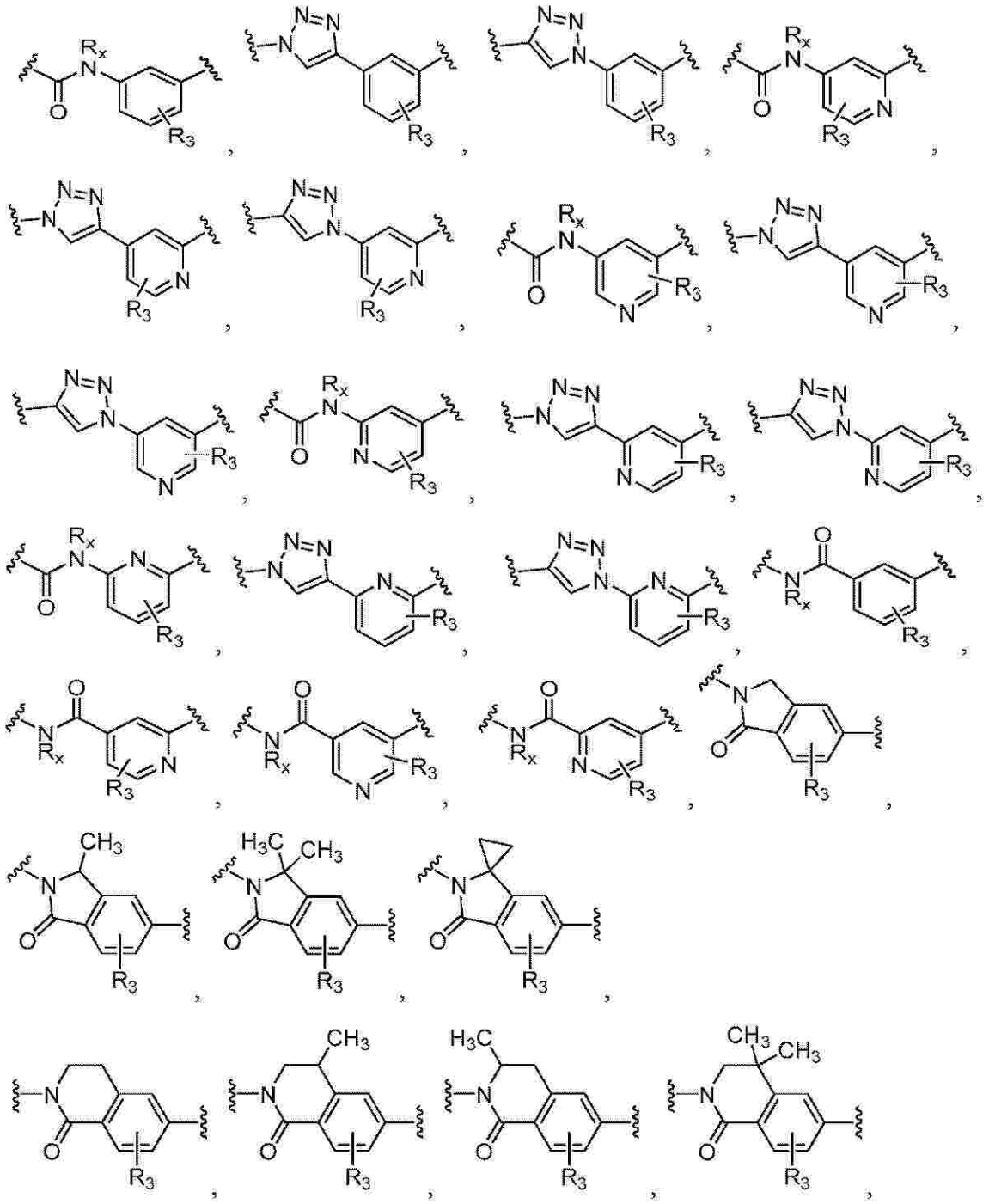
構造部分

【化１００】

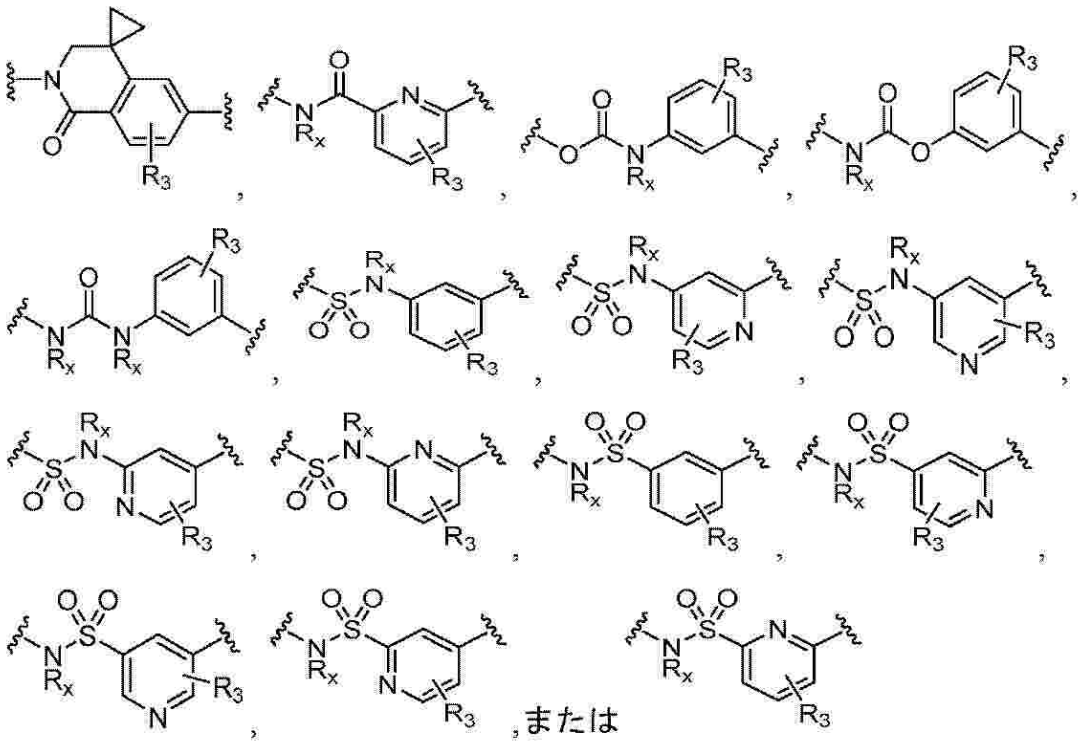


が、

【化１０１】



【化１０２】

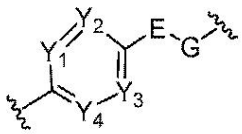


の構造を有し、R_3がＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり、R_xがＨ、CH_3またはCH_2CH_3である、請求項１、５０および５２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７４】

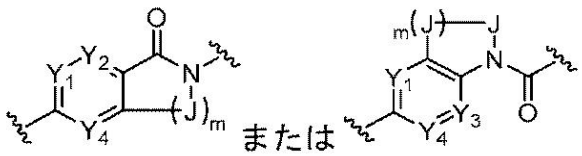
構造部分

【化１０３】



が、

【化１０４】

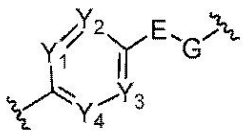


の構造を有し、ｍの各存在が、独立して、１または２であり、ＪがＣ(R_y)$_2$であり、R_yの各存在が、独立して、Ｈ、(C_1～C_6)アルキル、ＯＨ、Ｏ(C_1～C_6)アルキルまたはハロゲンである、請求項１、４９および５２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７５】

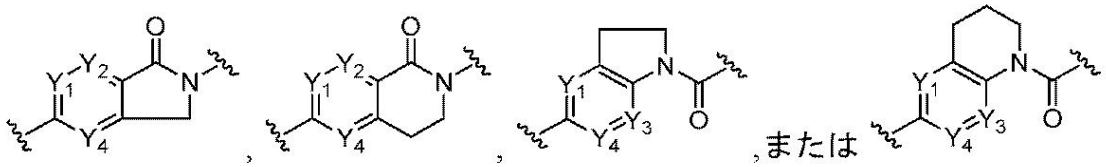
構造部分

【化１０５】



が、

【化１０６】

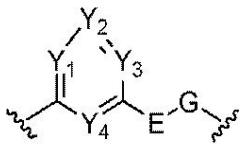


の構造を有し、Y_1、Y_2、Y_3およびY_4が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$またはＣＦである、請求項１、４９、５２および７４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７６】

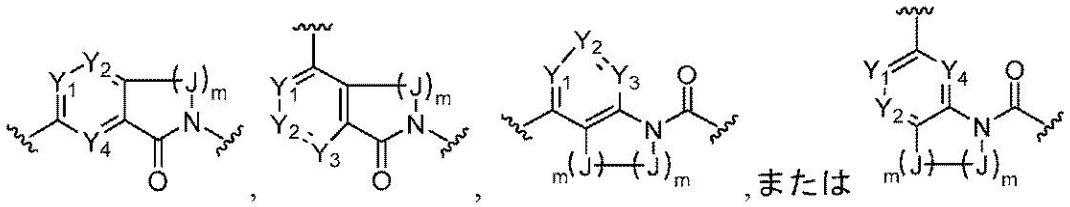
構造部分

【化１０７】



が、

【化１０８】

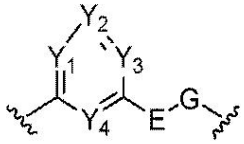


の構造を有し、ｍの各存在が、独立して、１または２であり、ＪがＣ(Ｒ$_y$)$_2$であり、Ｒ$_y$の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルまたはハロゲンである、請求項１および５０から５１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７７】

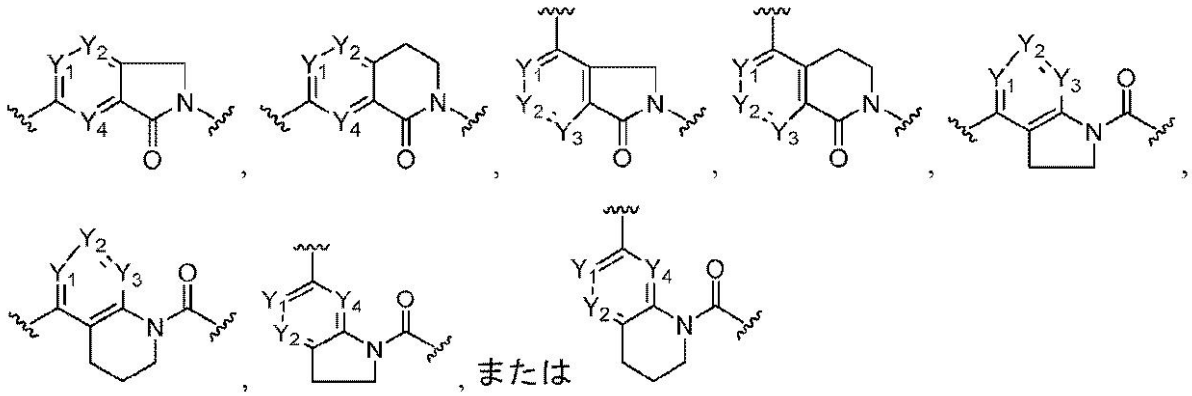
構造部分

【化１０９】



が、

【化１１０】

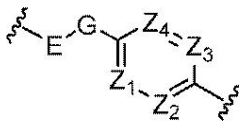


の構造を有し、Y_1、Y_2、Y_3およびY_4が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$またはＣＦである、請求項１、５０から５１および７６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７８】

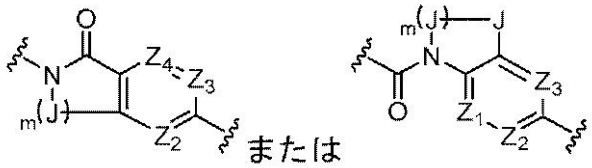
構造部分

【化１１１】



が、

【化１１２】

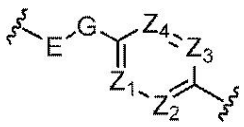


の構造を有し、ｍの各存在が、独立して、１または２であり、ＪがＣ(Ｒ$_z$)$_2$であり、Ｒ$_z$の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルまたはハロゲンである、請求項１、４９および５１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７９】

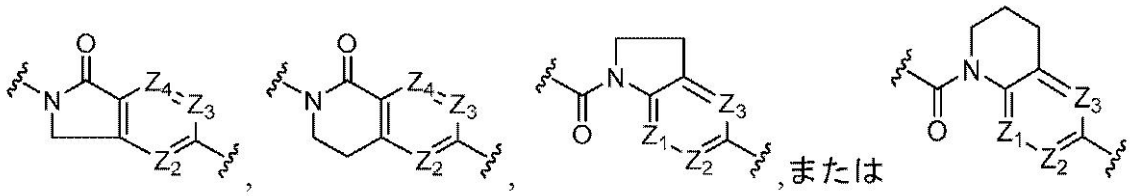
構造部分

【化１１３】



が、

【化１１４】



の構造を有し、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、CCH_3またはＣＦである、請求項１、４９、５１および７８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８０】

式Ｉｂの式を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項８１】

式IIｂの式を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項８２】

式IIIｂの式を有する、請求項１に記載の化合物。

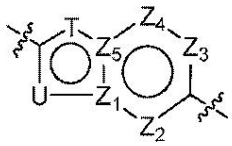
【請求項８３】

式IVｂの式を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項８４】

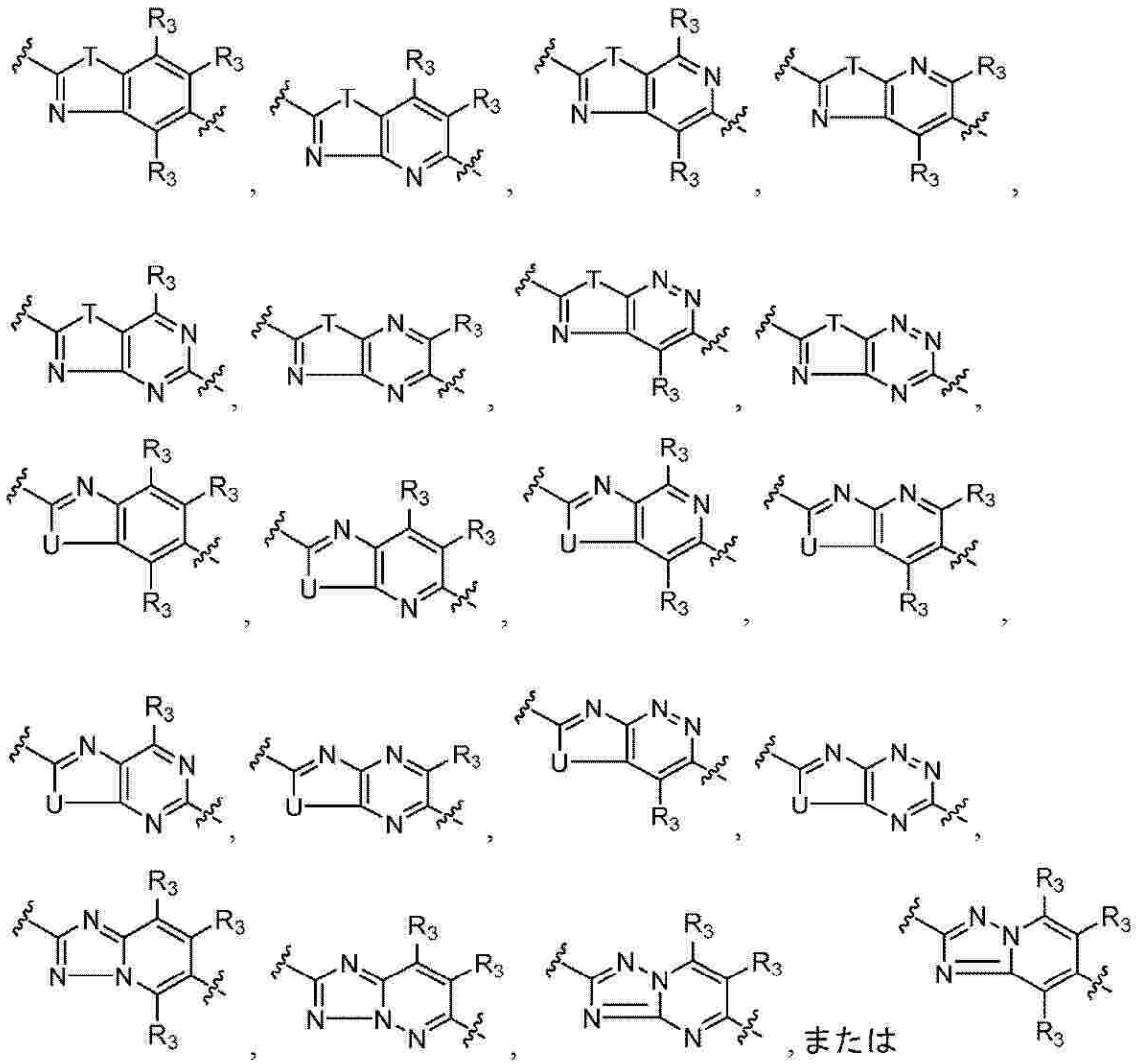
構造部分

【化１１５】



が、

【化１１６】



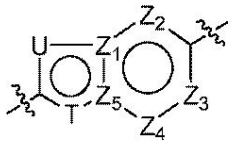
の構造を有し、ＴおよびＵの各存在が、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲ

ａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである、請求項１、８０および８２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８５】

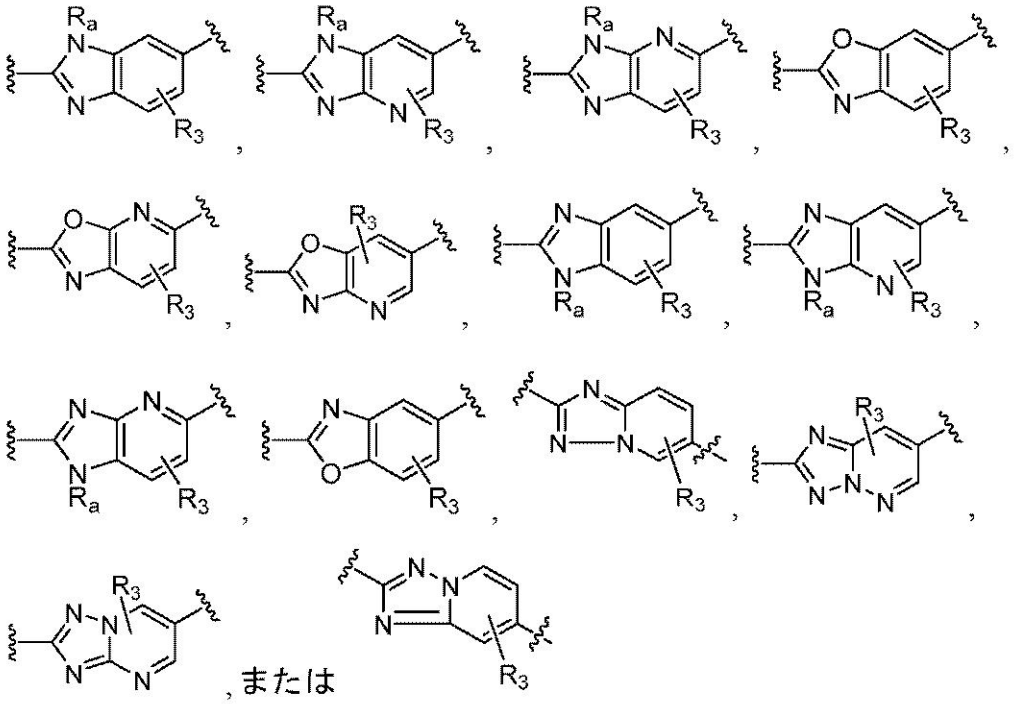
構造部分

【化１１７】



が、

【化１１８】

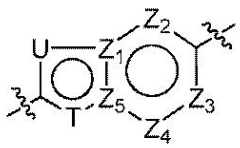


の構造を有し、Ｒ３が、Ｈ、ＣＨ３、ＯＨ、ハロゲンまたはＮＨ２であり、Ｒａが、Ｈ、ＣＨ３またはＣＨ２ＣＨ３である、請求項１、８０、８２および８４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８６】

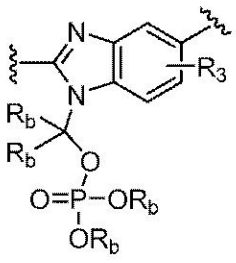
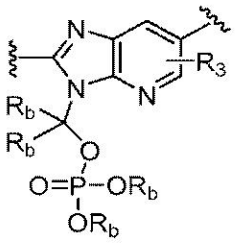
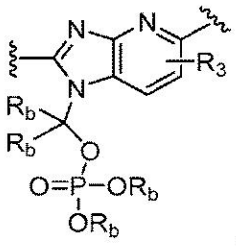
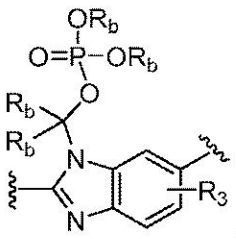
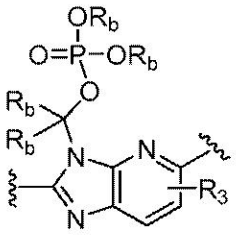
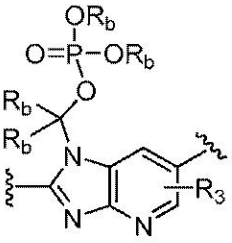
構造部分

【化１１９】



が、

【化１２０】

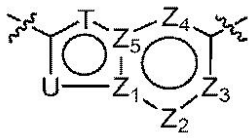

,

,

,

,

,または


の構造を有する、請求項１、８０、８２および８４から８５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８７】

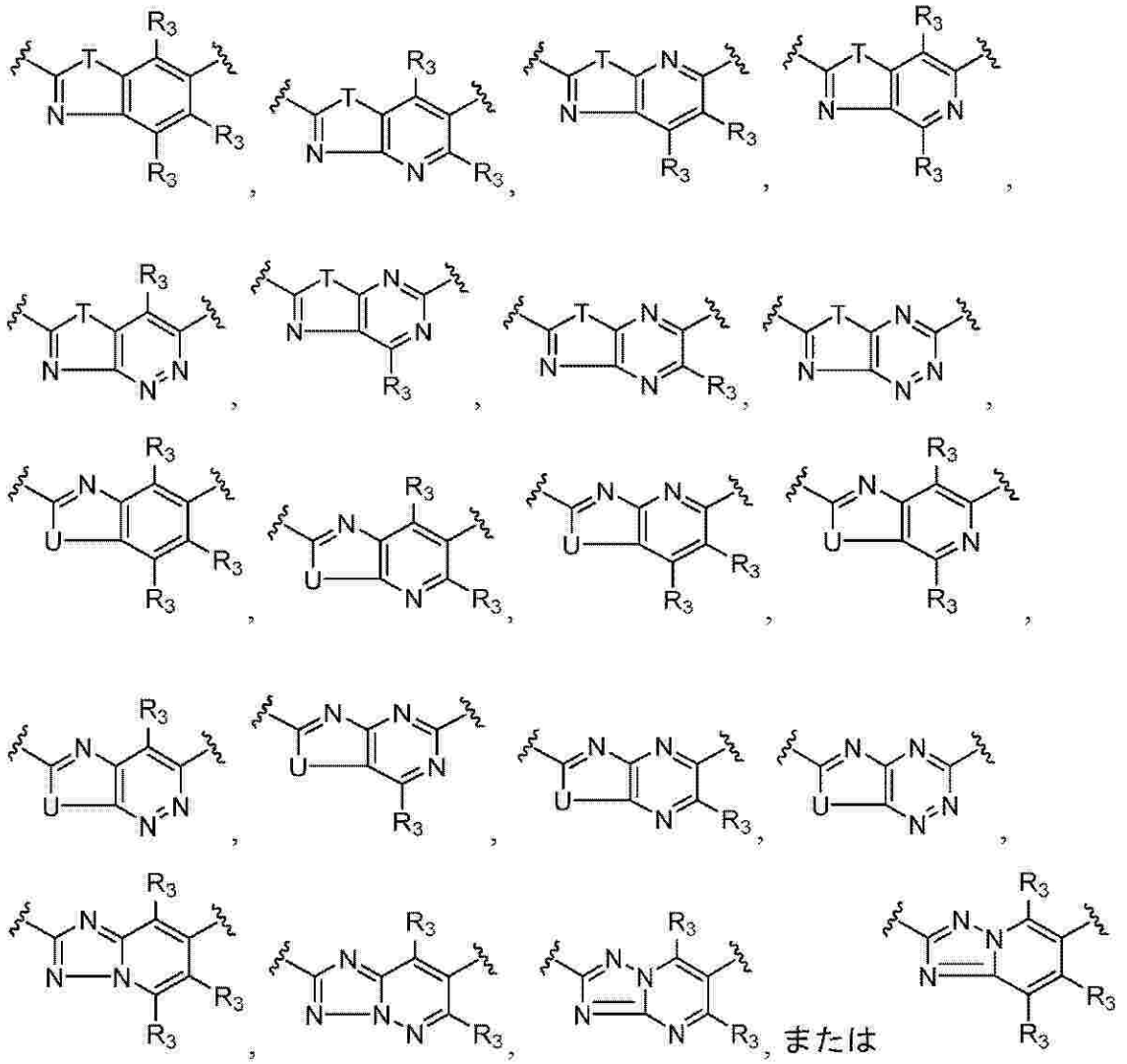
構造部分

【化１２１】



が、

【化１２２】

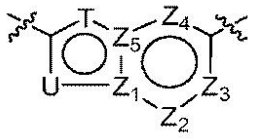


の構造を有し、ＴおよびＵの各存在が、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである、請求項１、８１および８３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８８】

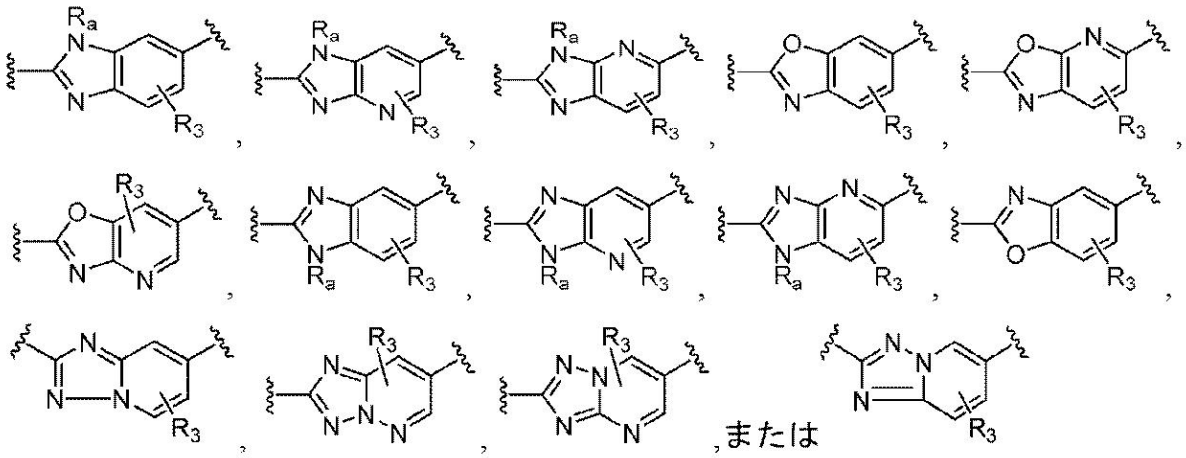
構造部分

【化１２３】



が、

【化１２４】

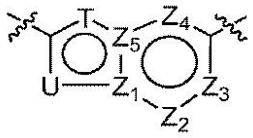


の構造を有し、R_3がH、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aがH、CH_3またはCH_2CH_3である、請求項１、８１、８３および８７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８９】

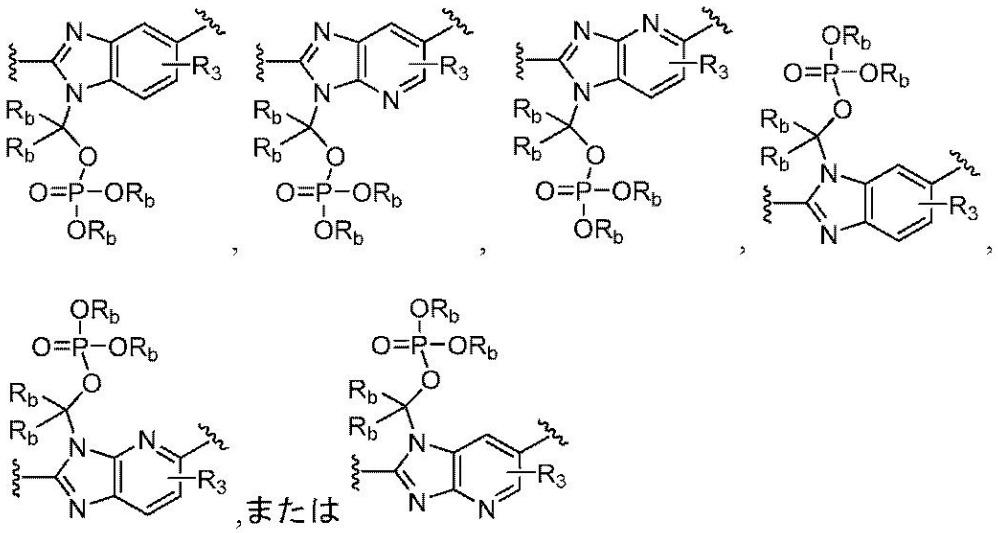
構造部分

【化１２５】



が、

【化１２６】



の構造を有する、請求項１、８１、８３および８７から８８のいずれか一項に記載の化合物。

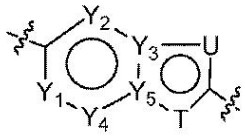
【請求項９０】

R_bの各存在が、独立して、Hまたは(C_1～C_6)アルキルである、請求項８４、８６、８７および８８のいずれか一項に記載の化合物。

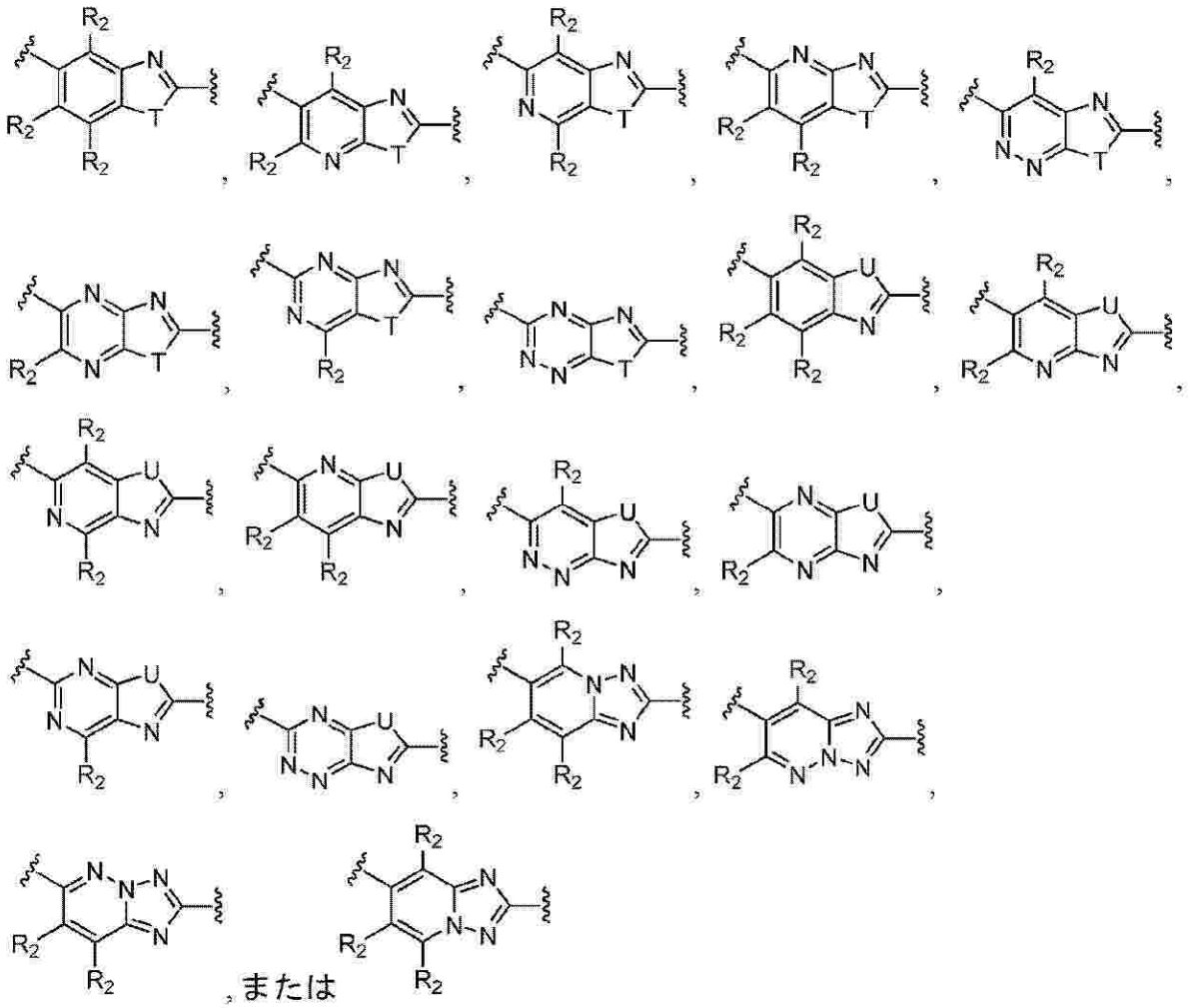
【請求項９１】

R_bの各存在が、独立して、H、CH_3、CH_2CH_3または$CH(CH_3)_2$である、請求項８４、８６、８７、８８および９０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９２】
式Ｉｃの式を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項９３】
式IIｃの式を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項９４】
式IIIｃの式を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項９５】
式IVｃの式を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項９６】
構造部分
【化１２７】



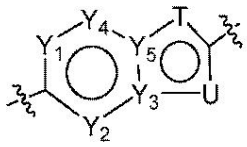
が、
【化１２８】



の構造を有し、ＴおよびＵの各存在が、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである、請求項１、９２および９５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９７】

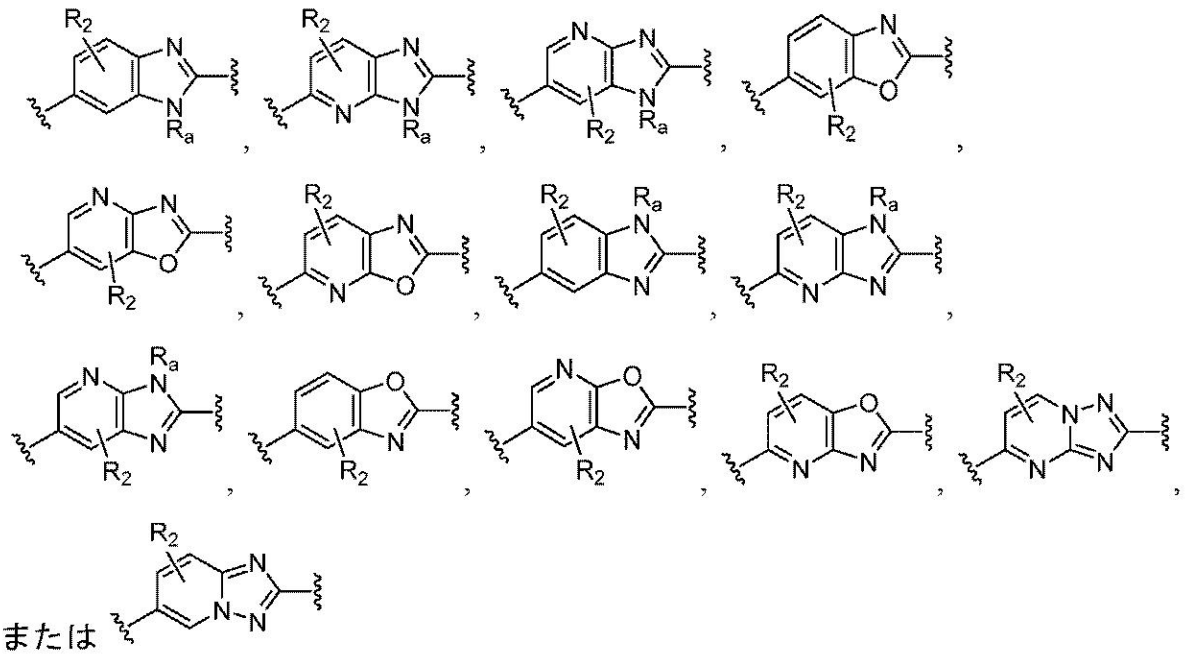
構造部分

【化１２９】



が、

【化１３０】

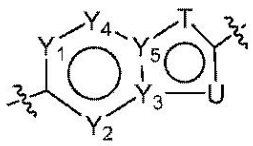


の構造を有し、R_2がH、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aがH、CH_3またはCH_2CH_3である、請求項１、９２および９５から９６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９８】

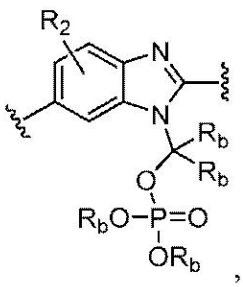
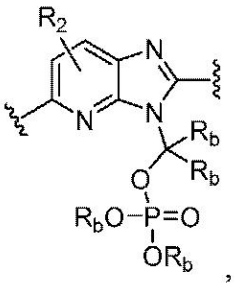
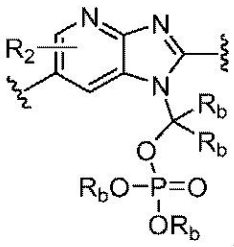
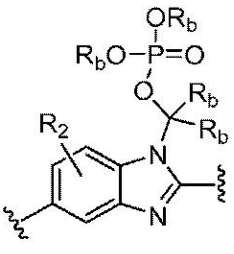
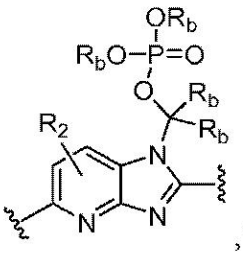
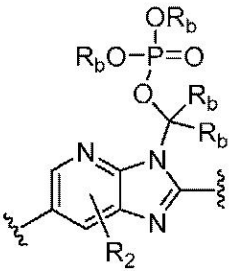
構造部分

【化１３１】



が、

【化１３２】

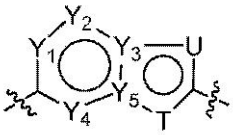

,

,

,

,

,または


の構造を有する、請求項１、９２および９５から９７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９９】

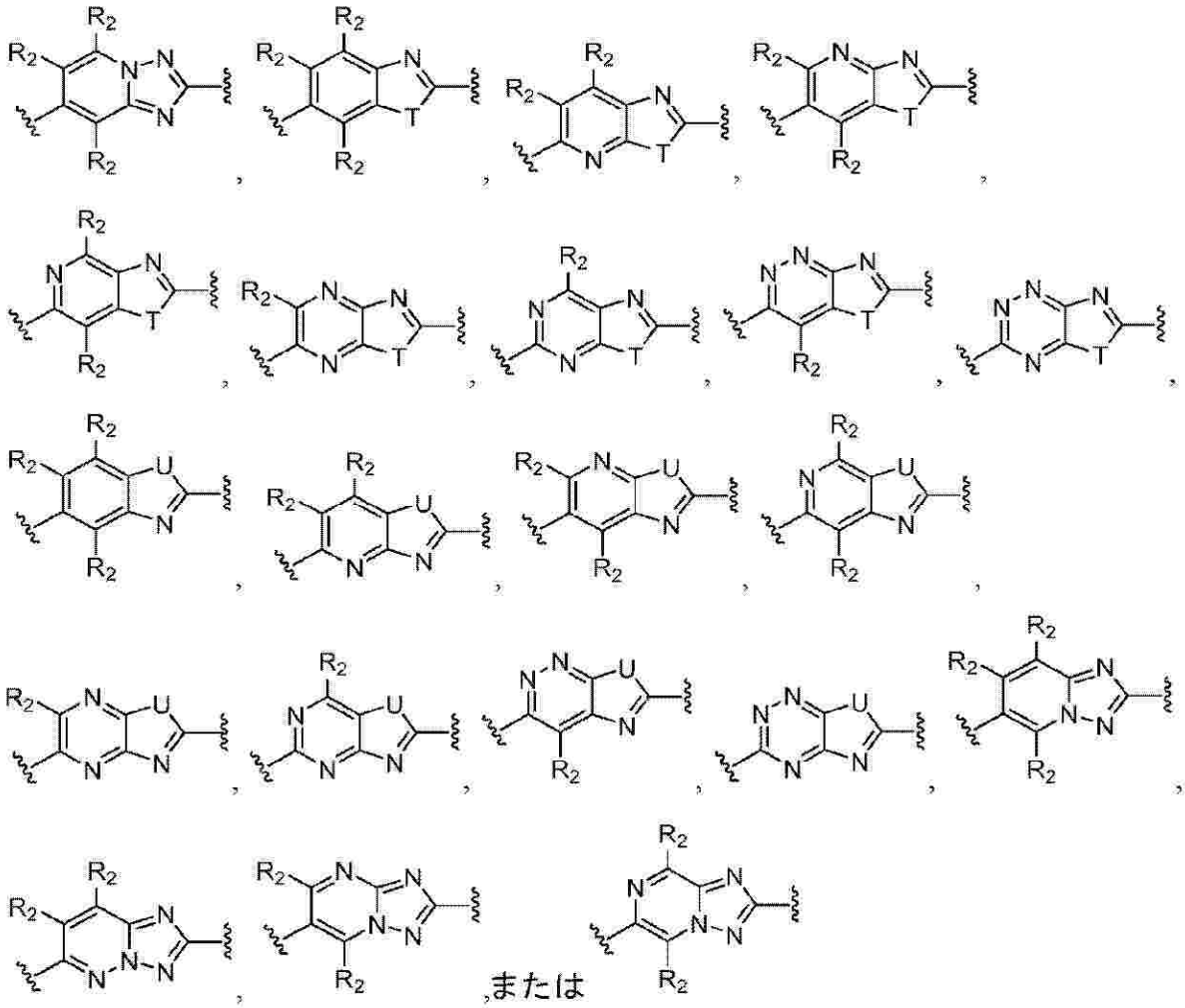
構造部分

【化１３３】



が、

【化１３４】

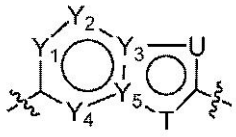


の構造を有し、ＴおよびＵの各存在が、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである、請求項１および９３から９４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１００】

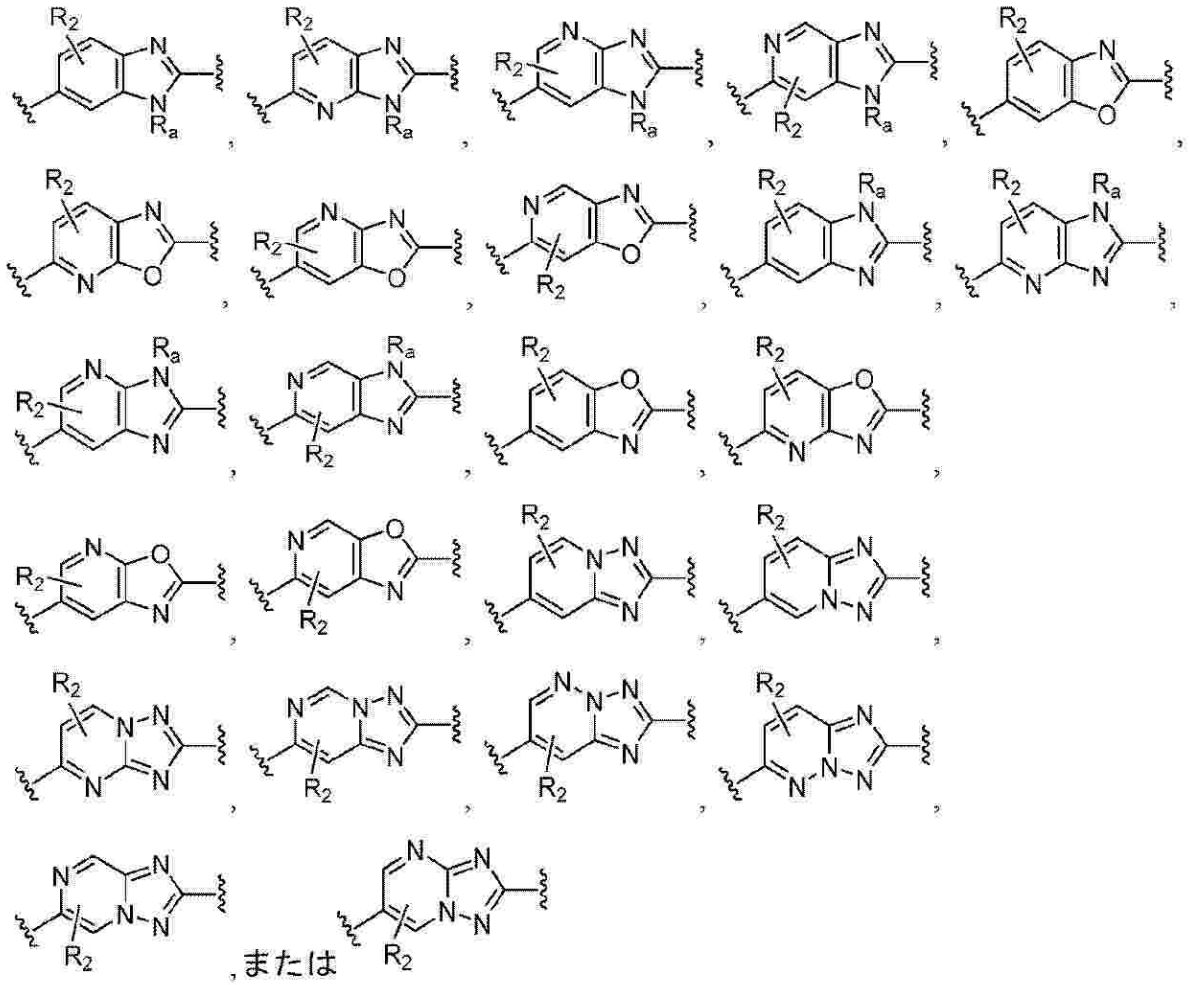
構造部分

【化１３５】



が、

【化１３６】

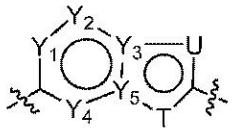


の構造を有し、R_2がＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aがＨ、CH_3またはCH_2CH_3である、請求項１、９３から９４および９９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０１】

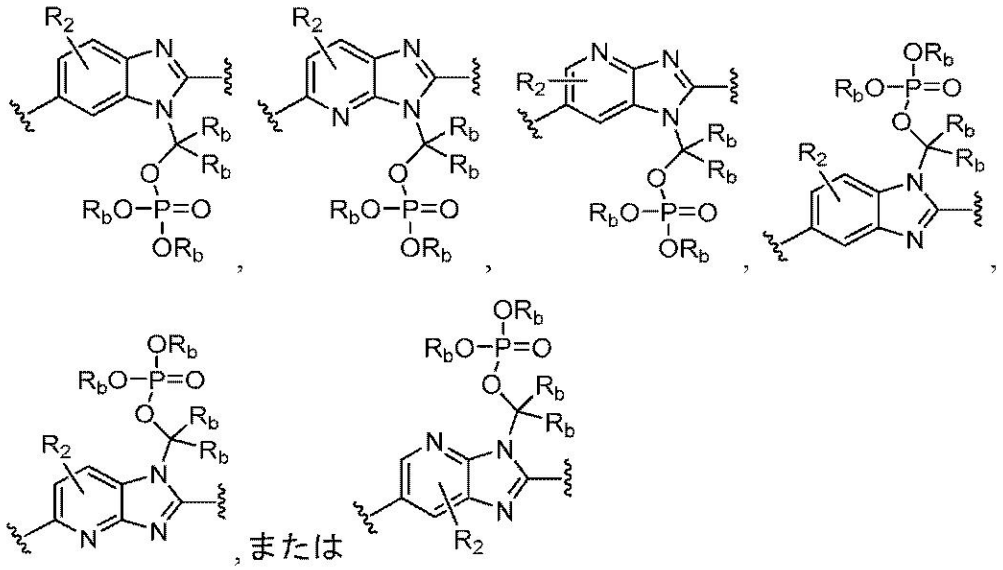
構造部分

【化１３７】



が、

【化１３８】



の構造を有する、請求項１、９３から９４および９９から１００のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０２】

R_bの各存在が、独立して、Hまたは(C_1～C_6)アルキルである、請求項９６、９８、９９および１０１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０３】

R_bの各存在が、独立して、H、CH_3、CH_2CH_3または$CH(CH_3)_2$である、請求項９６、９８、９９および１０１から１０２のいずれか一項に記載の化合物。

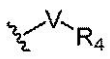
【請求項１０４】

R_2の各存在が、独立して、H、CH_3、OH、NH_2またはハロゲンである、請求項１および９６から１０３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０５】

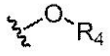
構造部分

【化１３９】



が、

【化１４０】

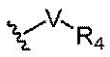


の構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０６】

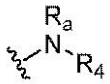
構造部分

【化１４１】

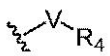


が、

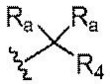
【化１４２】



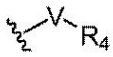
の構造を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０７】
構造部分
【化１４３】



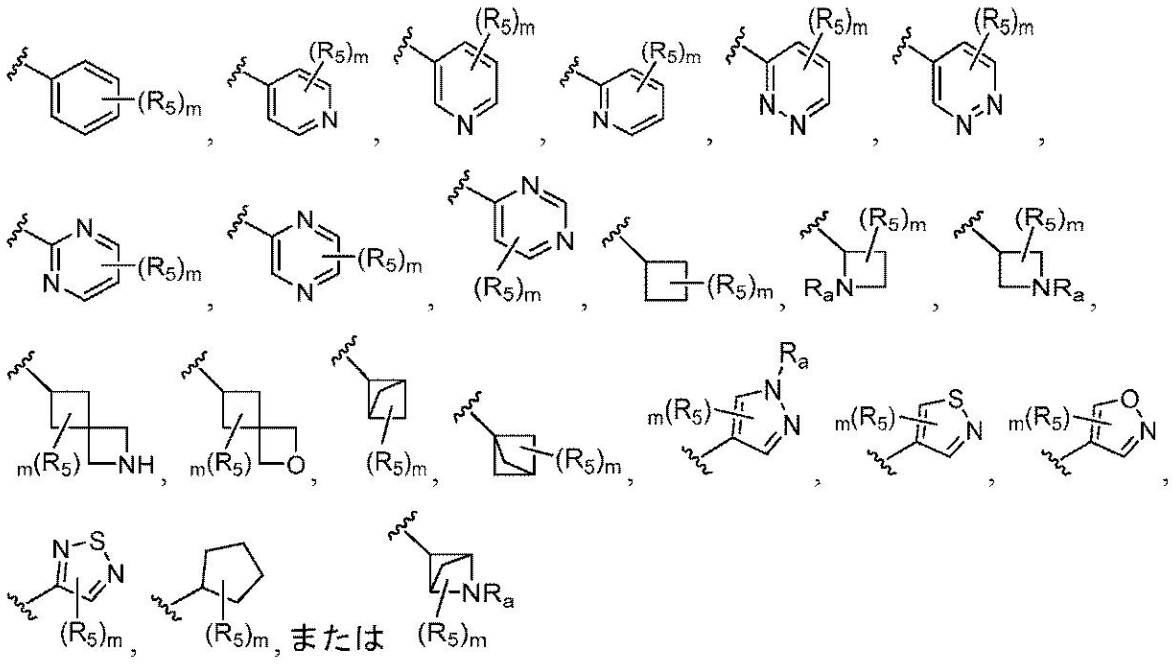
が、
【化１４４】



の構造を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０８】
構造部分
【化１４５】



のＶおよびＲ４が一緒になって、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルを形成する、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０９】
Ｖが存在しない、請求項１に記載の化合物。
【請求項１１０】
Ｒ４が(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、
【化１４６】



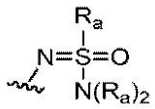
または

であり、ｍが０～３の整数である、請求項１および１０５から１０９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１１】

Ｒ５の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、ＯＲａ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、ＣＮ、ＣＦ３、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキルまたは

【化１４７】

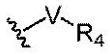


であり、Ｒａの各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニルまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項１または１１０に記載の化合物。

【請求項１１２】

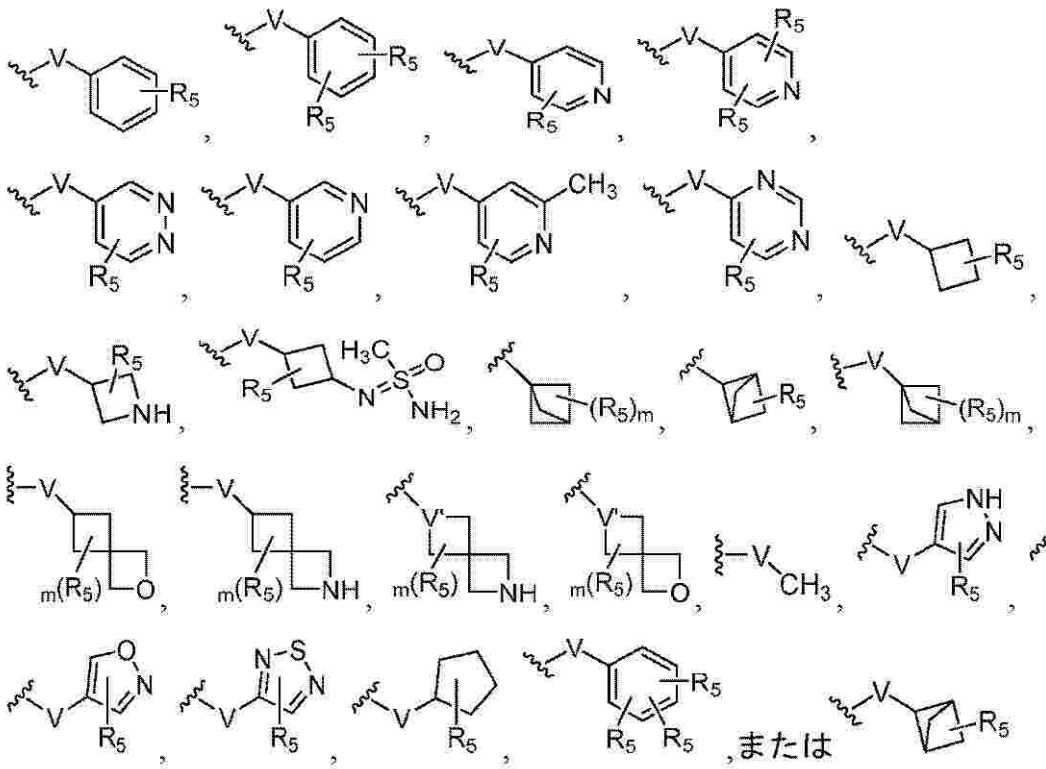
構造部分

【化１４８】



が、

【化１４９】

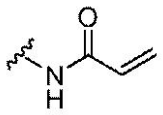


の構造を有し、ＶがＣ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり、Ｖ’がＣＲａまたはＮである、請求項１および１０５から１１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１３】

Ｒ５の各存在が、独立して、Ｈ、ＣＨ３、イソプロピル、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、

【化１５０】



ＣＦ$_3$、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)ハロアルキルまたはＮＨ$_2$である、請求項１または１１２に記載の化合物。

【請求項１１４】

Ｒ$_a$の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ$_2$～Ｃ$_6$)アルケニルまたは(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルである、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

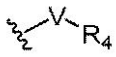
【請求項１１５】

Ｒ$_a$の各存在がＨ、ＣＨ$_3$またはＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１６】

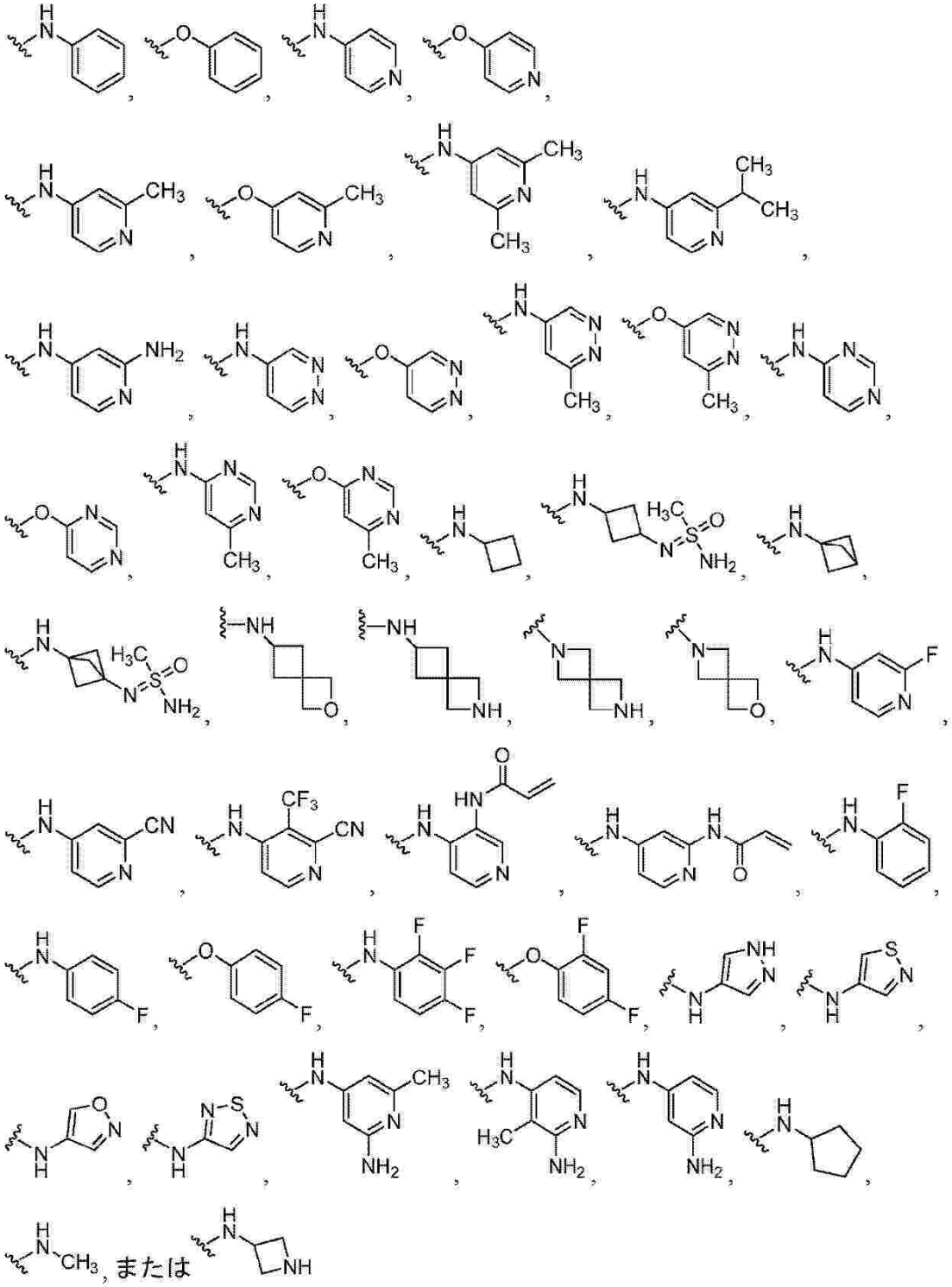
構造部分

【化１５１】



が、

【化１５２】

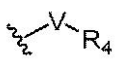


の構造を有する、請求項１および１０５から１１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１７】

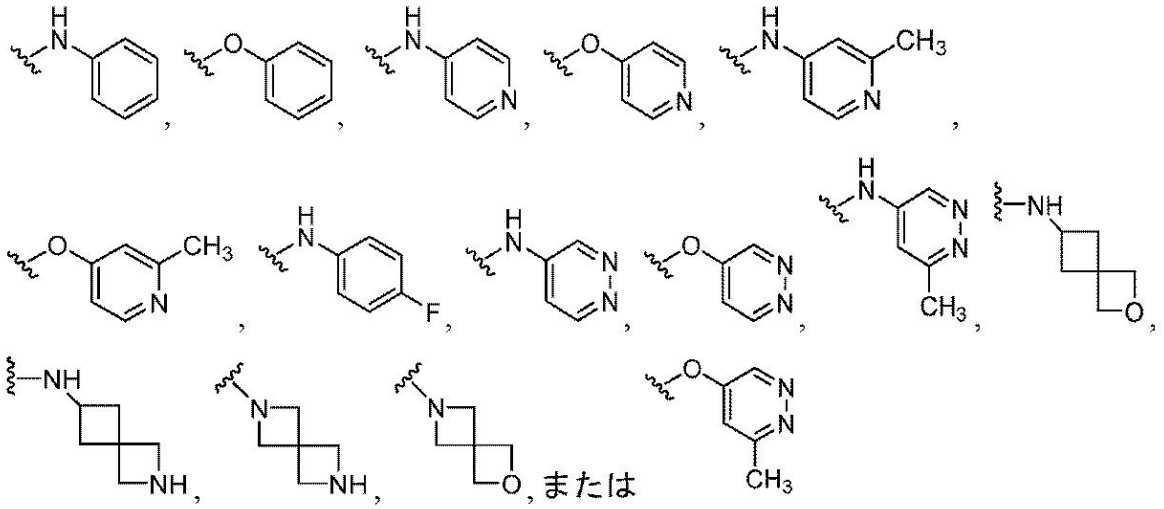
構造部分

【化１５３】



が、

【化１５４】

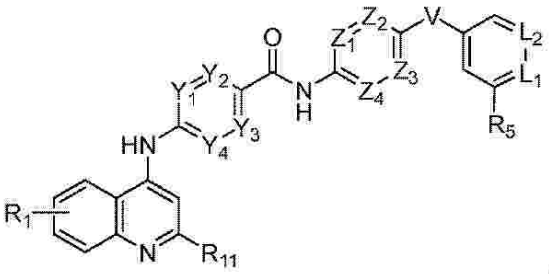
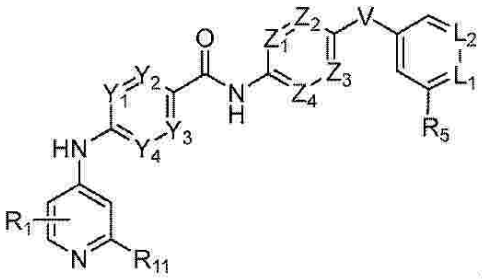
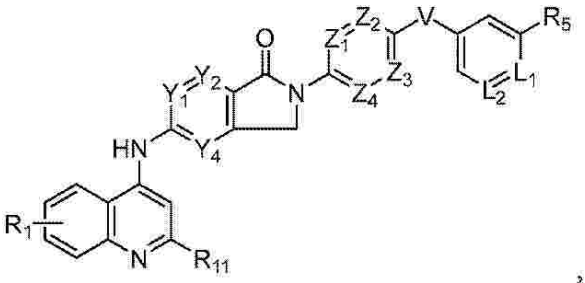
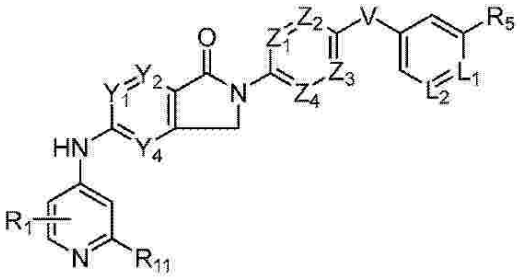
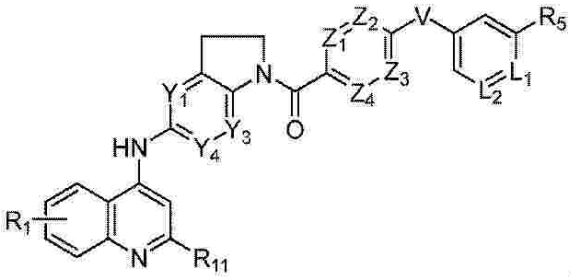
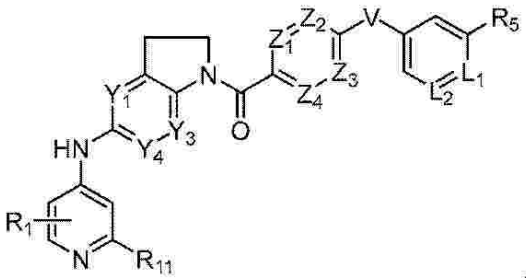
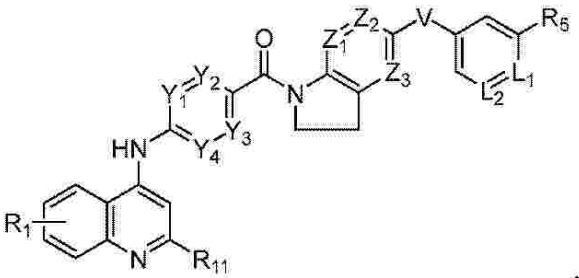
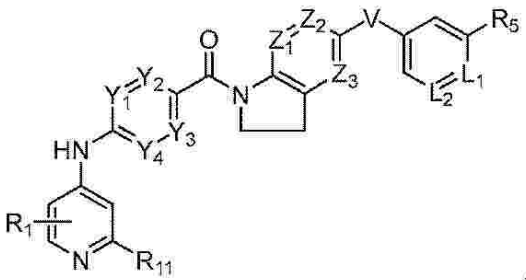
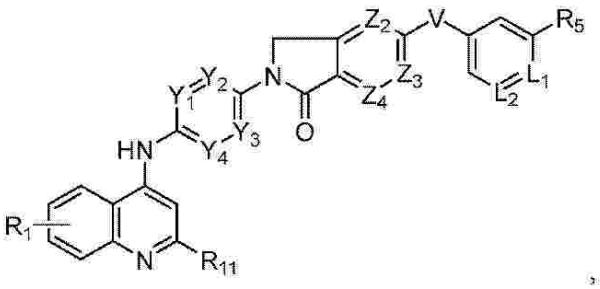


の構造を有する、請求項１および１０５から１１１に記載の化合物。

【請求項１１８】

式Ｉａの化合物が、

【化１５５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

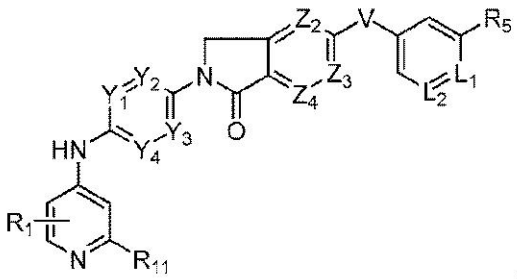
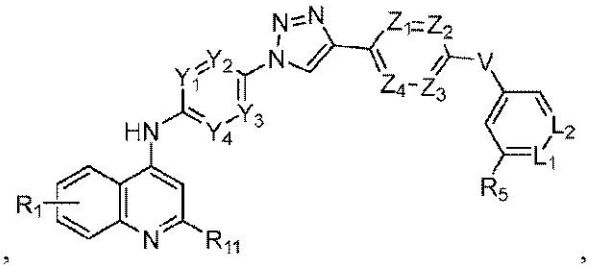
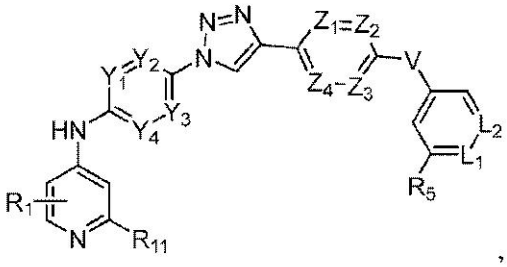
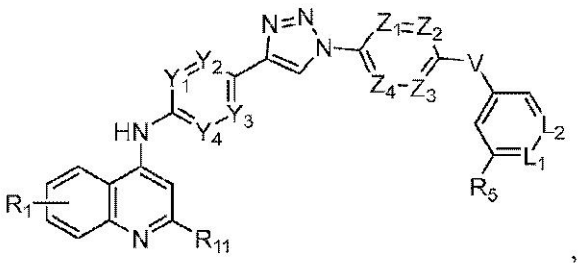
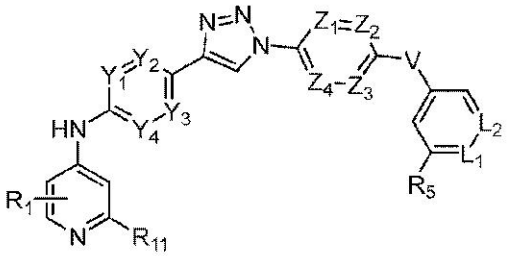
20

30

40

50

【化１５６】

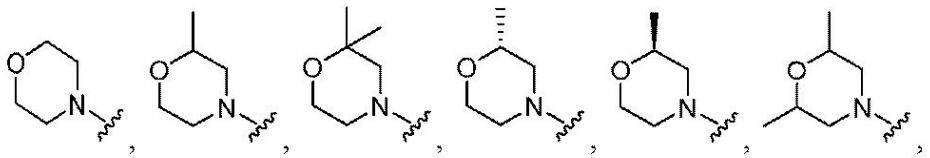
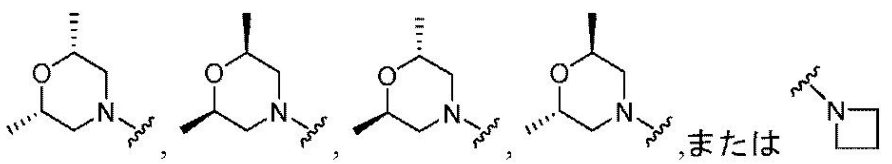

,

,

,

, または


の構造を有し、Ｒ１が、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルであり、Ｒ５およびＲ１１が、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはＣＨ３であり、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４、Ｌ１およびＬ２が、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮであり、ＶｉはＮＨまたはＯである、請求項１または４９に記載の化合物。

【請求項１１９】

Ｒ１がＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＣＨ(ＣＨ３)２、ＮＨ２、ＮＭｅ２、

【化１５７】

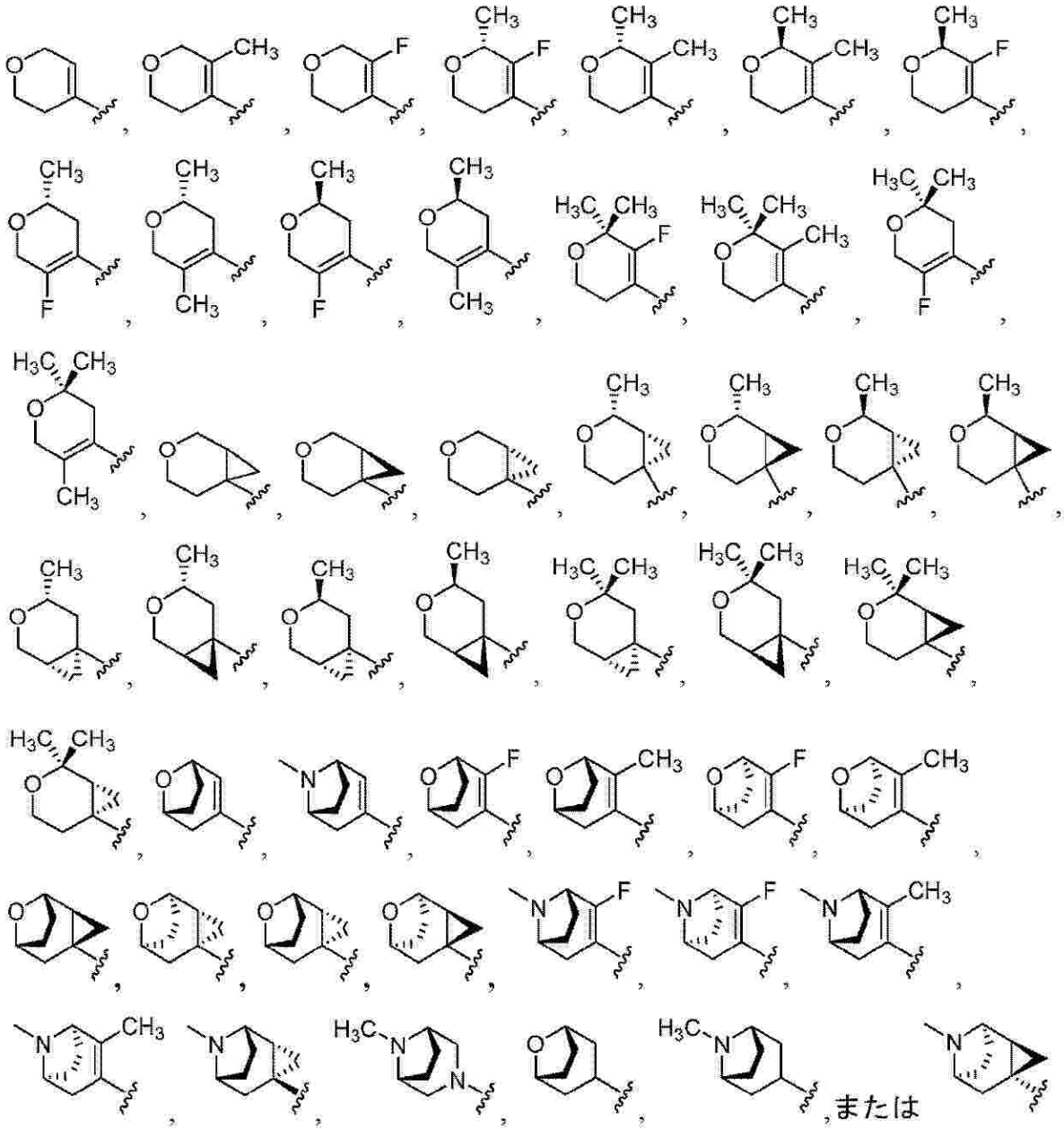

,

,または

である、請求項１１８に記載の化合物。

【請求項１２０】

Ｒ１が、

【化１５８】

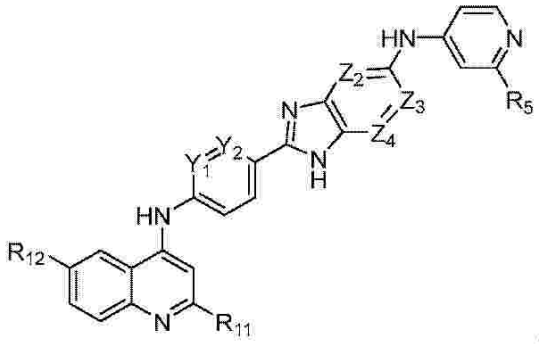
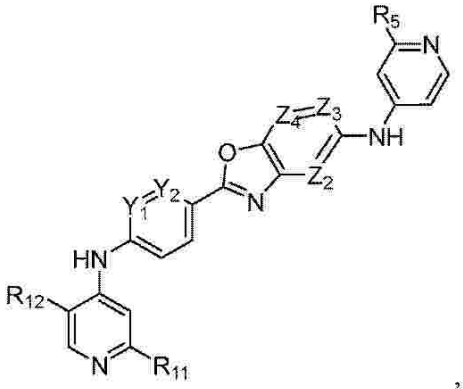
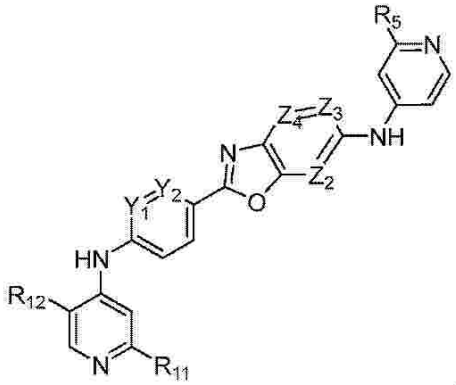
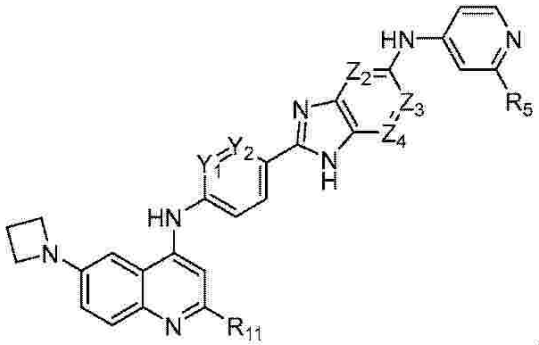
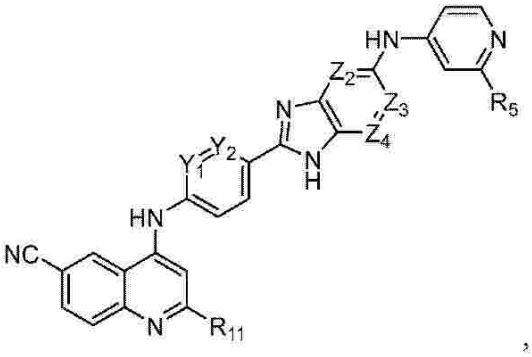
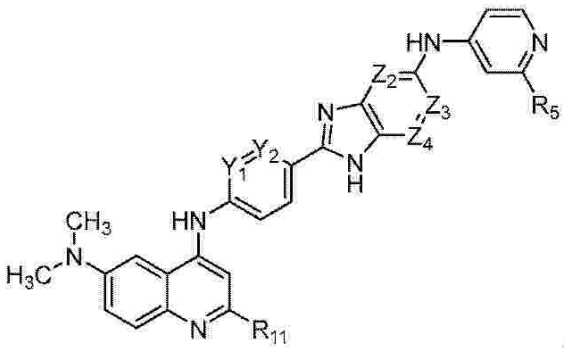


である、請求項１１８に記載の化合物。

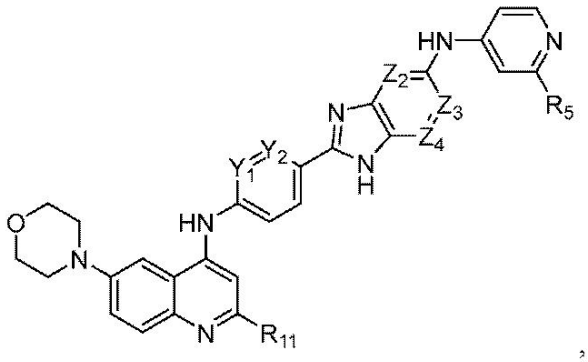
【請求項１２１】

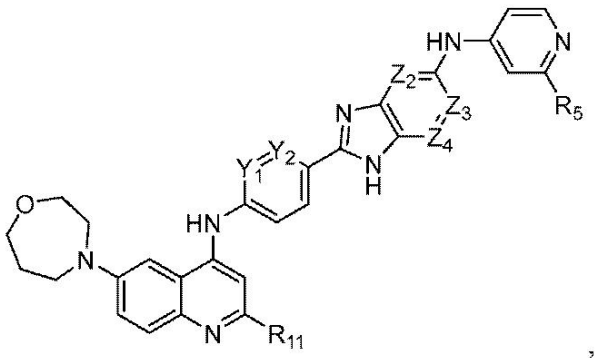
式Ｉｂの化合物が、

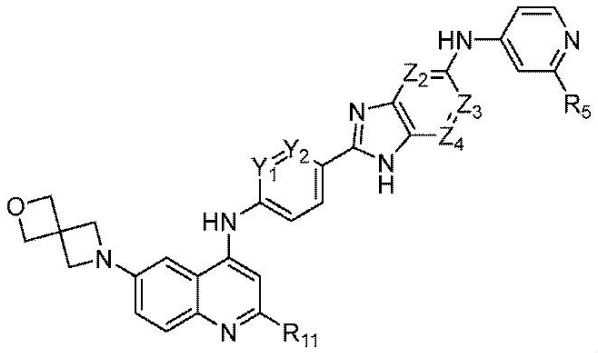
【化１５９】

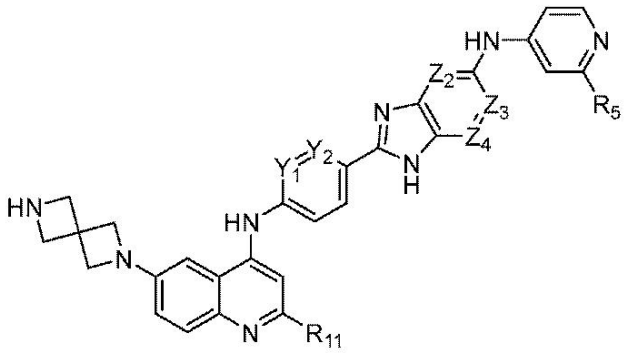

,

,

,

,

,

,

【化１６０】


,

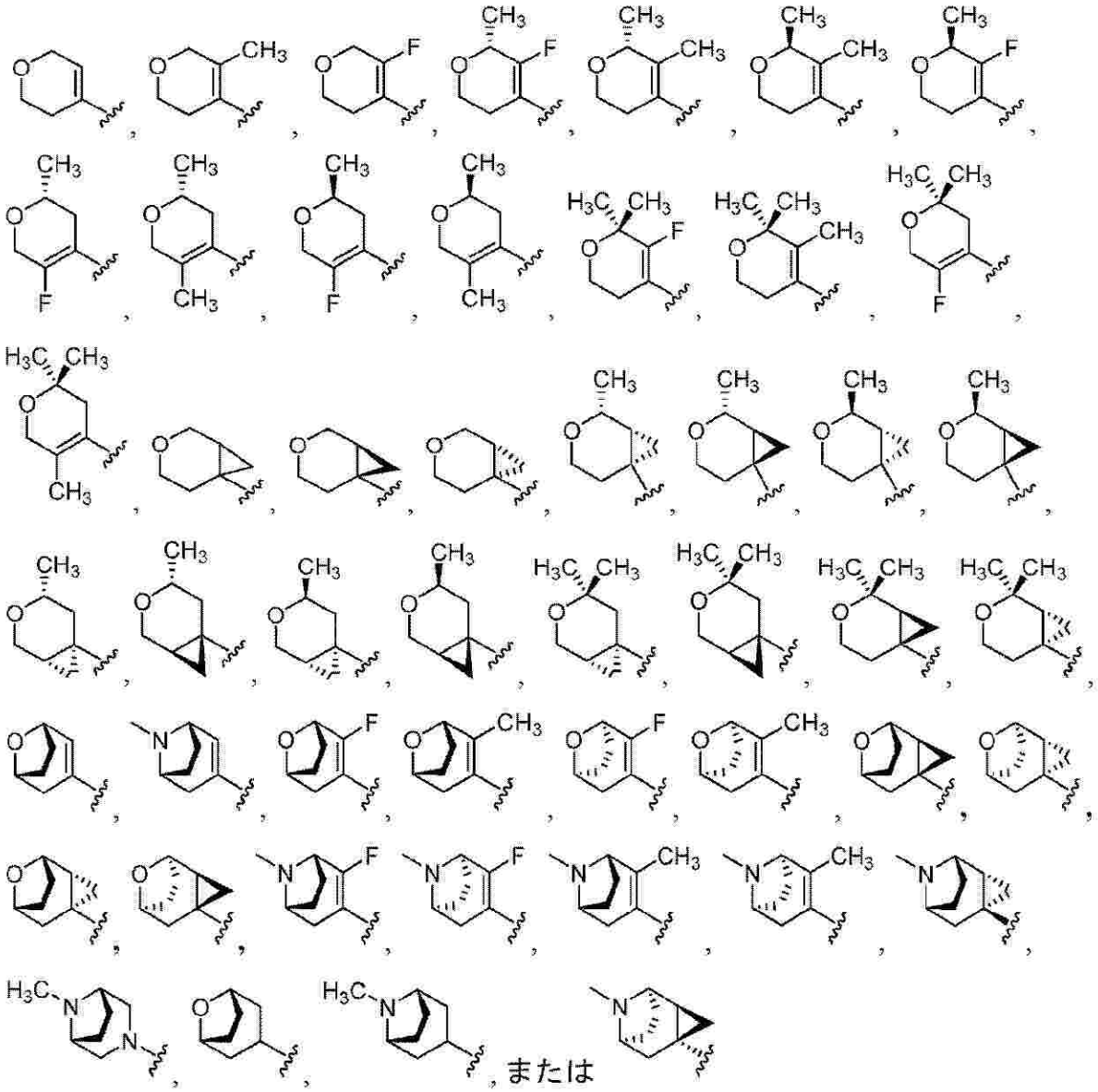

,


,または



の構造を有し、R_{11}およびR_5が、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、R_{12}が、H、ハロゲン、CH_3

【化１６１】

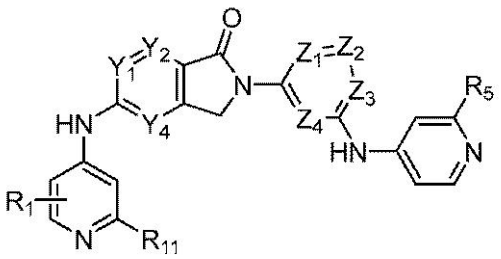


であり、Y_1、Y_2、Z_2、Z_3およびZ_4が、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである、請求項１または８０に記載の化合物。

【請求項１２２】

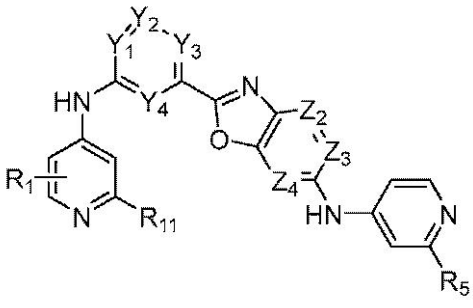
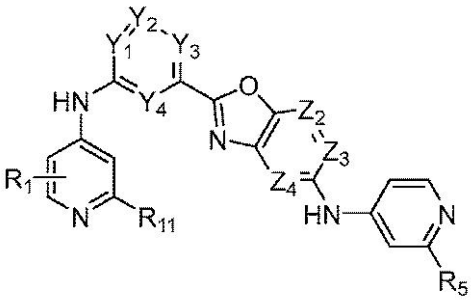
式IIａの化合物が、

【化１６２】

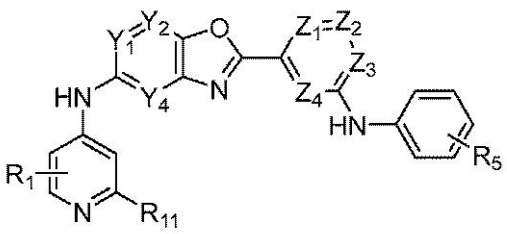
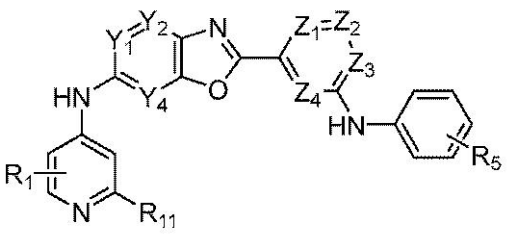


の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}が、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4が、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである、請求項１に記載の化合物。

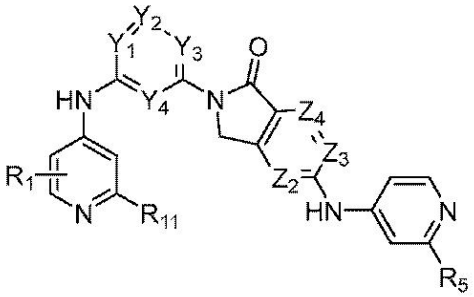
【請求項１２３】
式IIｂの化合物が、
【化１６３】

の構造を有し、Ｒ１、Ｒ５およびＲ１１が、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはＣＨ３であり、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｚ２、Ｚ３およびＺ４が、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１２４】
式IIｃの化合物が、
【化１６４】

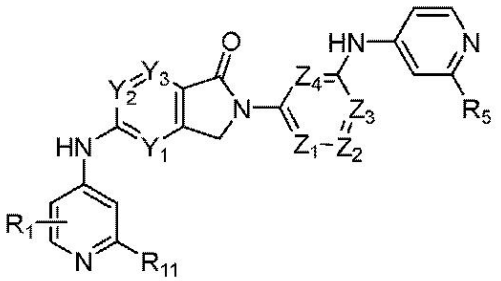

または


の構造を有し、Ｒ１、Ｒ５およびＲ１１が、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはＣＨ３であり、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ４、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３およびＺ４が、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１２５】
式IIIａの化合物が、
【化１６５】



の構造を有し、Ｒ１、Ｒ５およびＲ１１が、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはＣＨ３であり、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｚ２、Ｚ３およびＺ４が、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１２６】
式IVａの化合物が、

【化１６６】

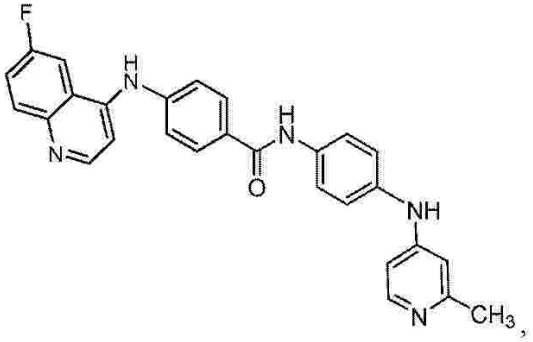
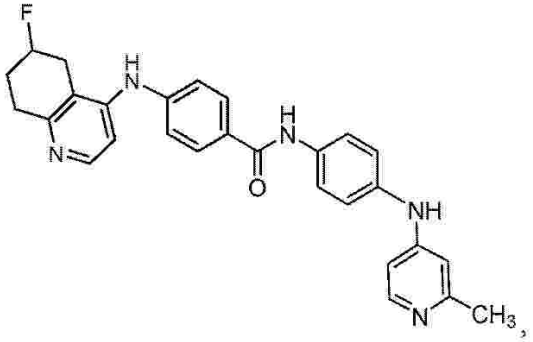
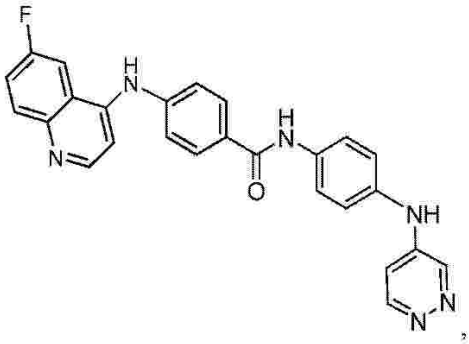
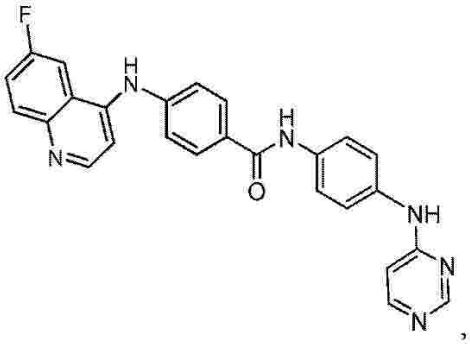
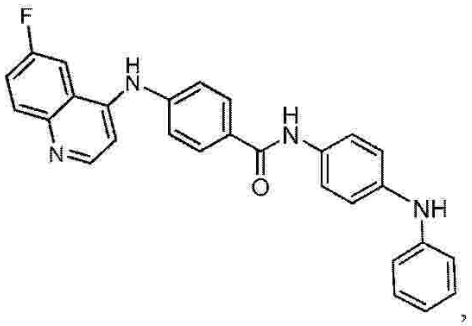
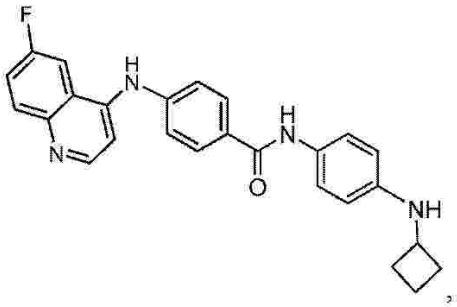
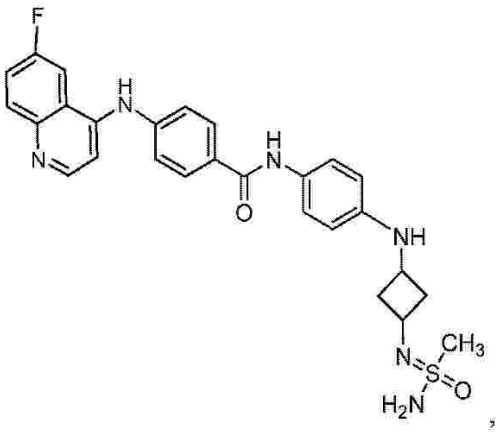
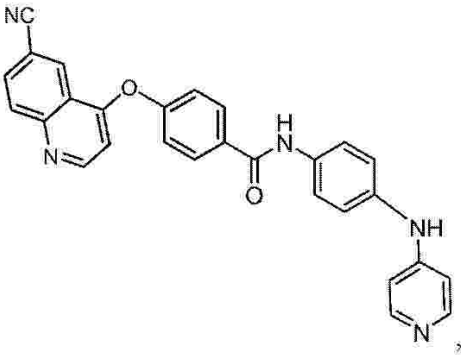


の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}が、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_3、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4が、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである、請求項１に記載の化合物。

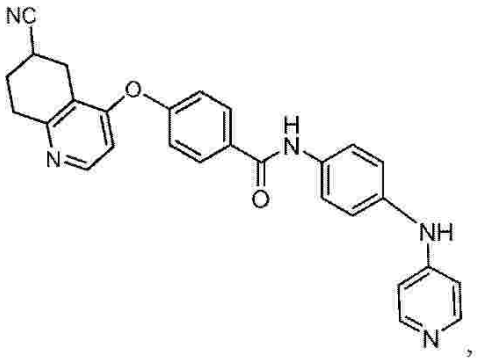
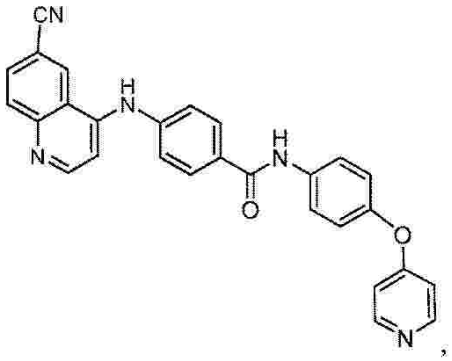
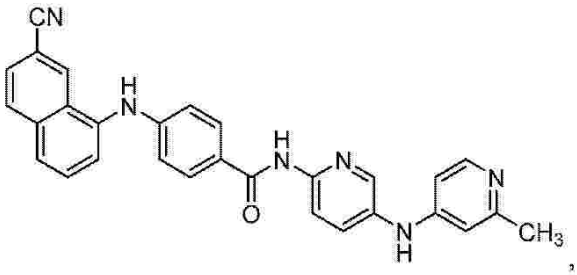
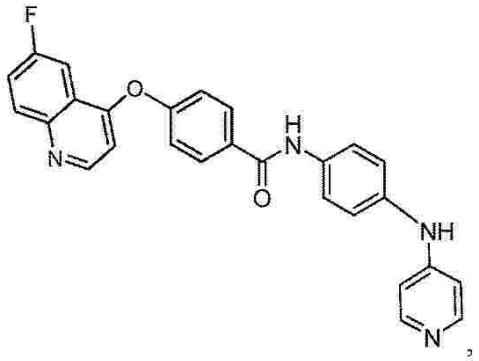
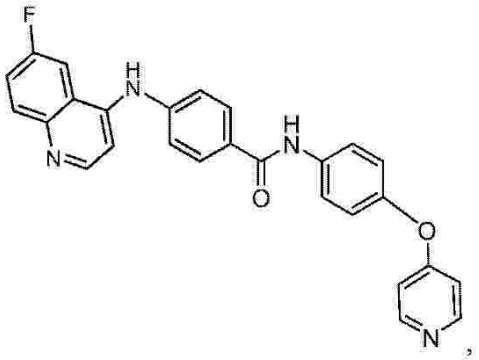
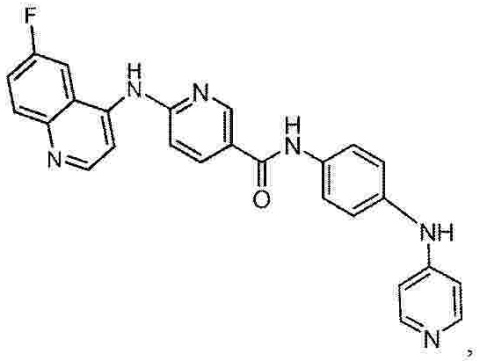
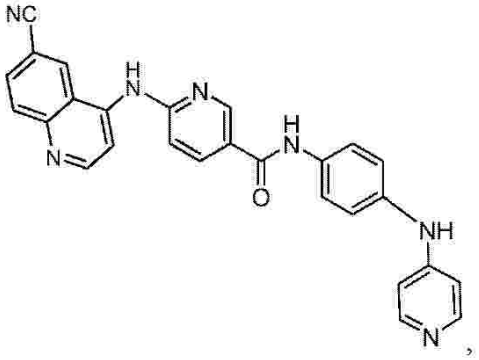
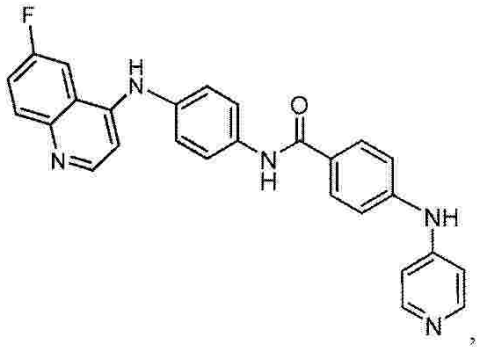
【請求項１２７】

式Ｉａの化合物が、

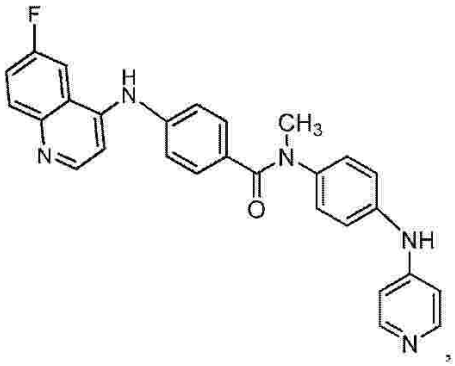
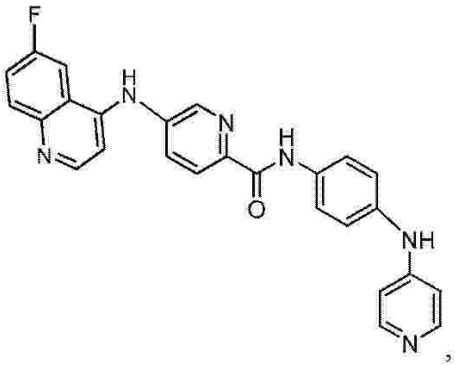
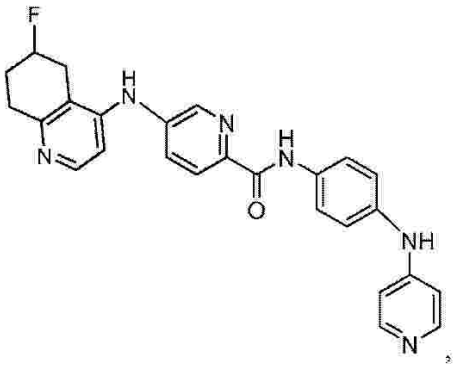
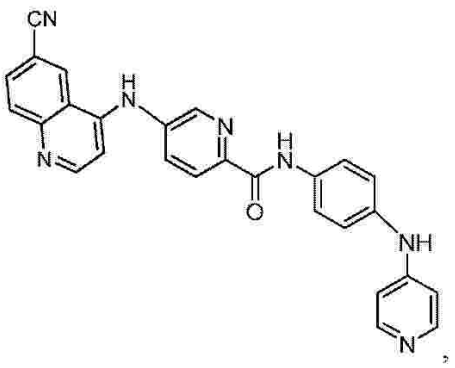
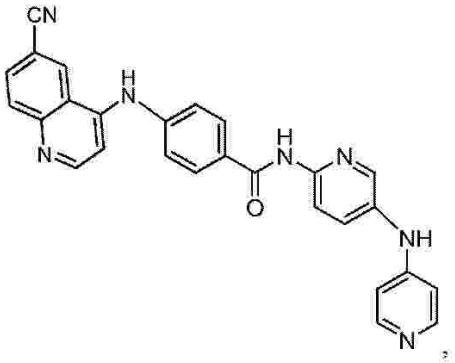
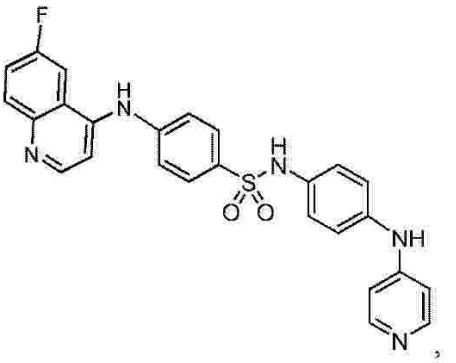
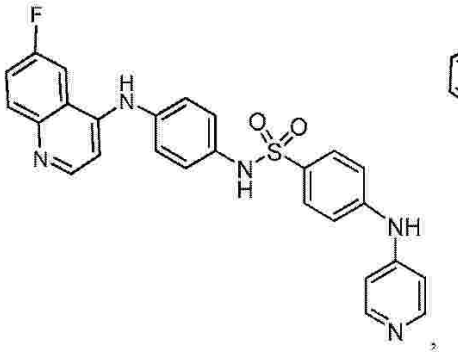
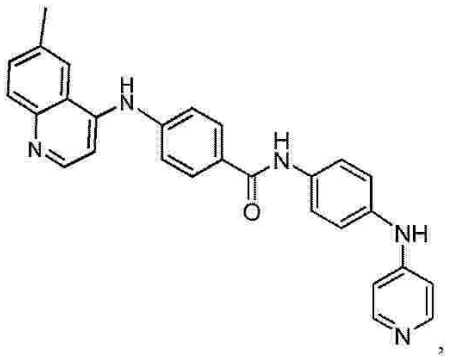
【化１６７】


,

,

,

,

,

,

,

,

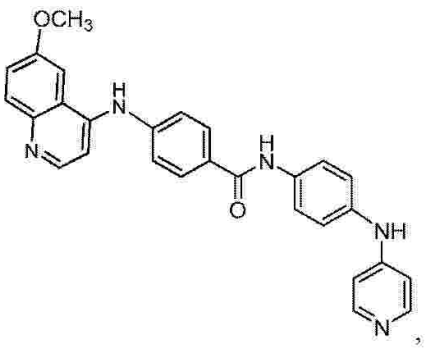
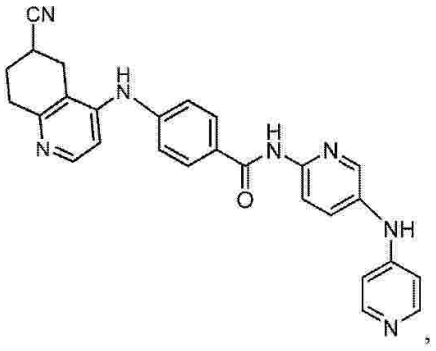
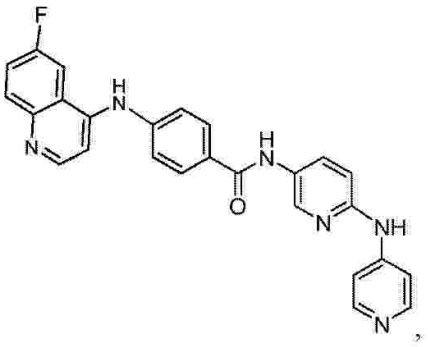
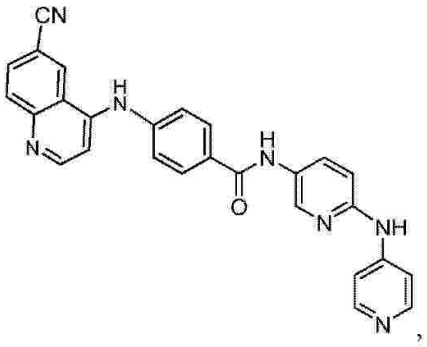
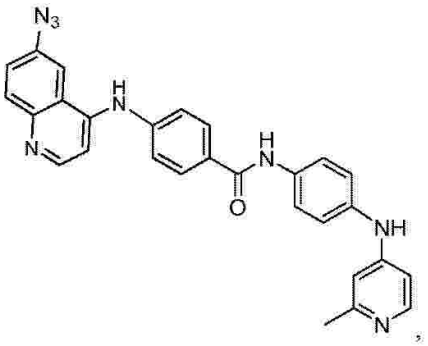
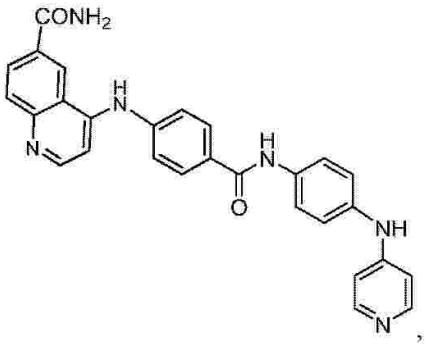
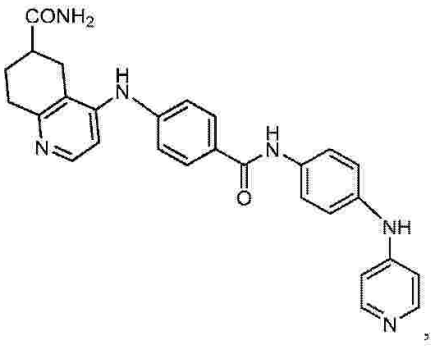
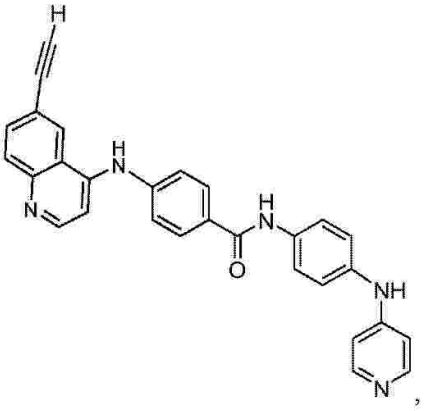
【化１６８】


,

,

,

,

,

,

,

,

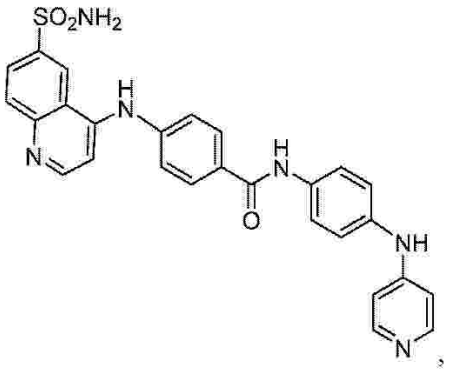
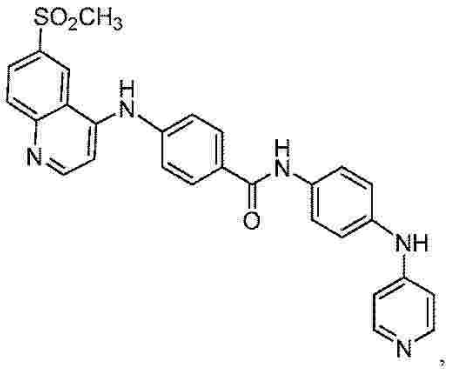
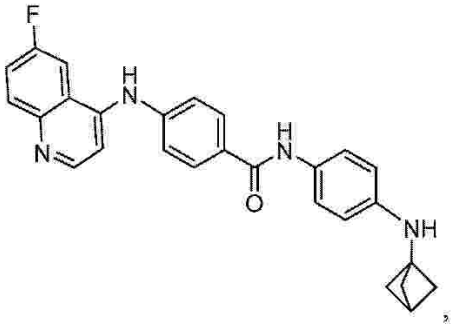
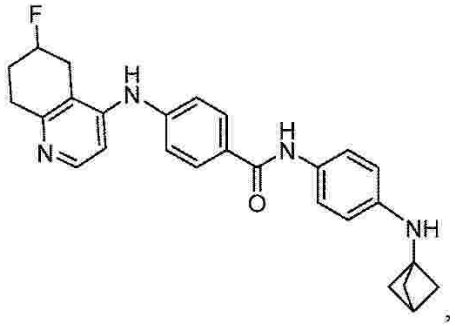
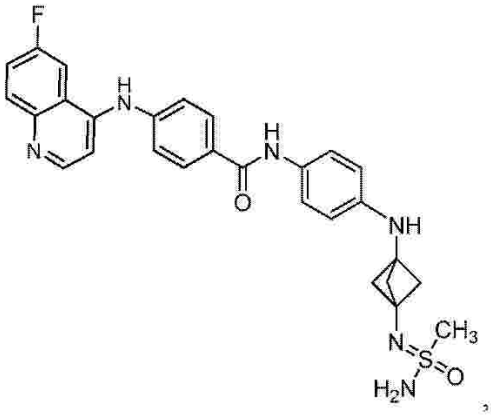
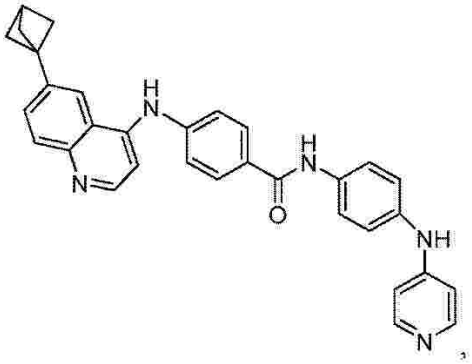
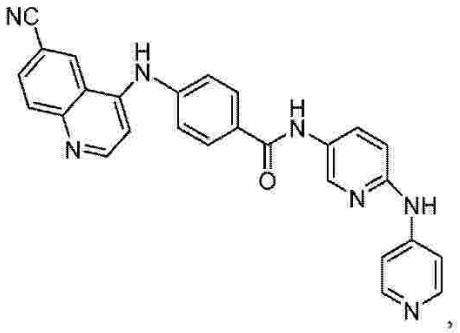
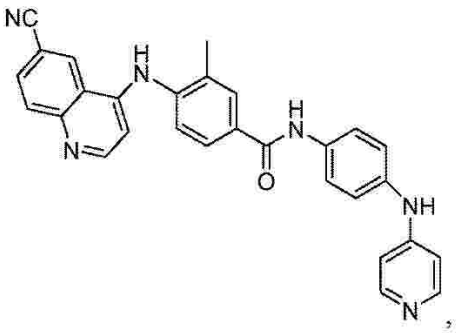
【化１６９】


,

,

,

,

,

,

,

,

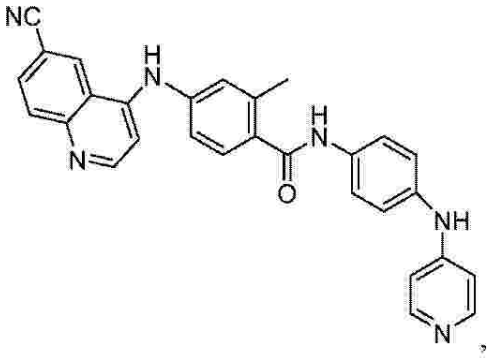
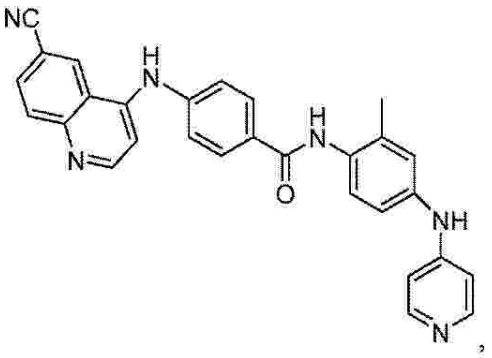
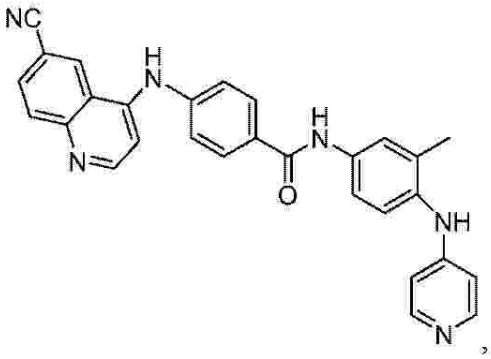
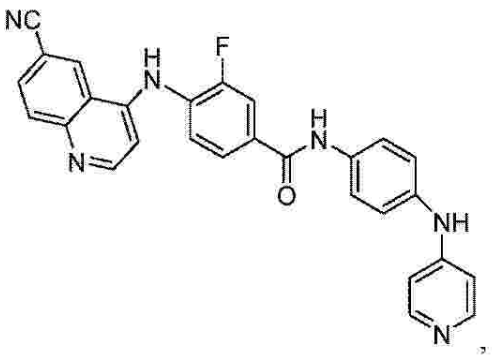
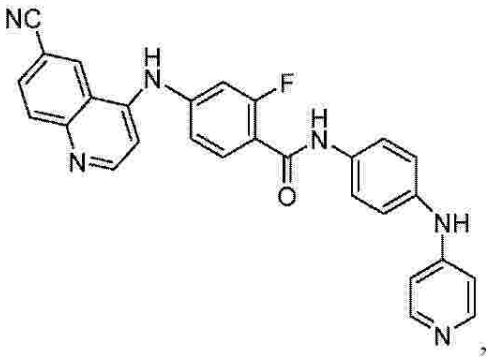
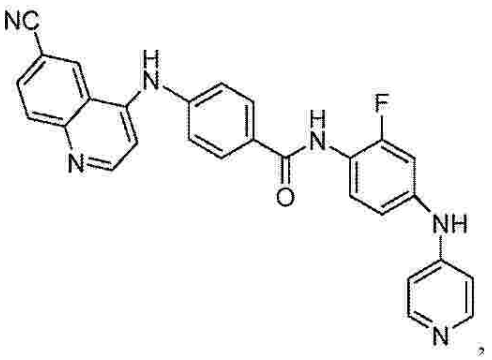
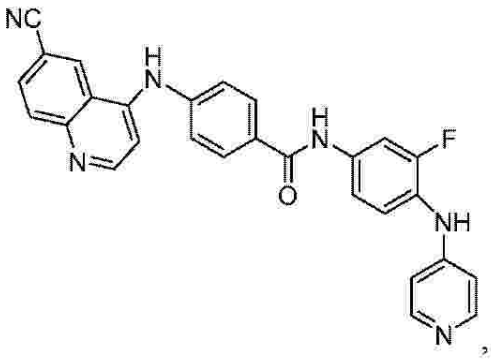
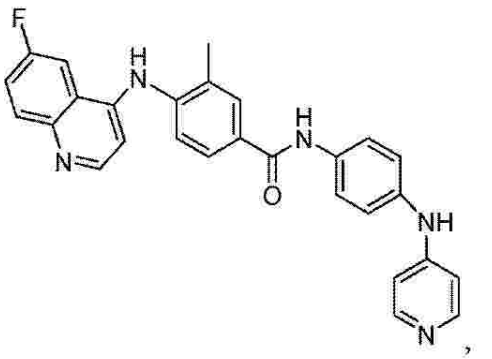
【化１７０】


,

,

,

,

,

,

,

,

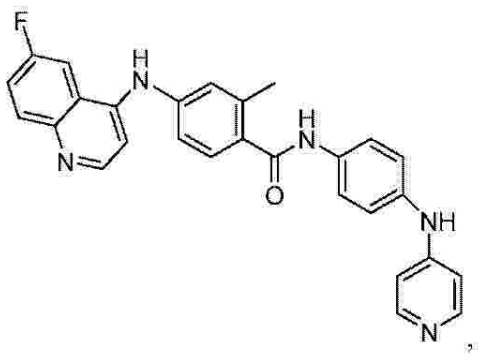
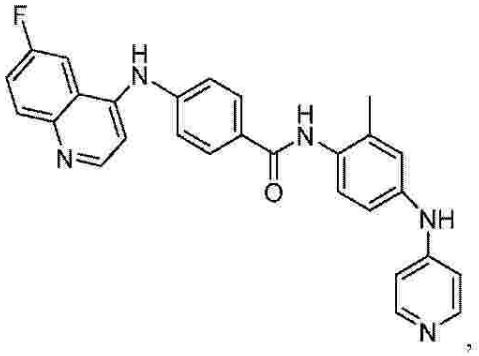
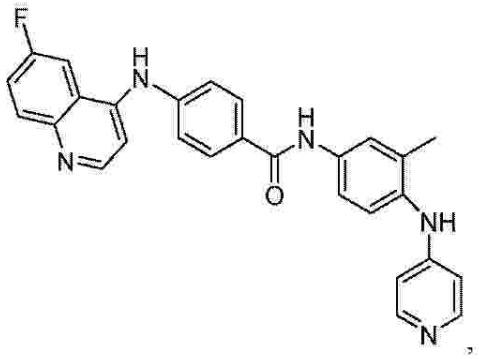
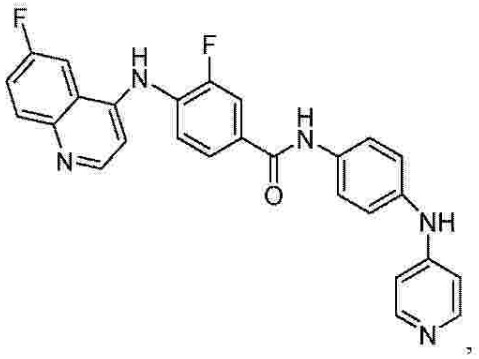
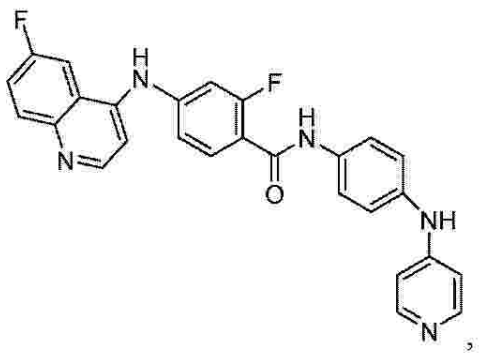
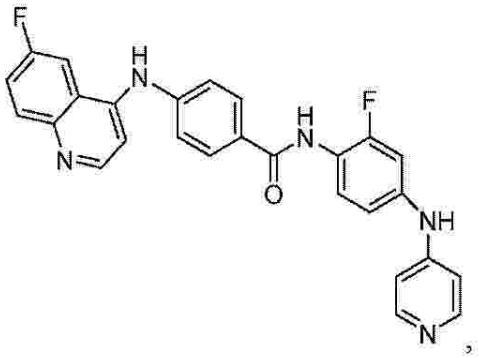
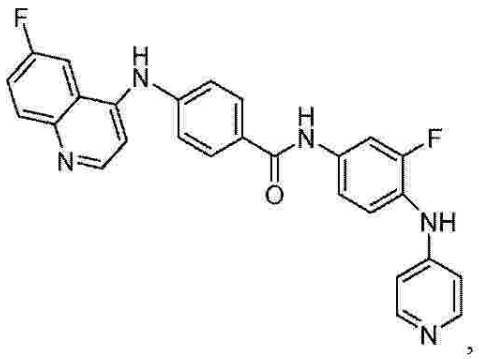
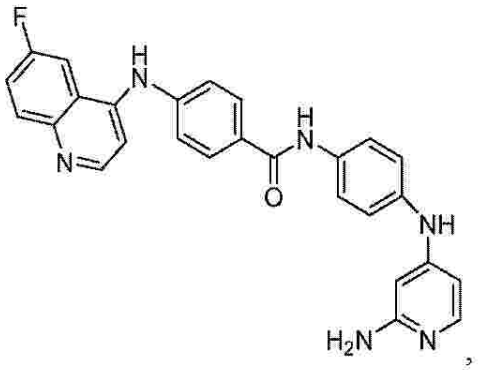
【化１７１】


,

,

,

,

,

,

,

,

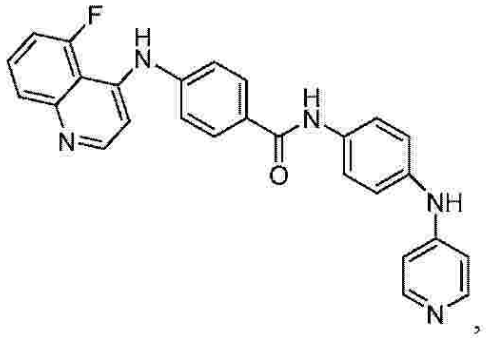
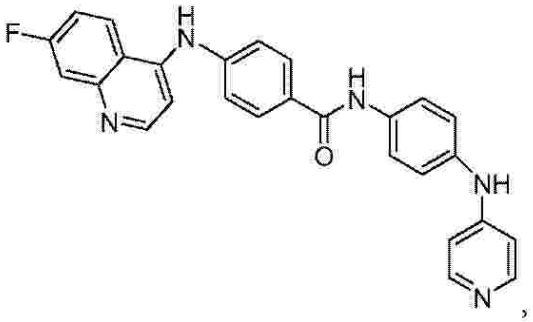
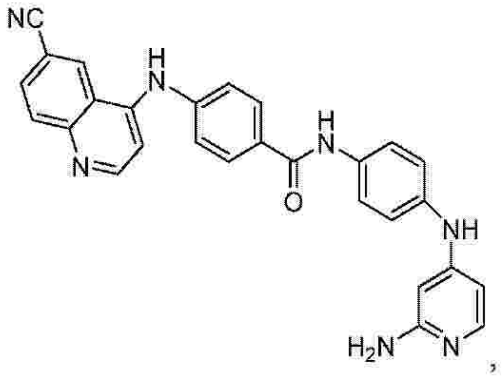
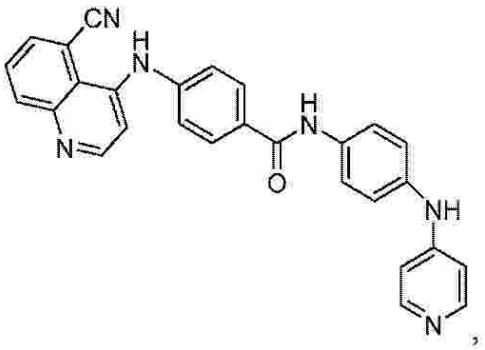
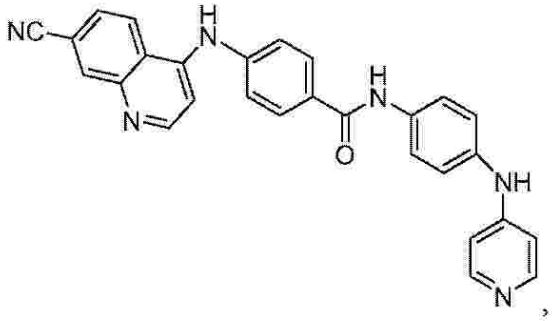
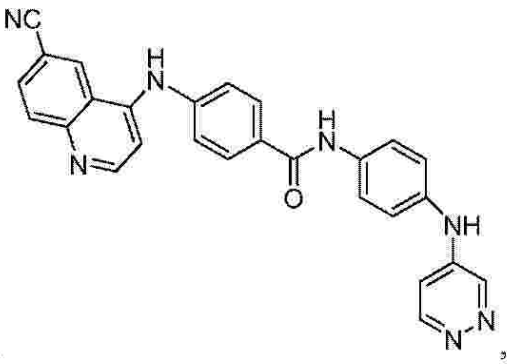
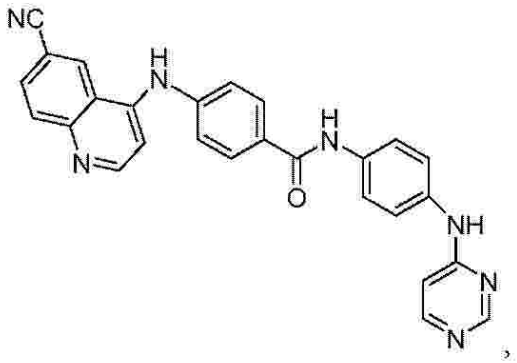
【化１７２】


,

,

,

,

,

,

,

,

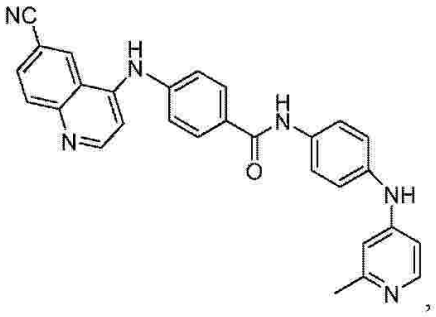
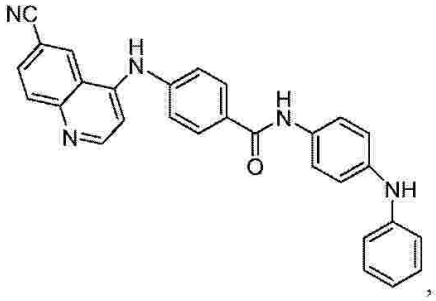
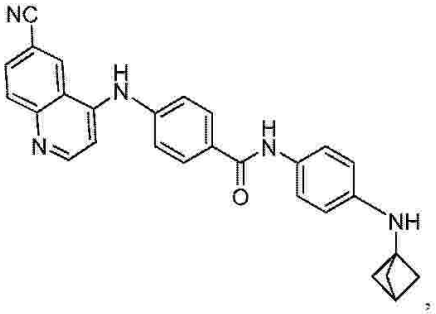
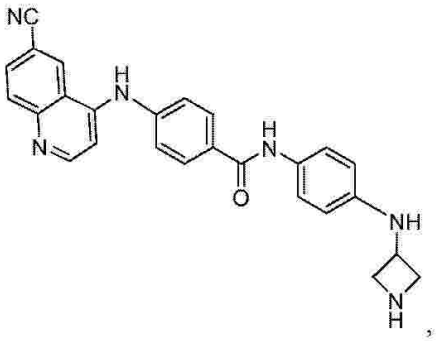
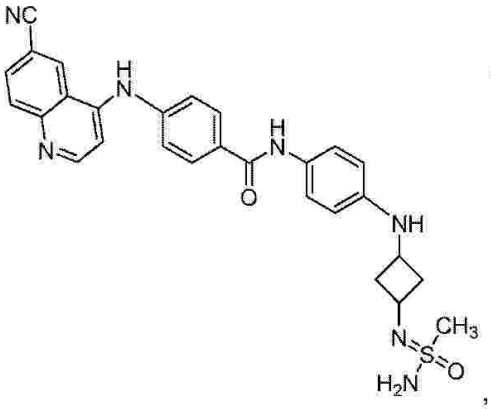
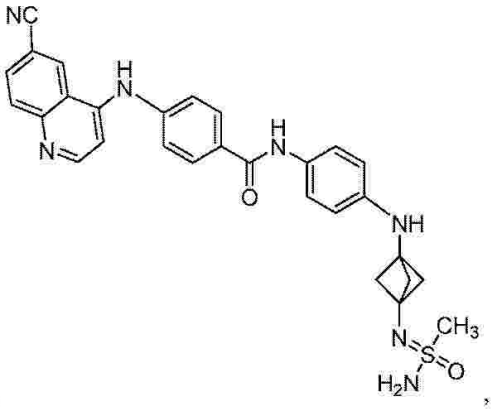
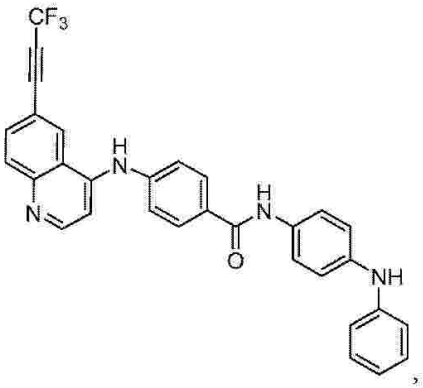
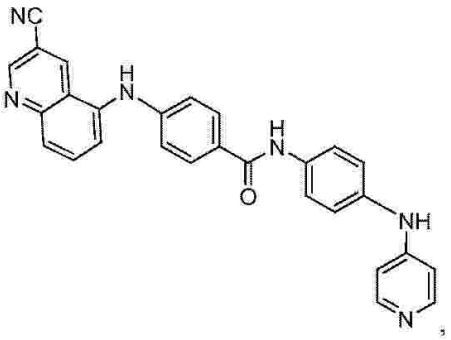
【化１７３】


,

,

,

,

,

,

,

,

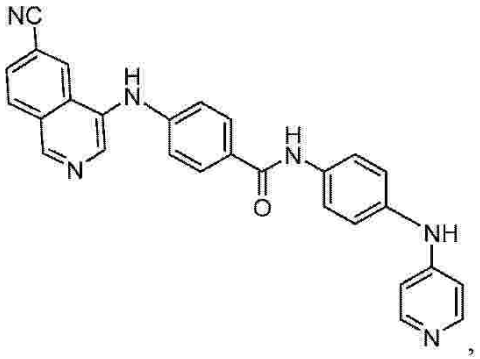
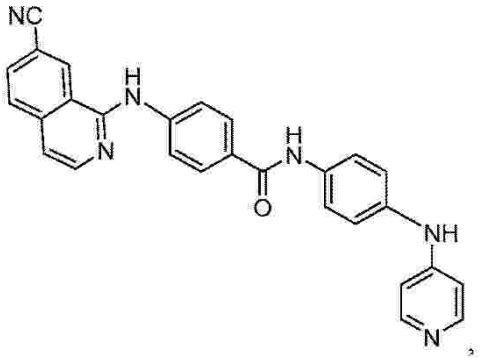
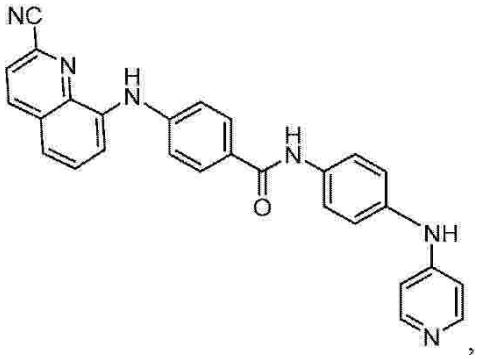
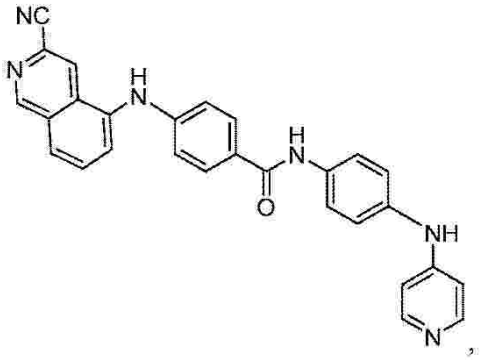
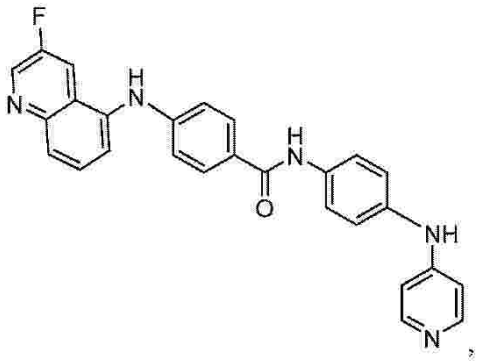
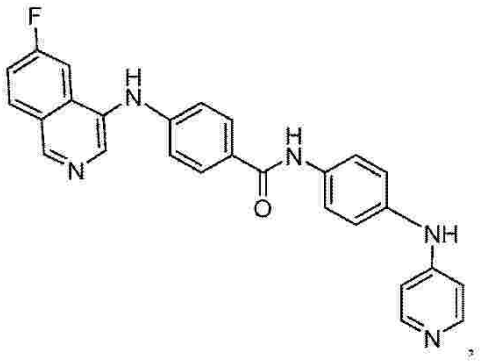
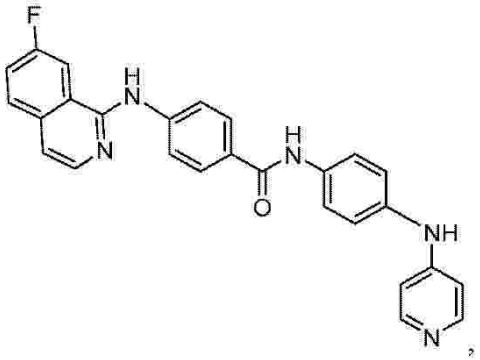
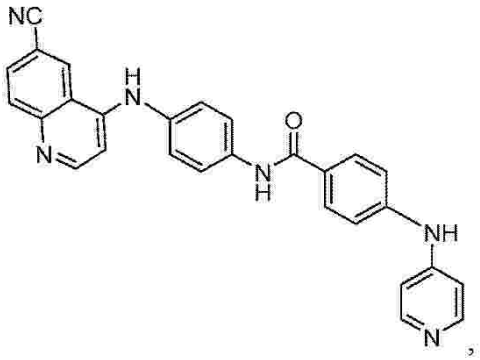
【化１７４】


,

,

,

,

,

,

,

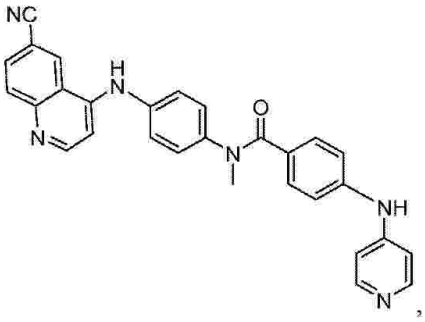
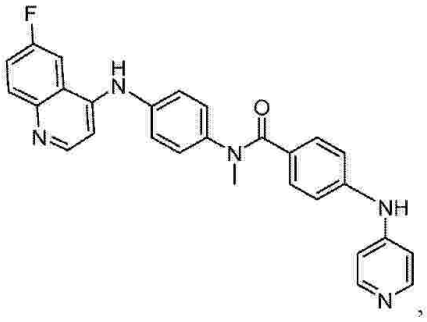
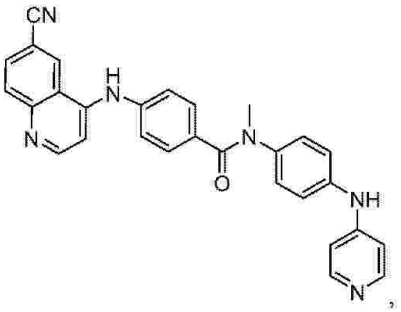
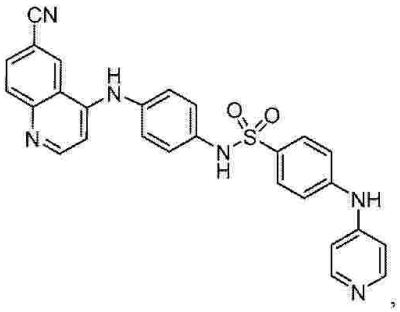
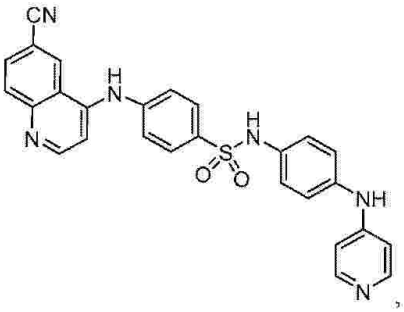
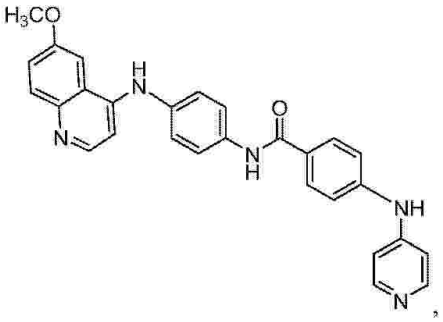
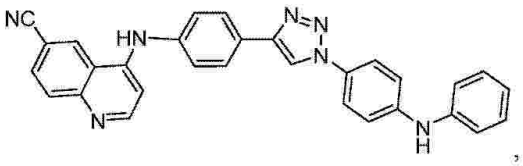
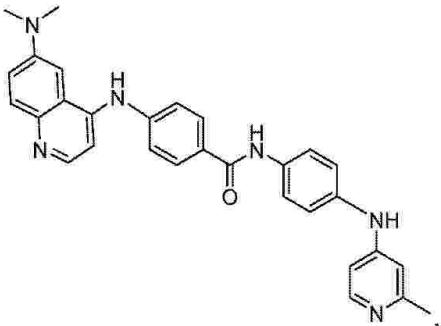
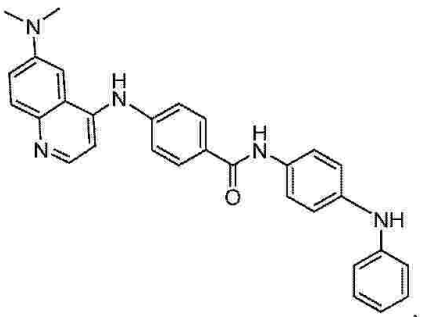
【化１７５】


,

,

,

,

,

,

,

,

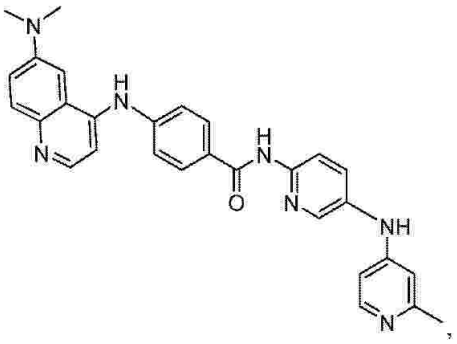
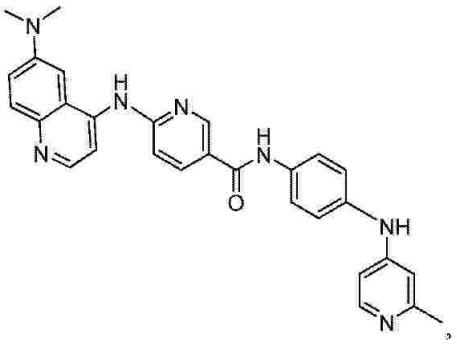
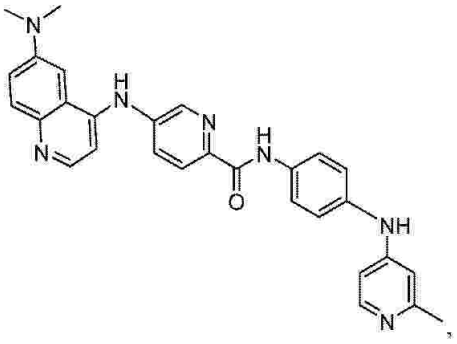
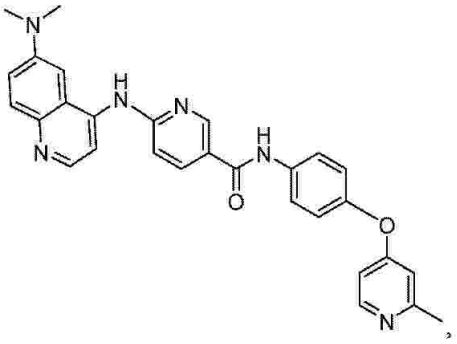
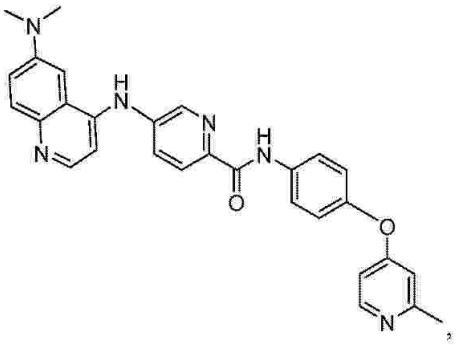
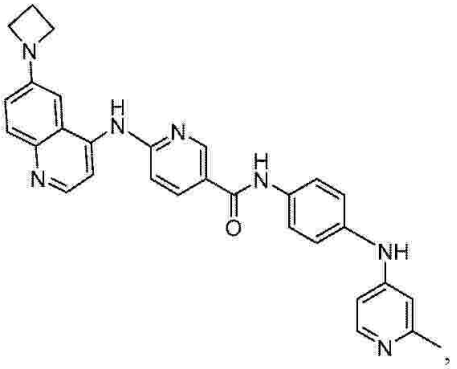
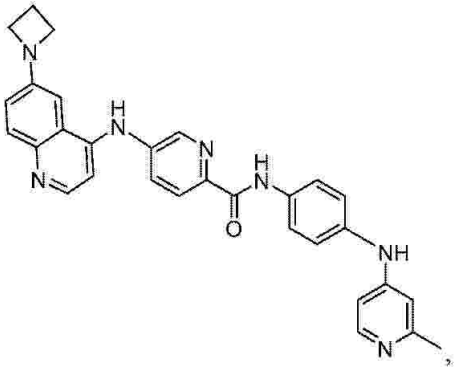
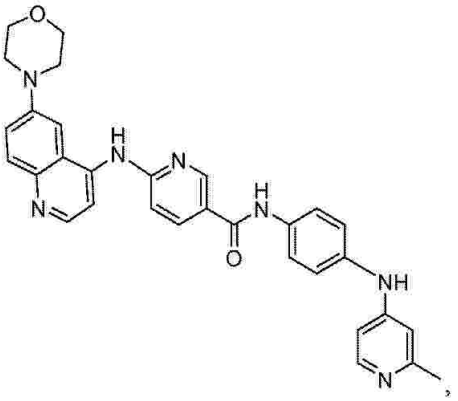
【化１７６】


,

,

,

,

,

,

,

,

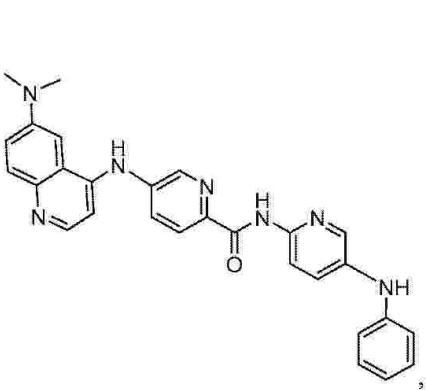
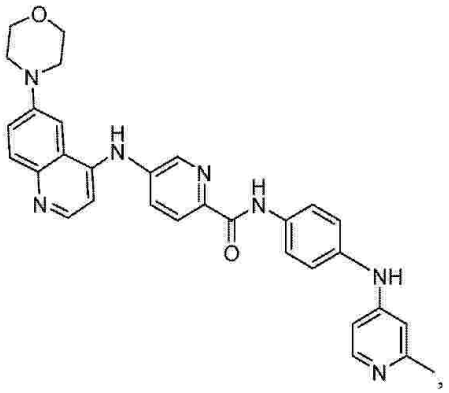
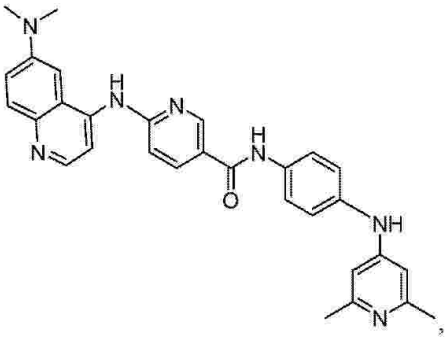
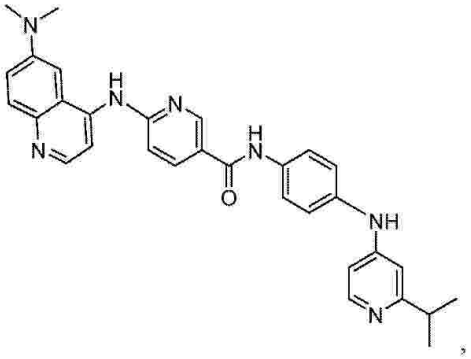
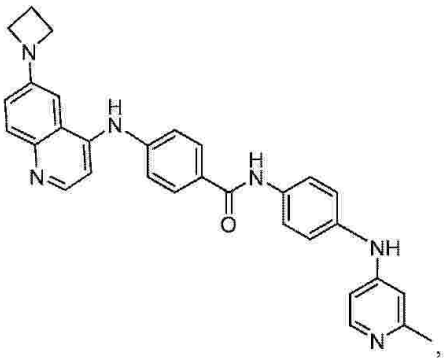
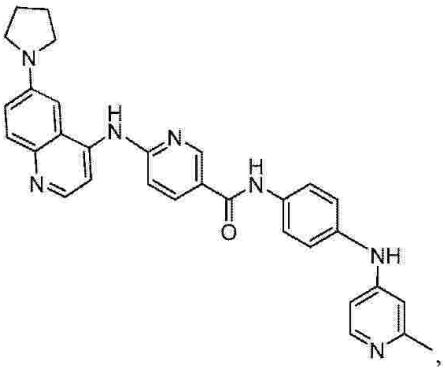
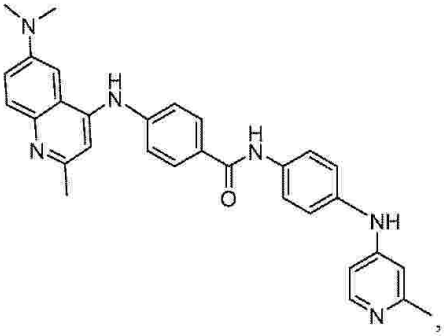
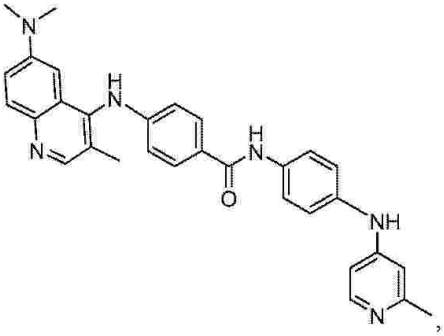
【化１７７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

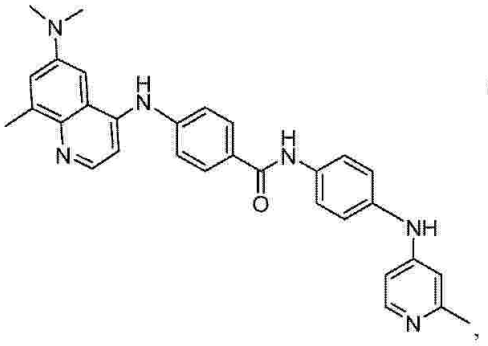
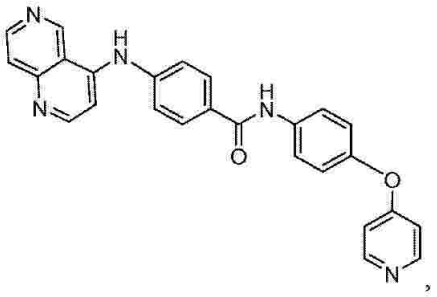
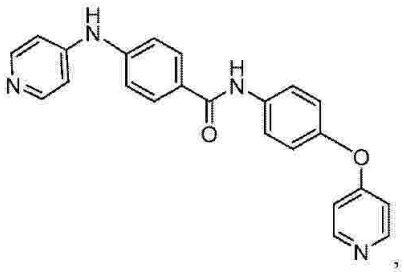
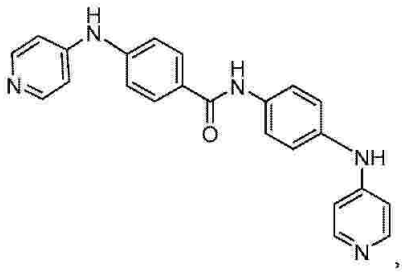
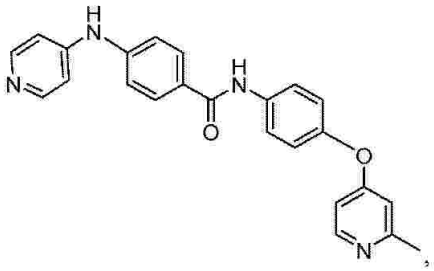
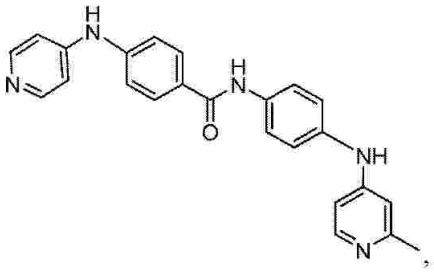
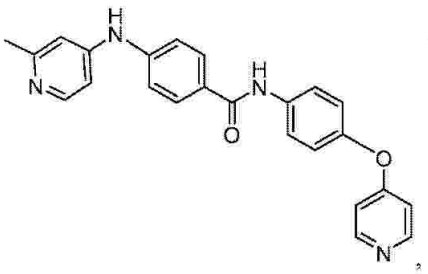
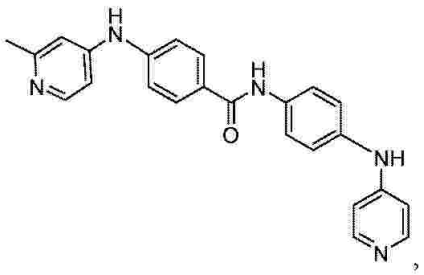
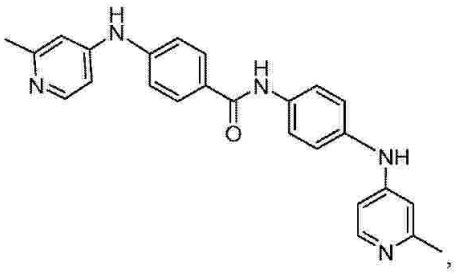
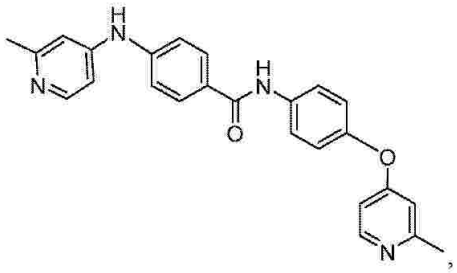
【化１７８】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１７９】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１８０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

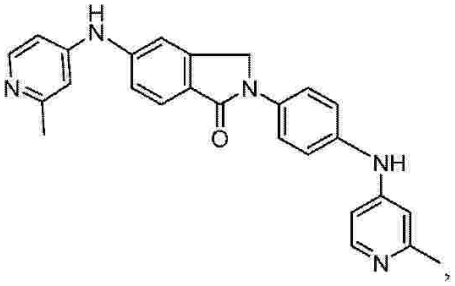
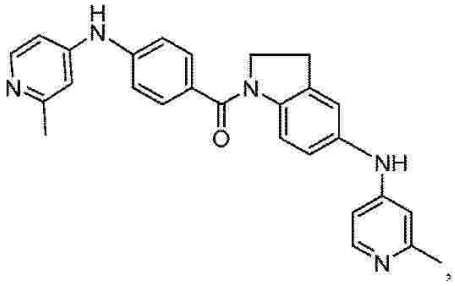
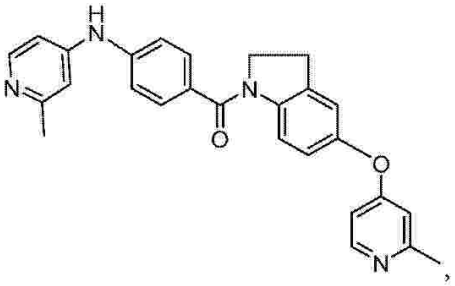
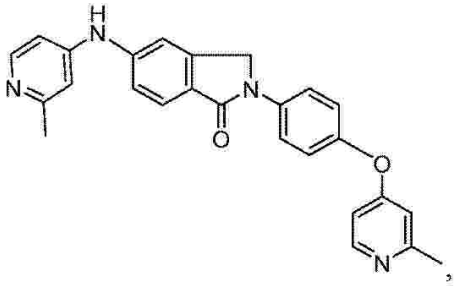
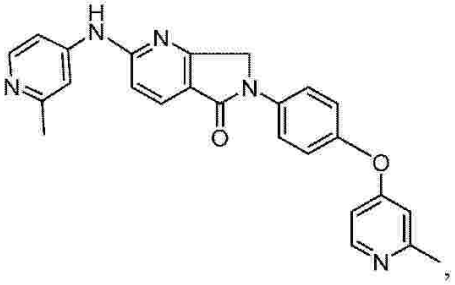
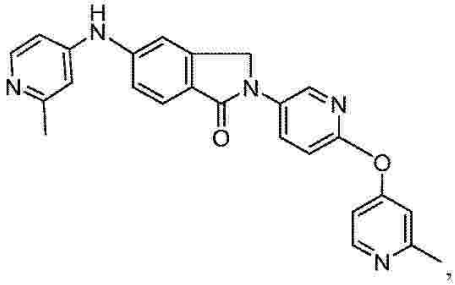
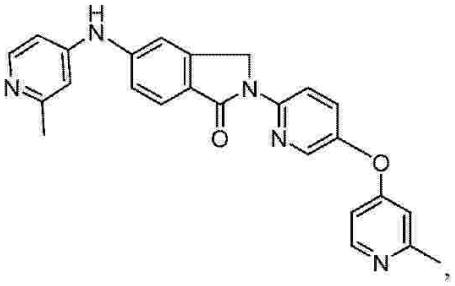
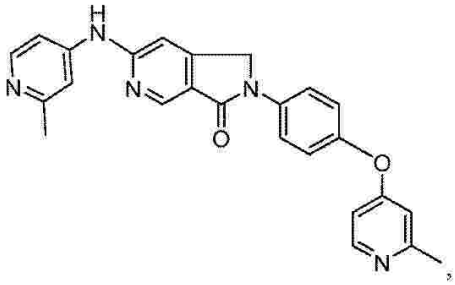
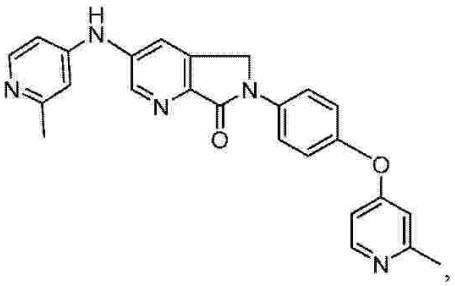
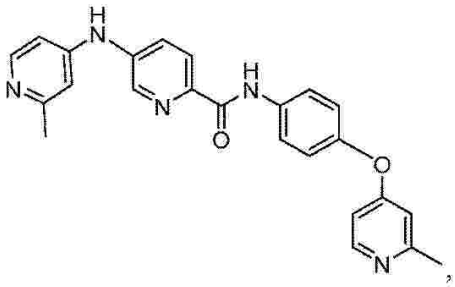
20

30

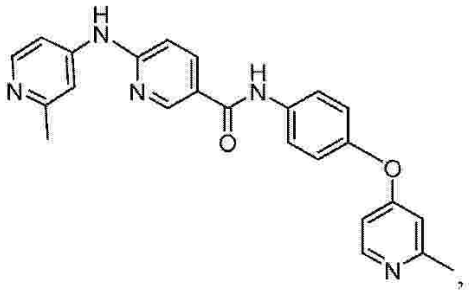
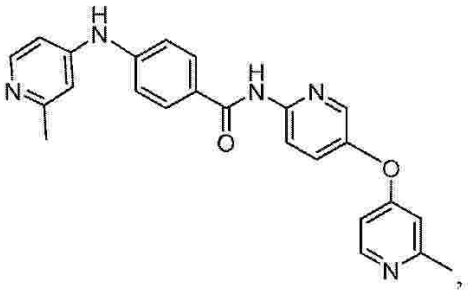
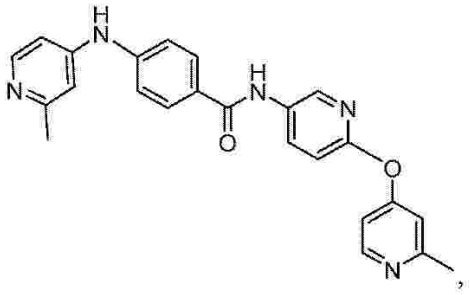
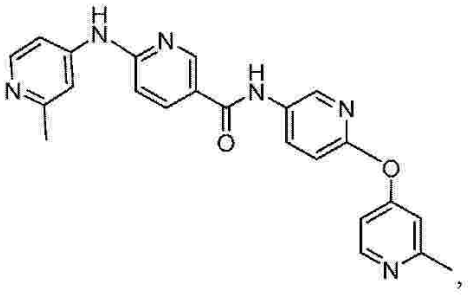
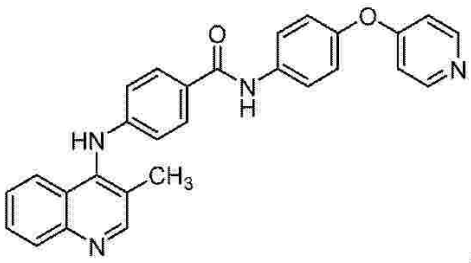
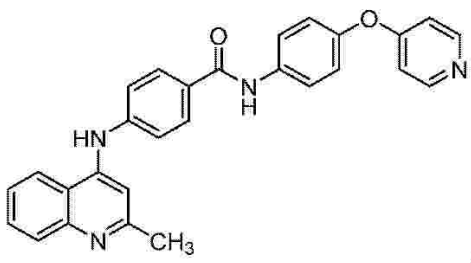
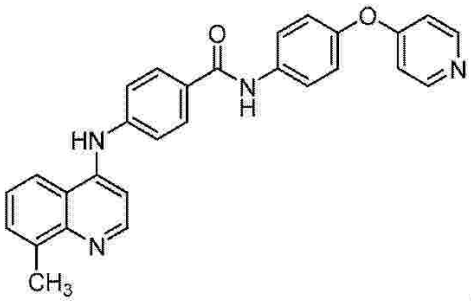
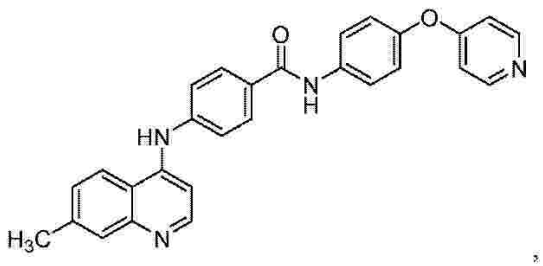
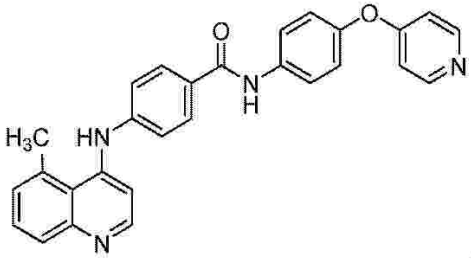
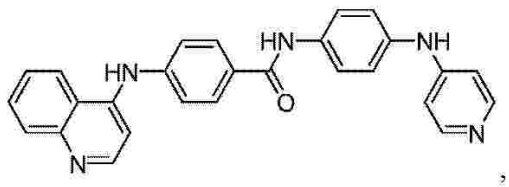
40

50

【化１８１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１８２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

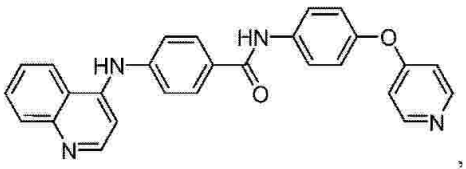
20

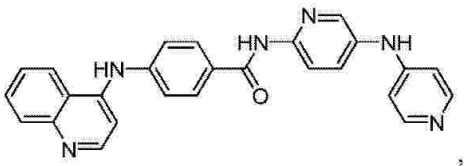
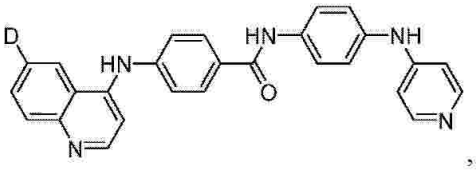
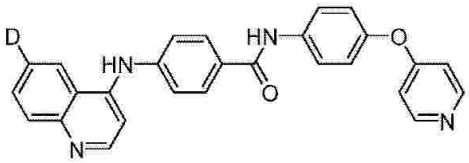
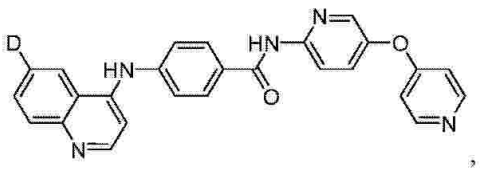
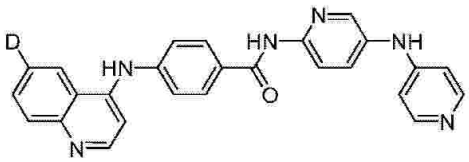
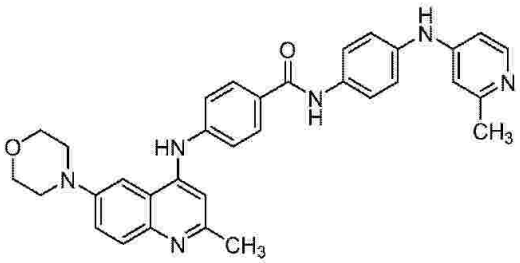
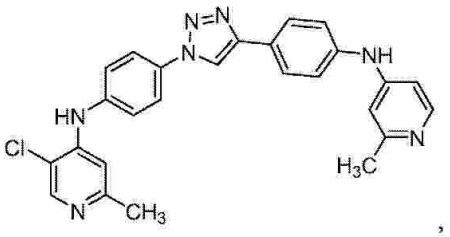
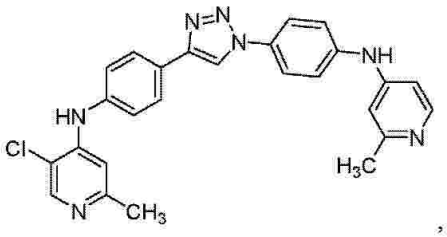
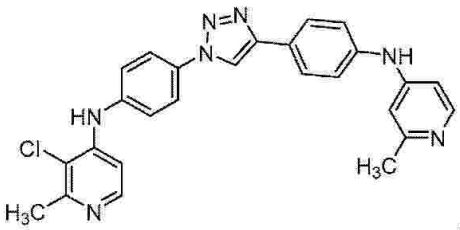
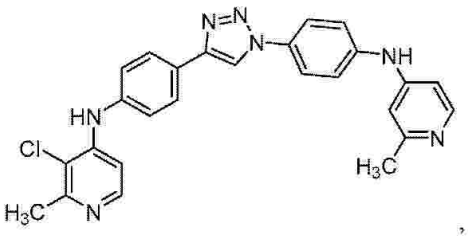
30

40

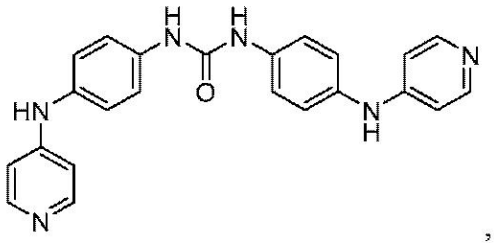
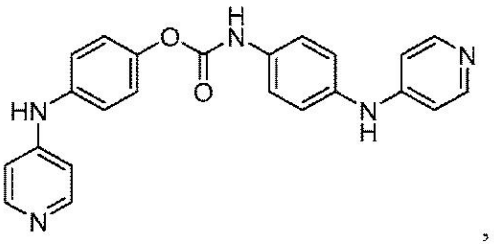
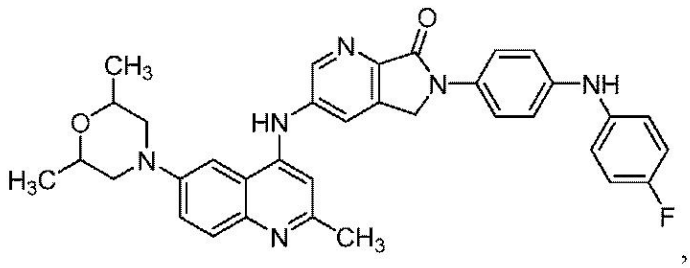
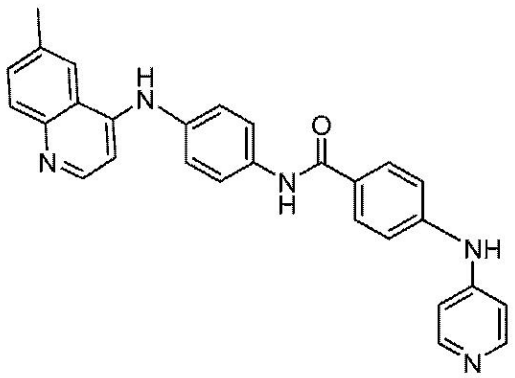
50

【化１８３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１８４】

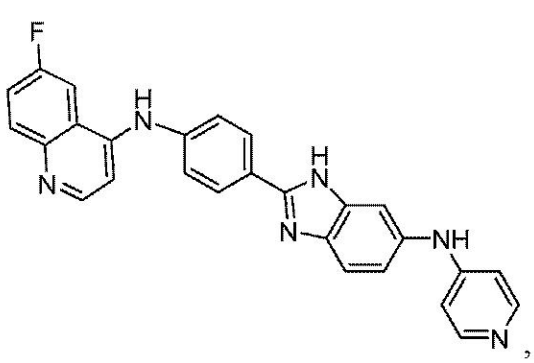

,

,

,または


である、請求項１に記載の化合物。

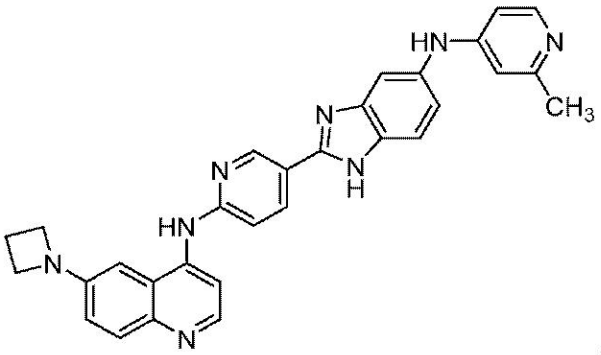
【請求項１２８】

式Ｉｂの化合物が、

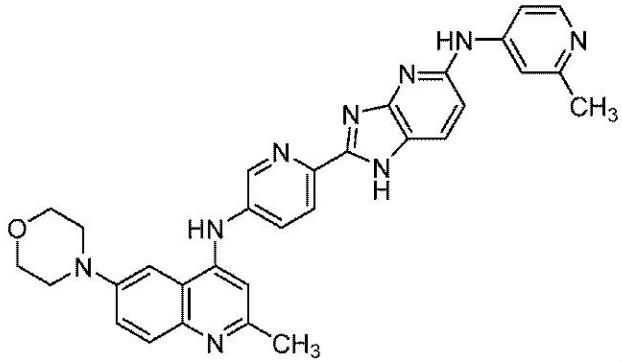
【化１８５】



,

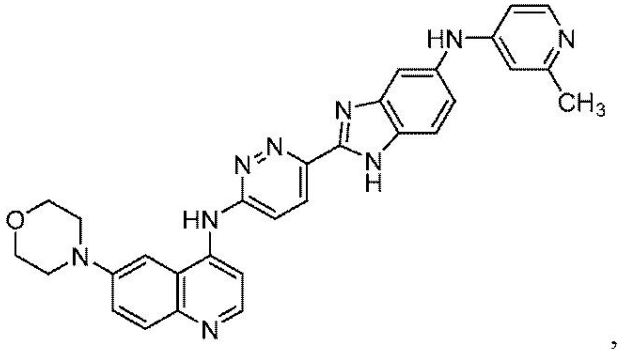
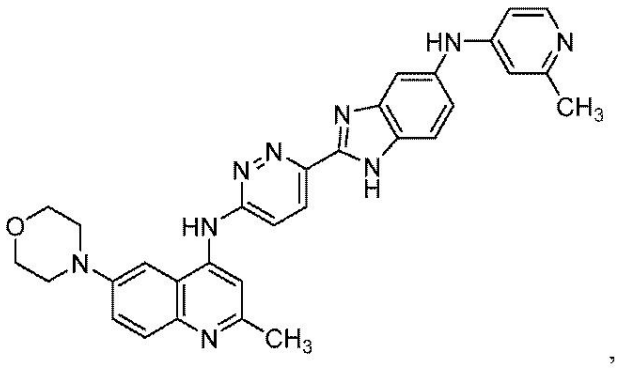
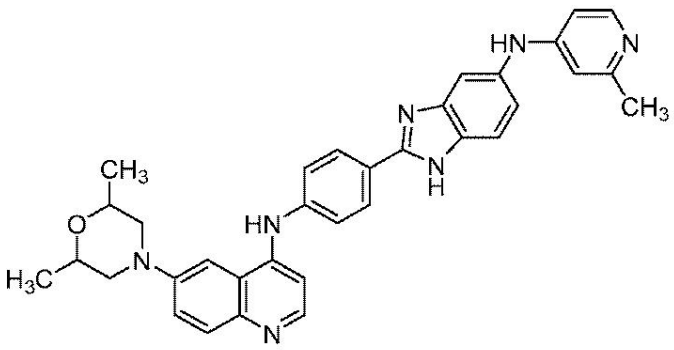
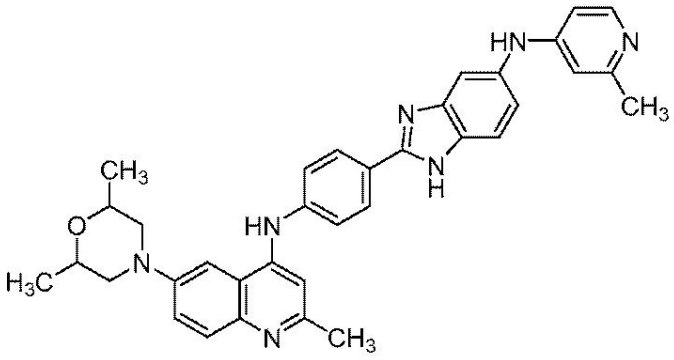


,

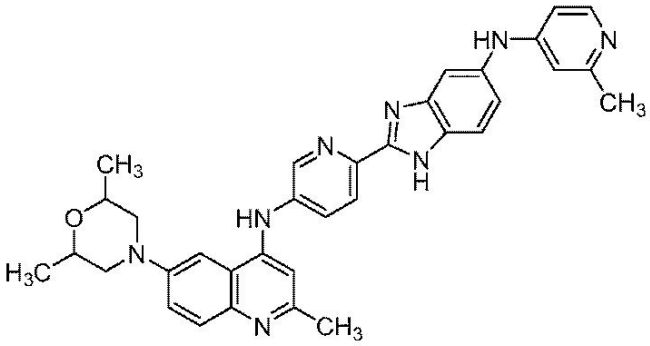


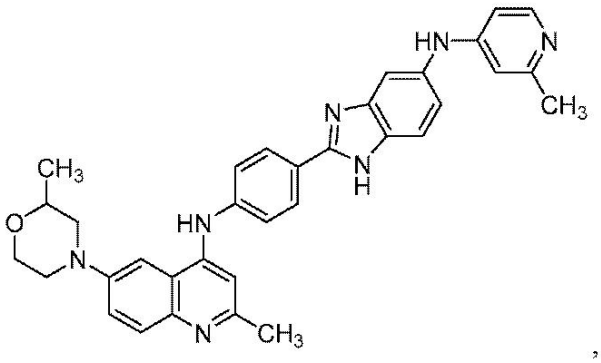
,

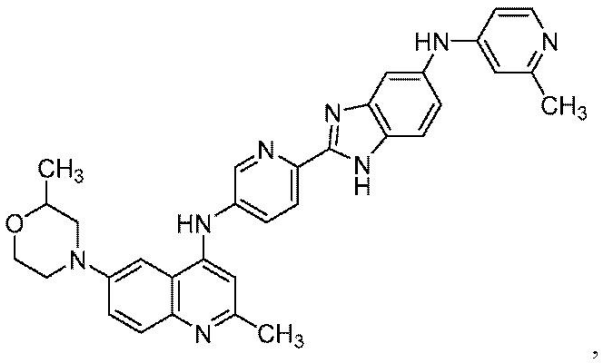
【化１８６】

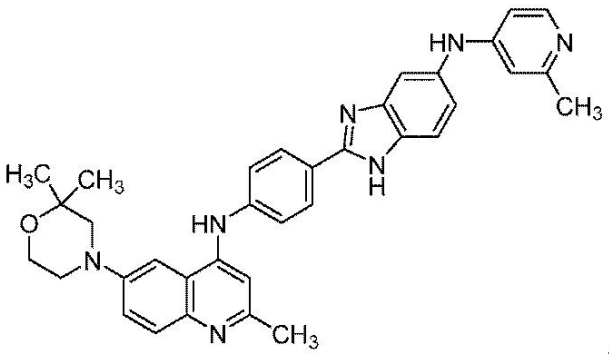

,

,

,

,

【化１８７】

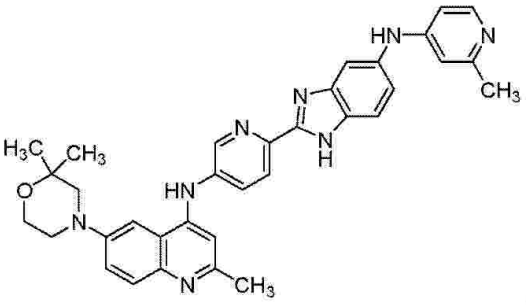
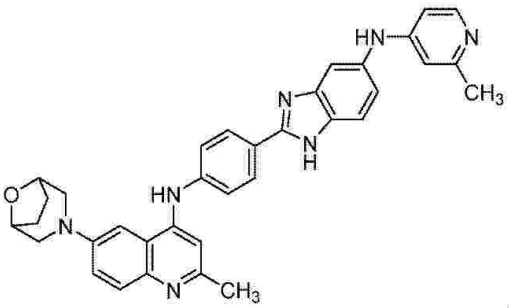
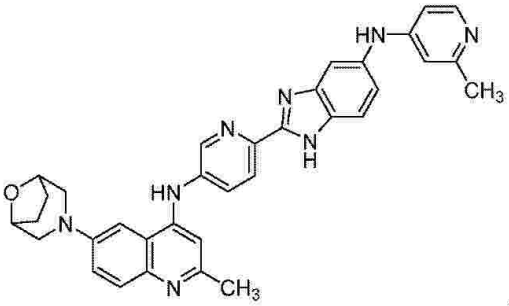
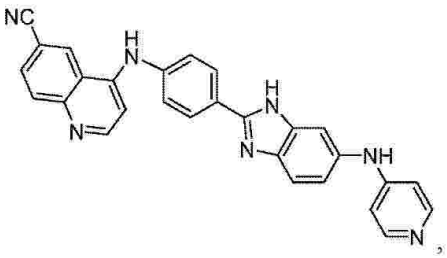
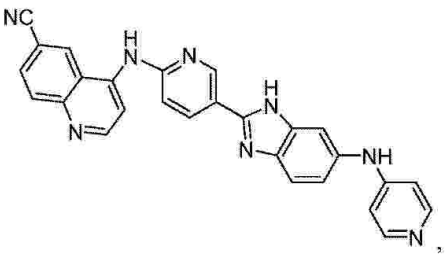
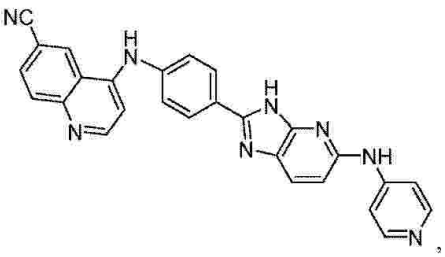
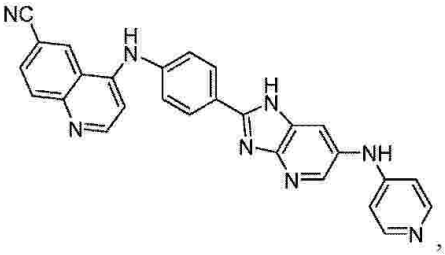
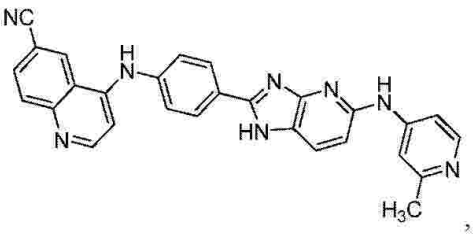

,


,

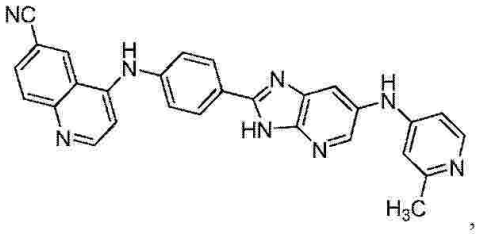
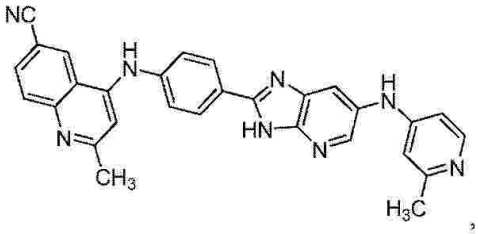
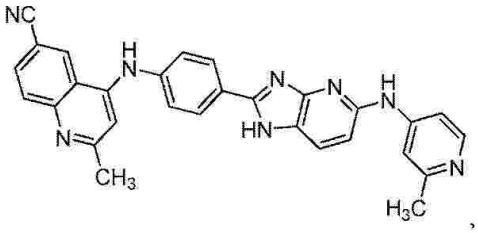
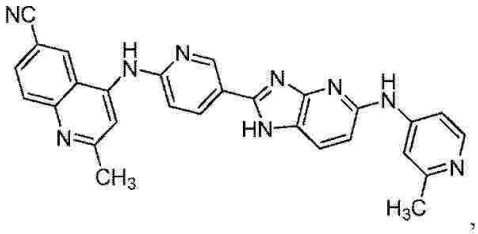
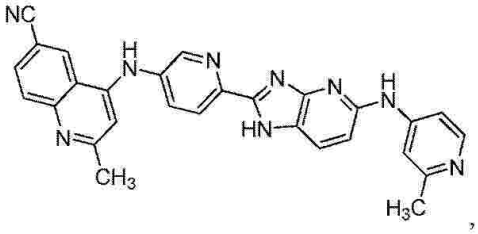
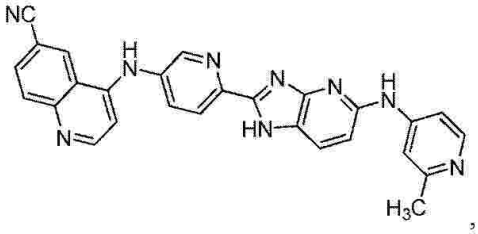
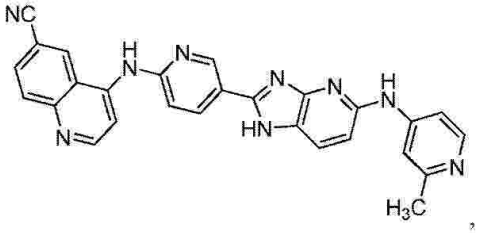
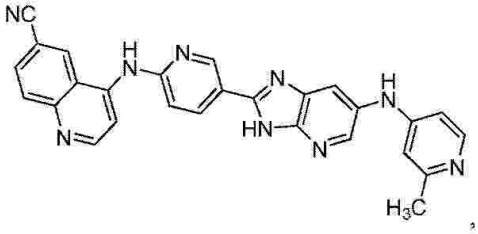

,

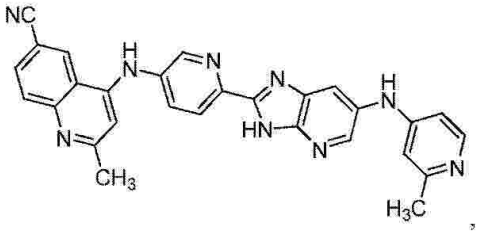
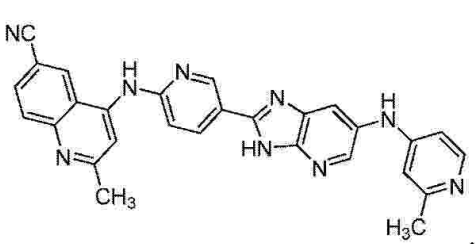
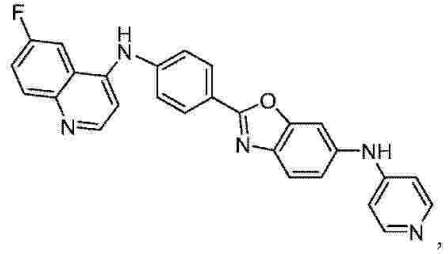

,

【化１８８】

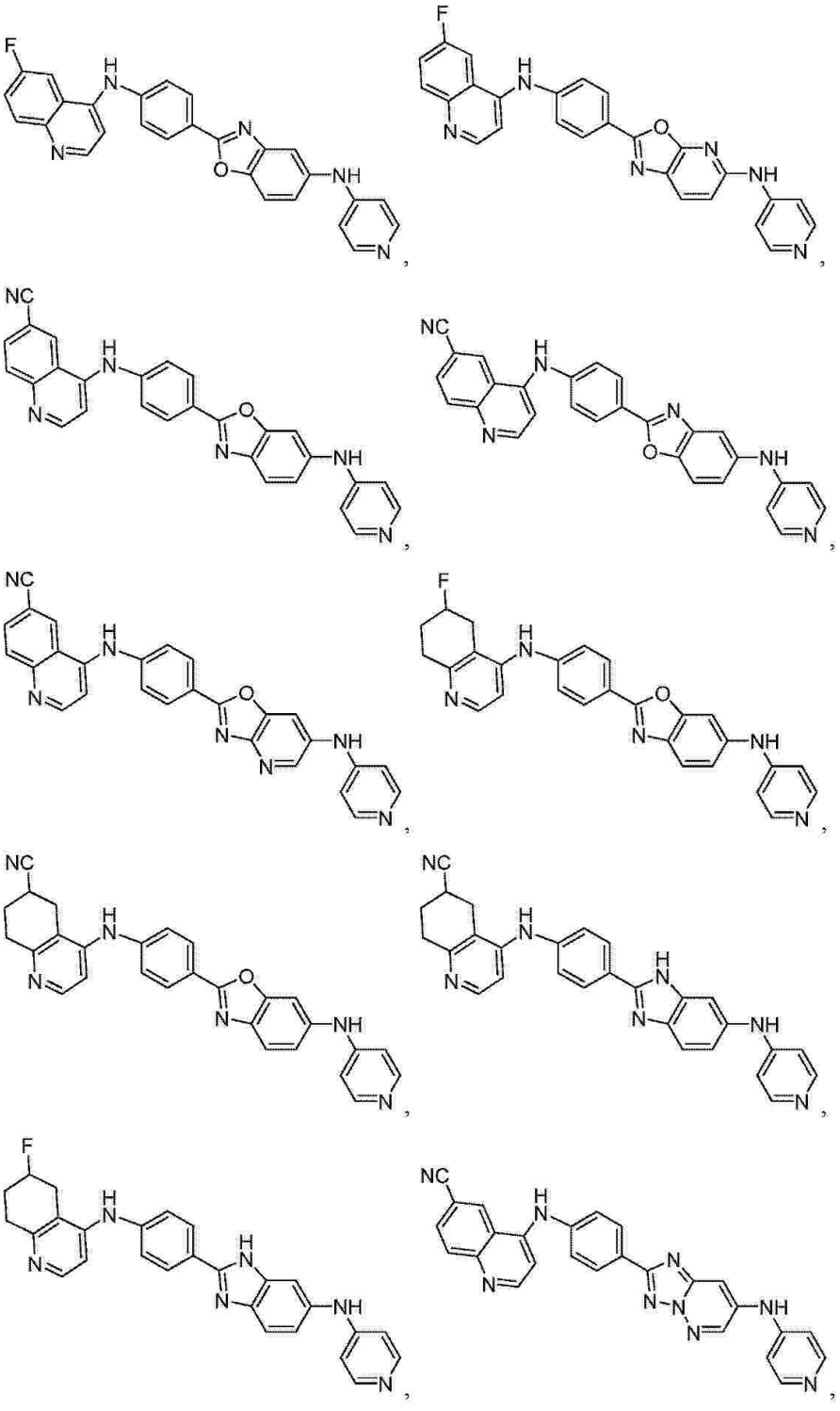

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１８９】

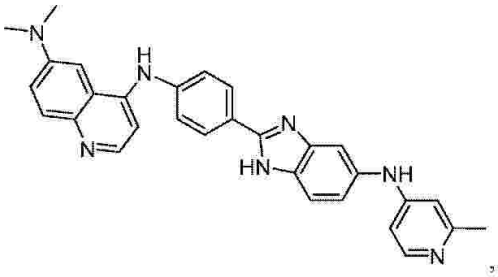
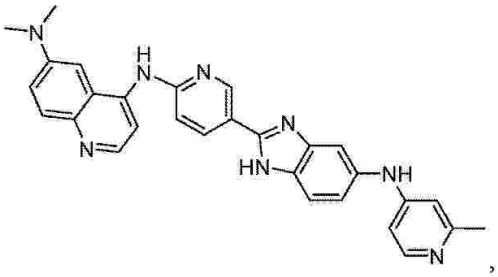
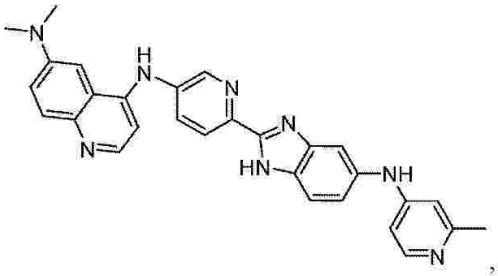

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

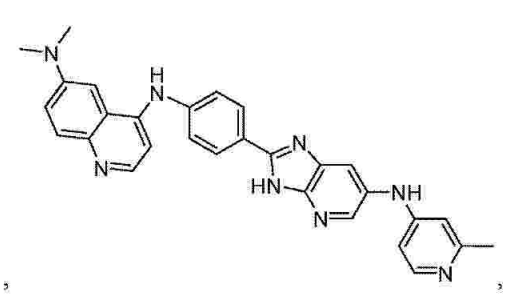
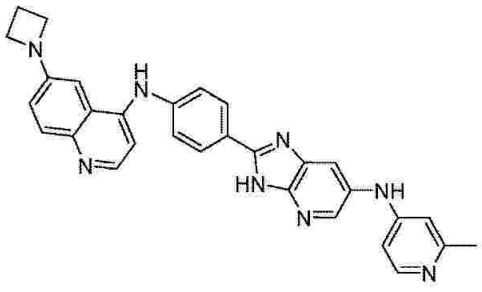
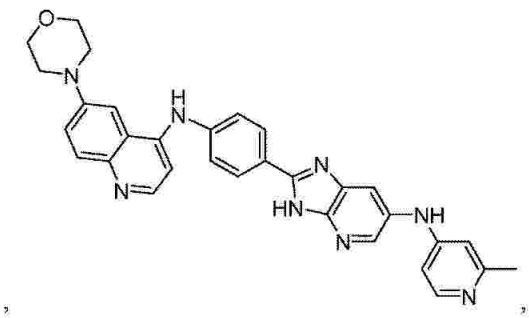
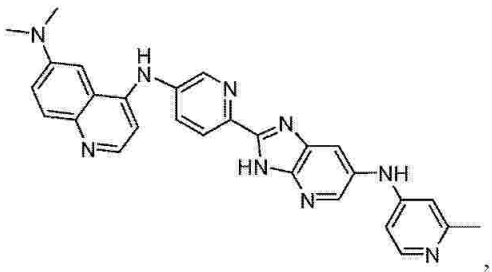
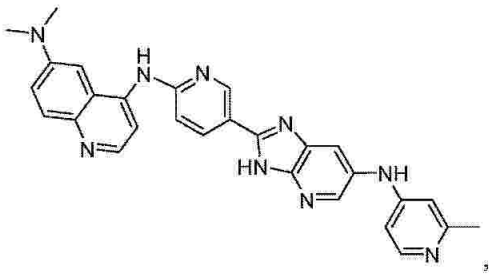
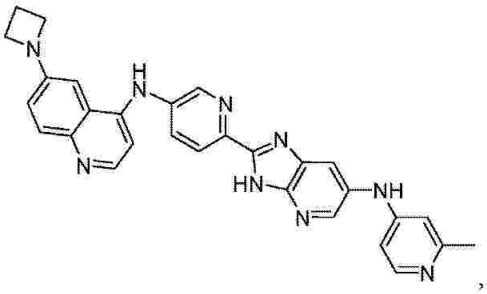
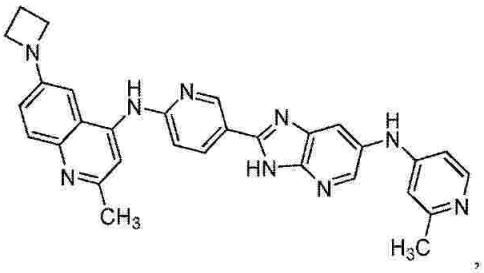
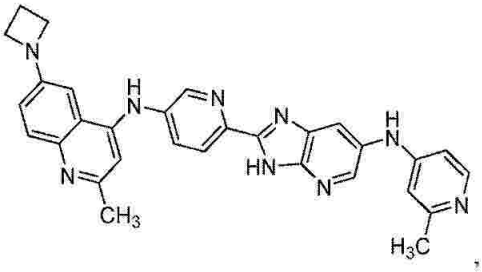
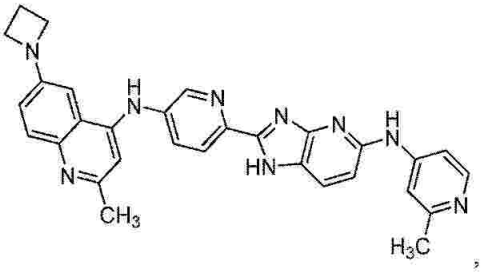
【化１９０】



【化１９１】


,

,

,

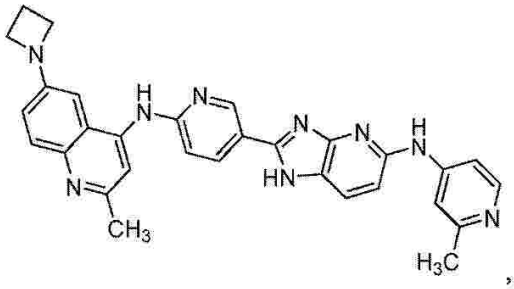
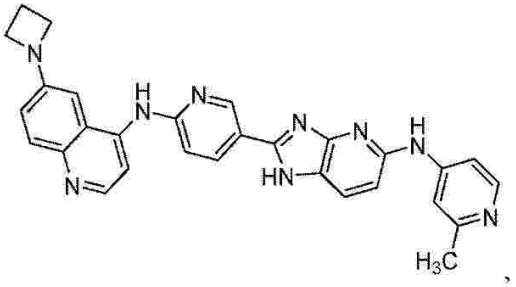
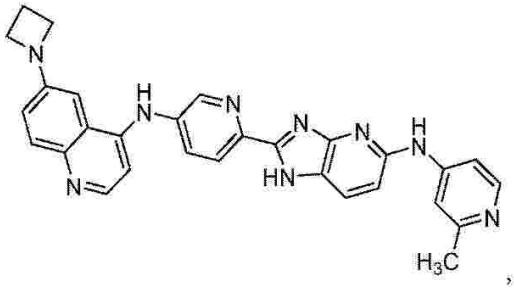
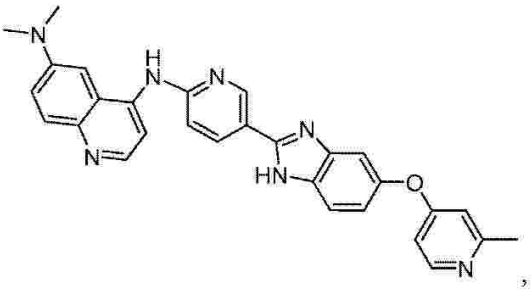
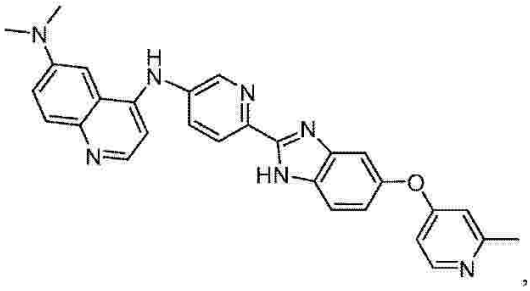
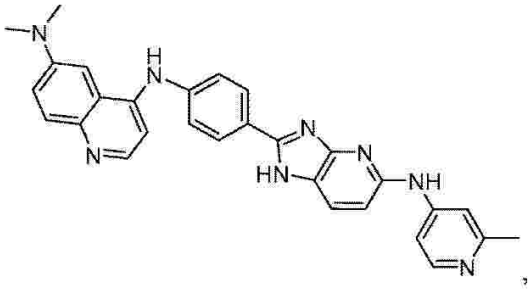
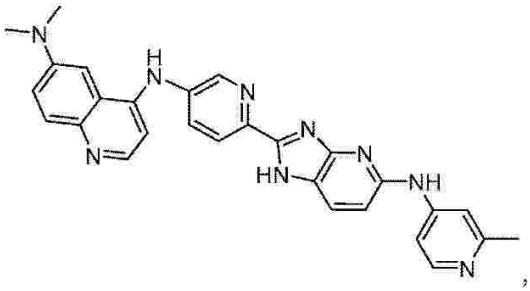
【化１９２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

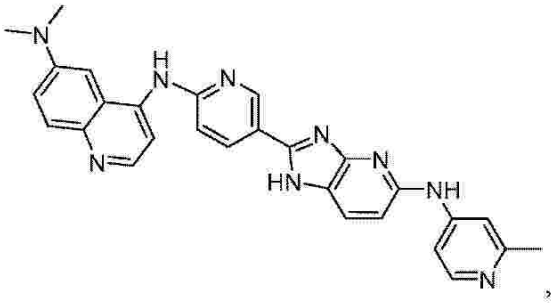
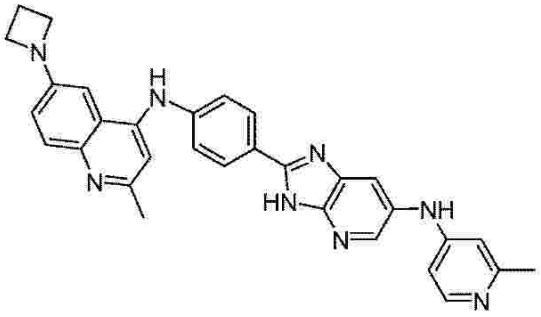
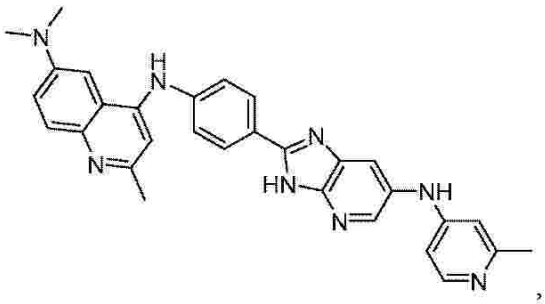
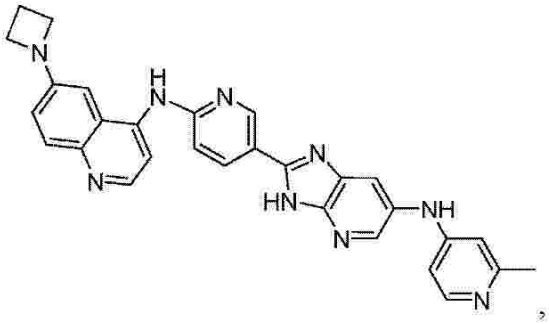
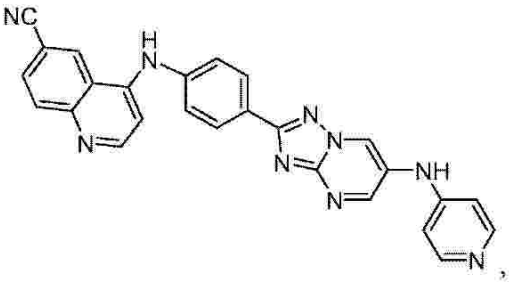
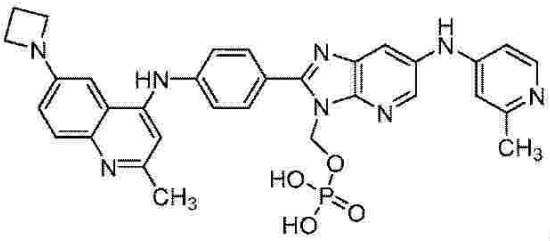
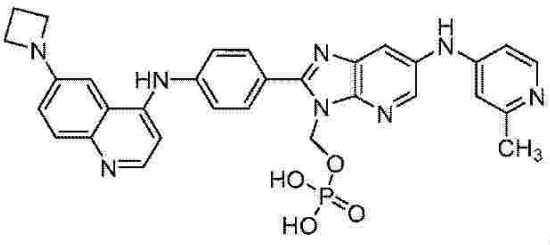
,

,

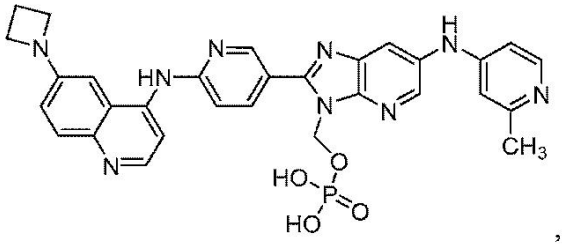
【化１９３】

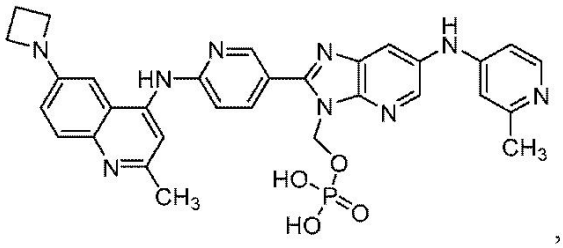

,

,

,

,

,

,

,

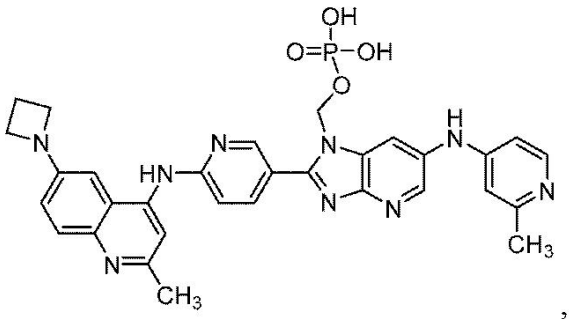
【化１９４】

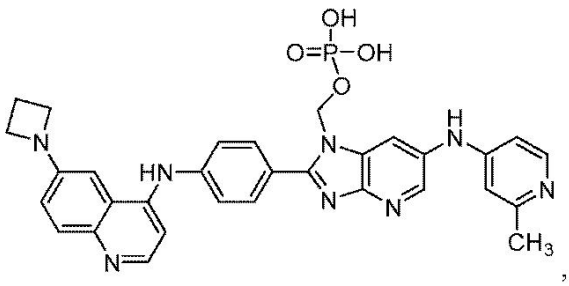

,

,

,

,

,

,

,

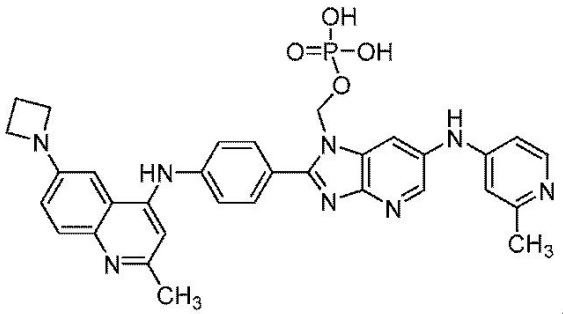
【化１９５】


,

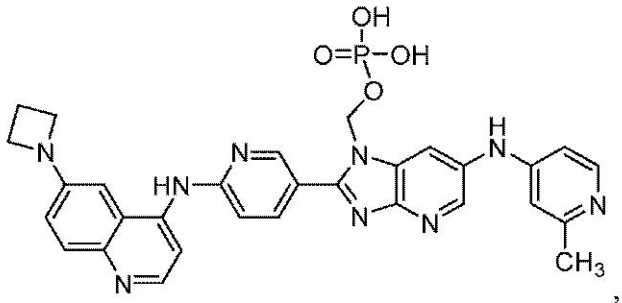

,

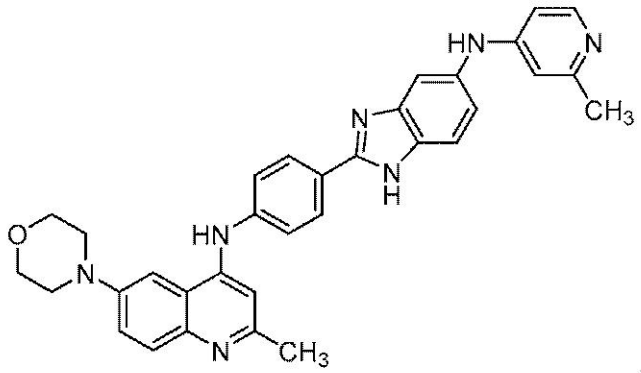

,

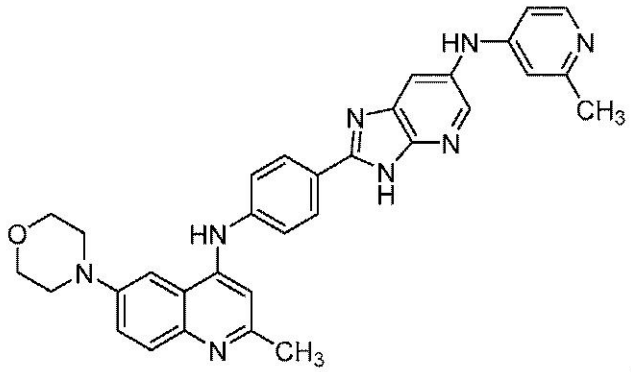

,

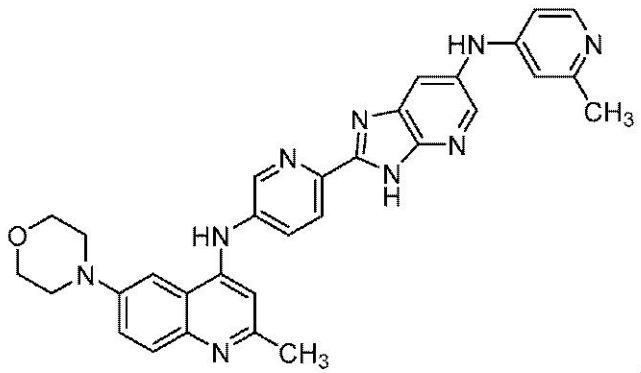

,

【化１９６】

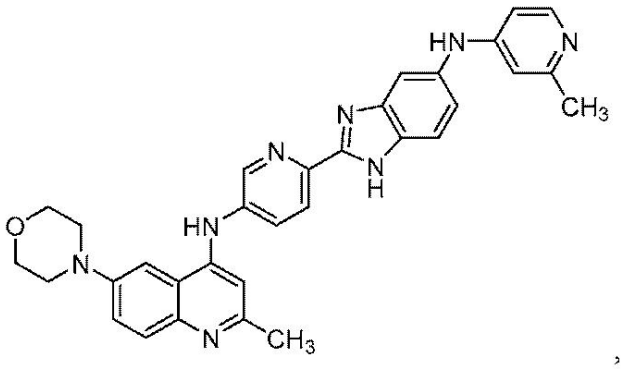

,

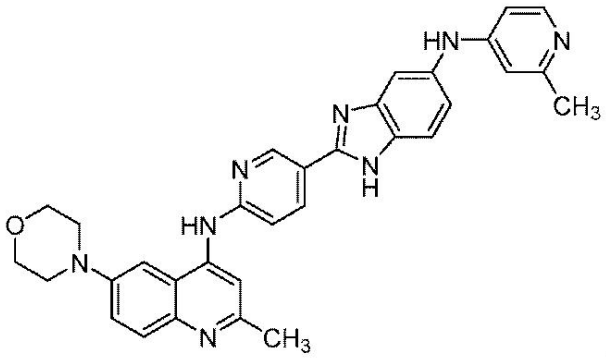

,

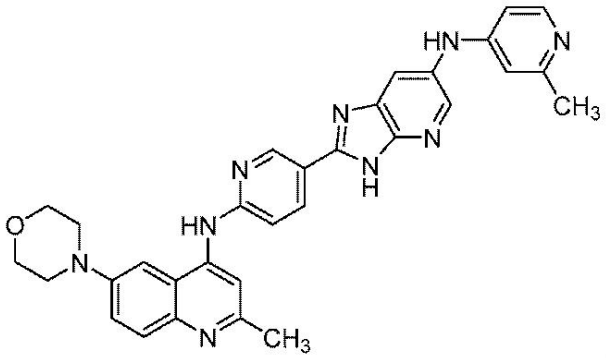

,

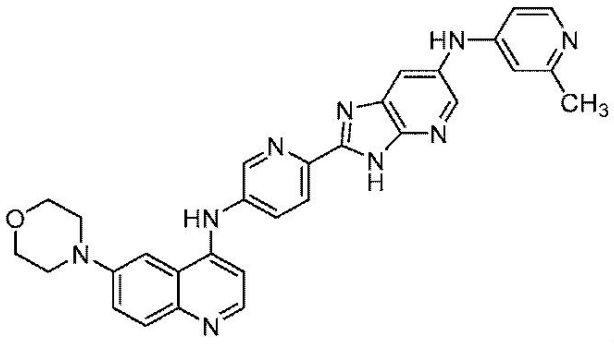

,

【化１９７】

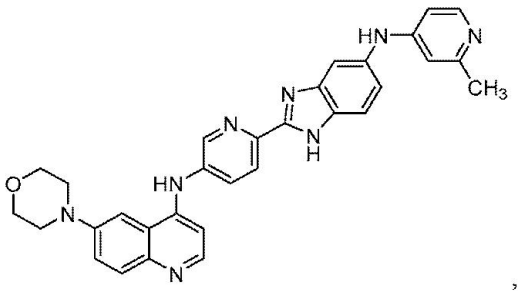

,

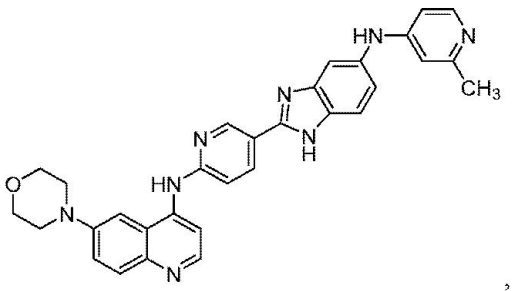

,

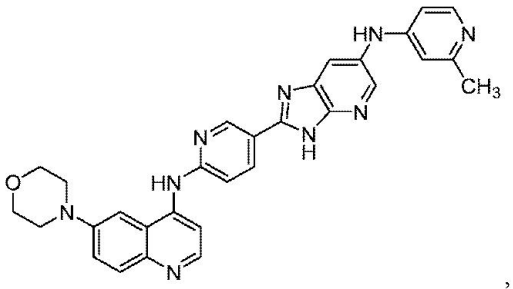

,

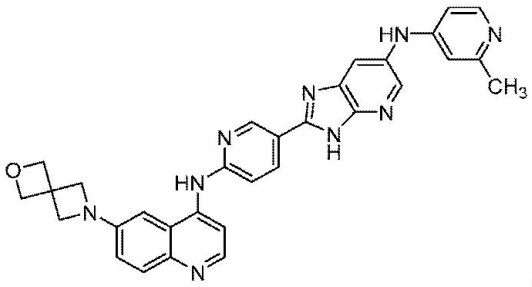

,

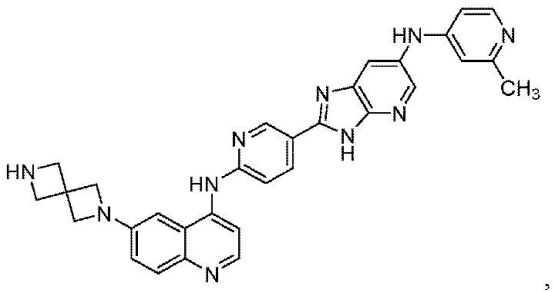
【化１９８】


,

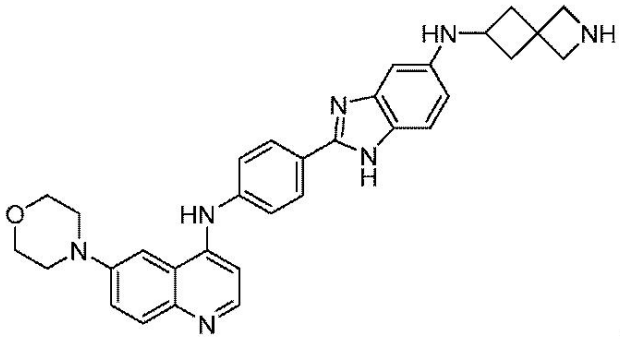

,


,

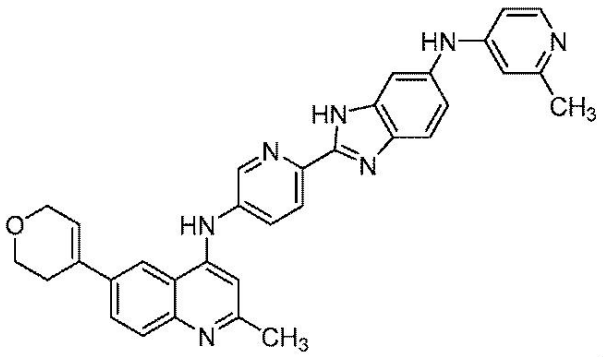

,


,

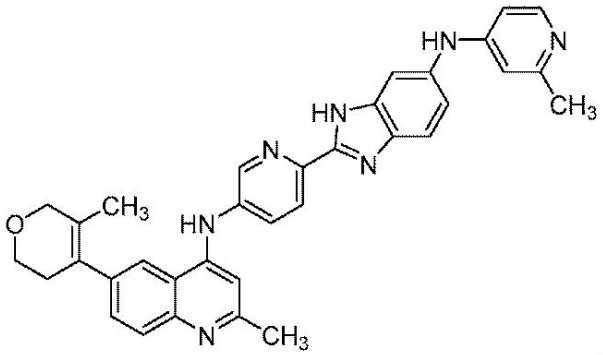
【化１９９】


HN
NH
N
N
H
HN
O
N
N

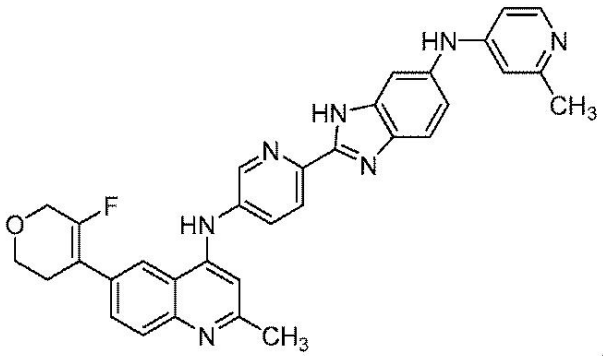
,


HN
N
CH3
HN
N
N
HN
O
N
CH3

,

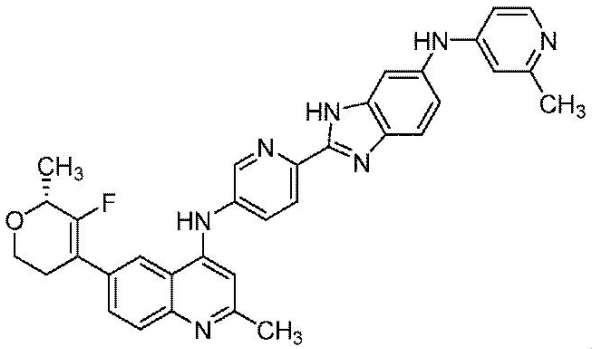

HN
N
CH3
HN
N
N
CH3
HN
O
N
CH3

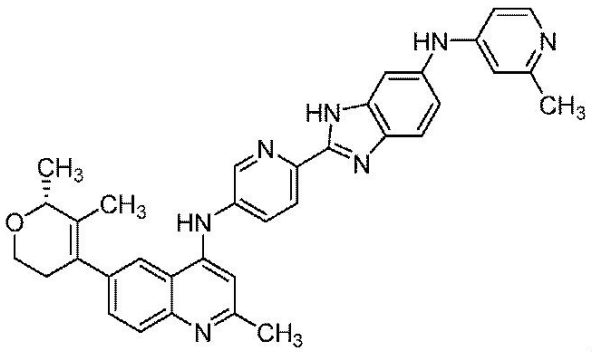
,

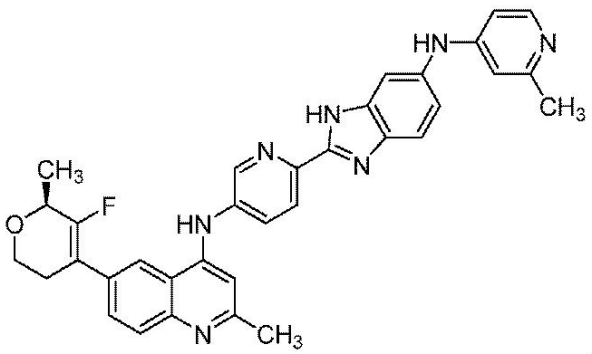

HN
N
CH3
HN
N
N
F
HN
O
N
CH3

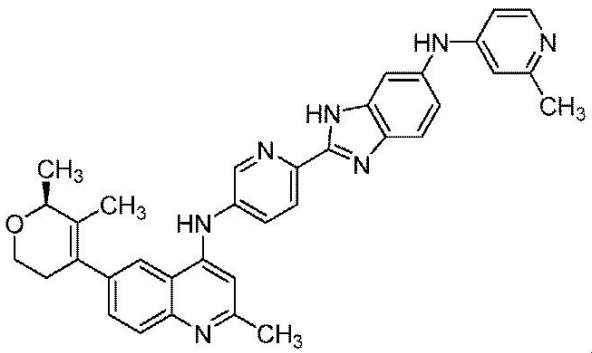
,

【化２００】

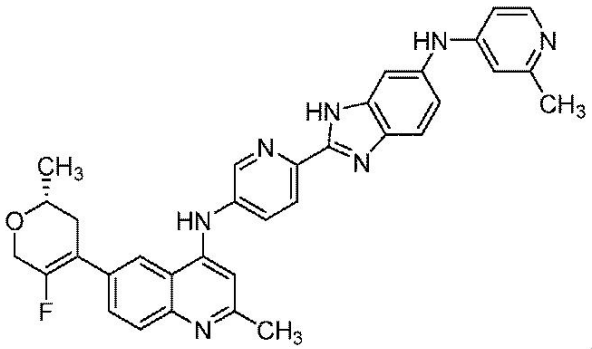

,

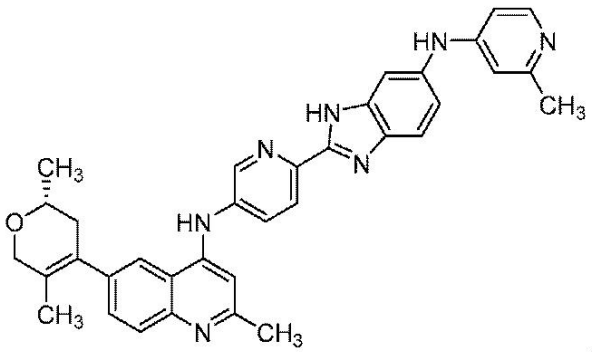

,

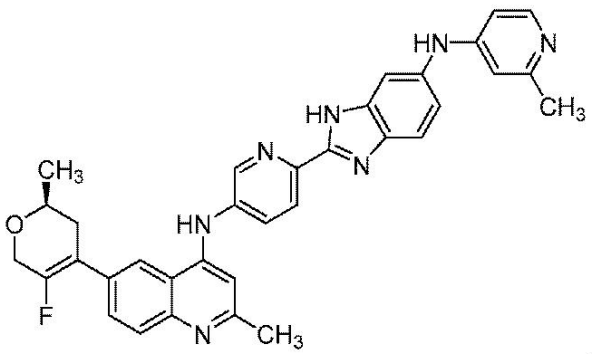

,

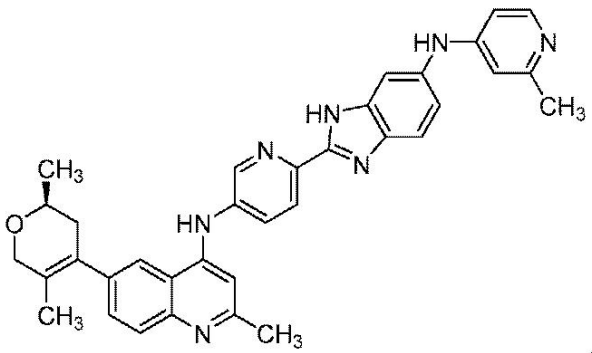

,

【化２０１】

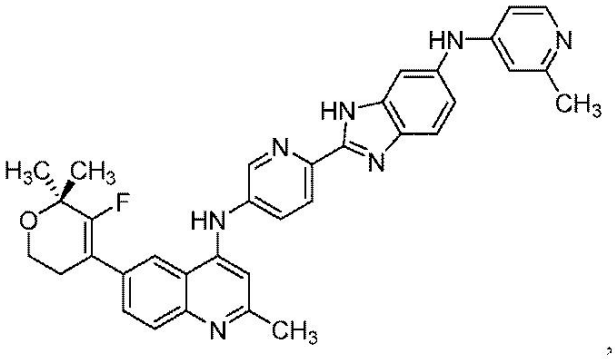

,

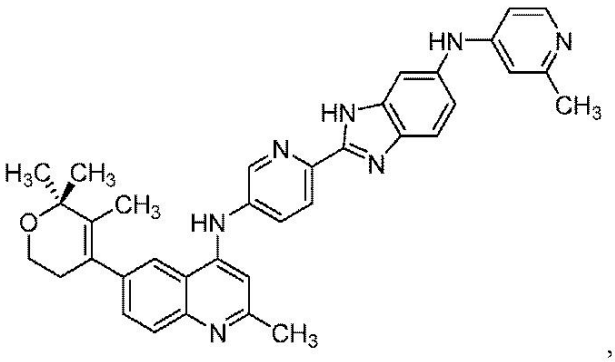

,

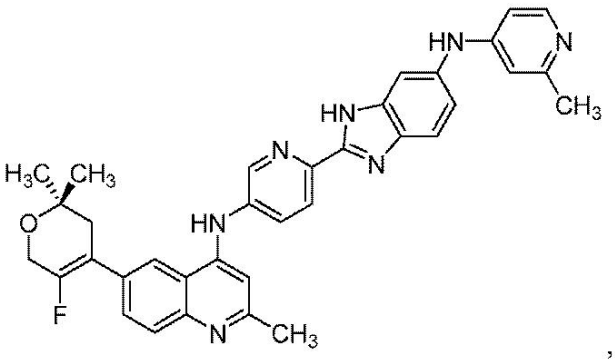

,

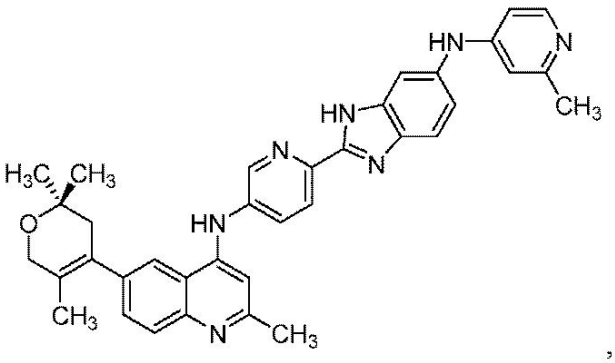

,

【化２０２】

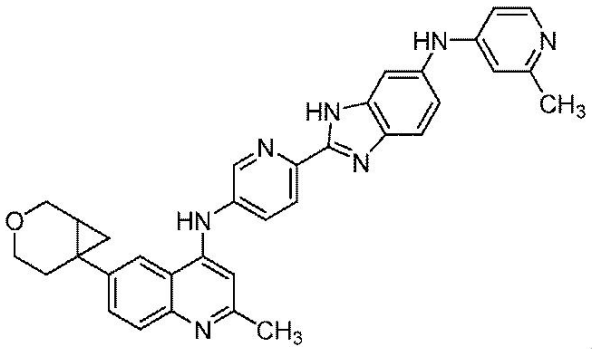

,

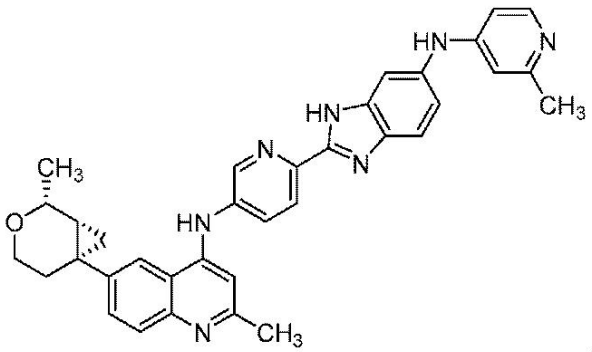

,

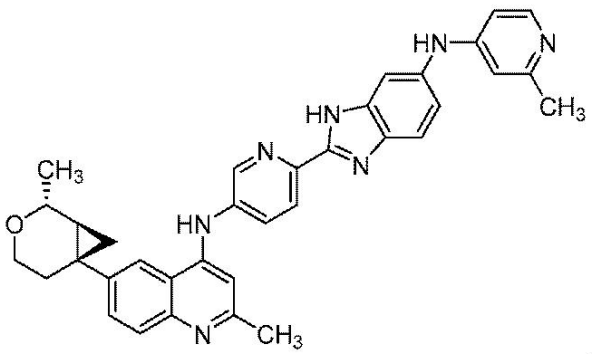

,

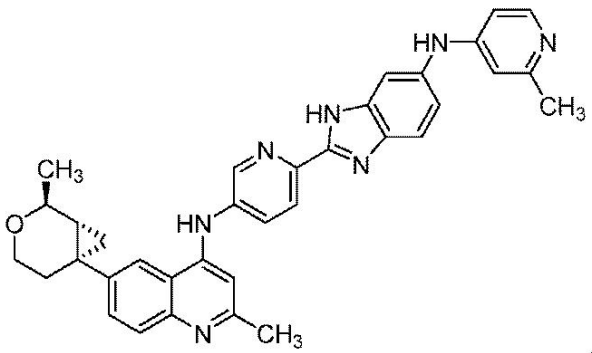

,

【化２０３】

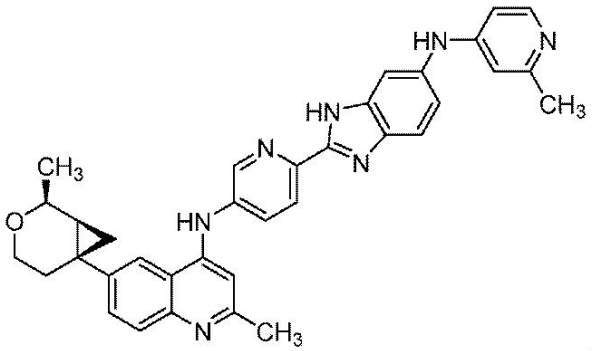

,

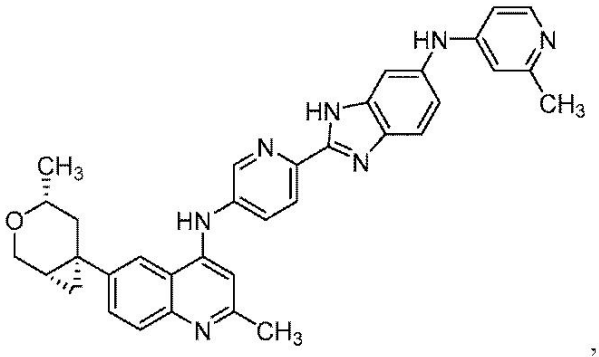

,

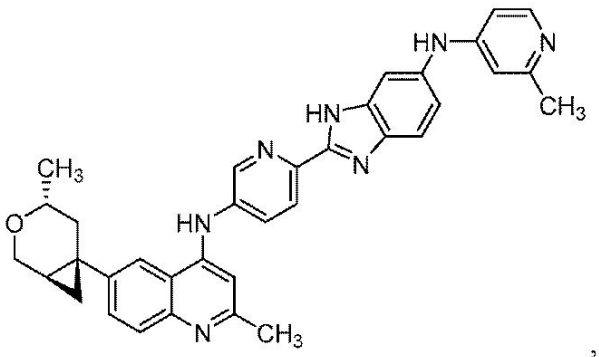

,

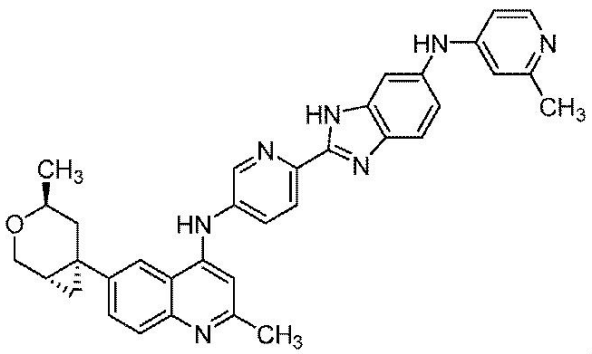

,

【化２０４】

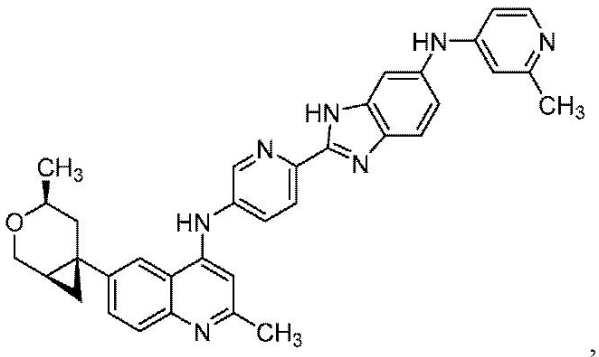

,

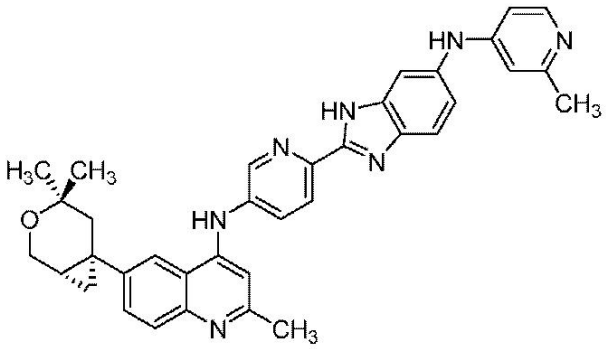

,

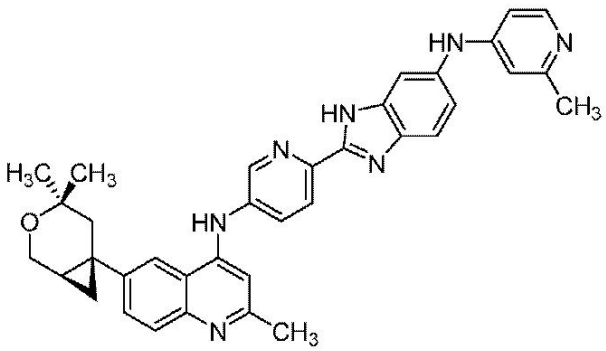

,

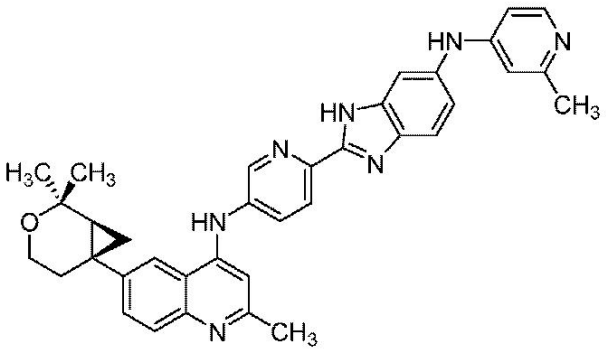

,

【化２０５】

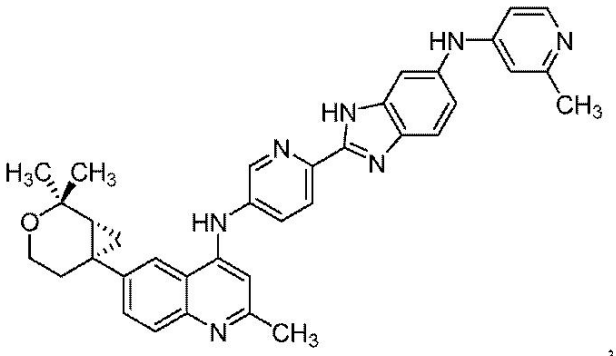

,


,

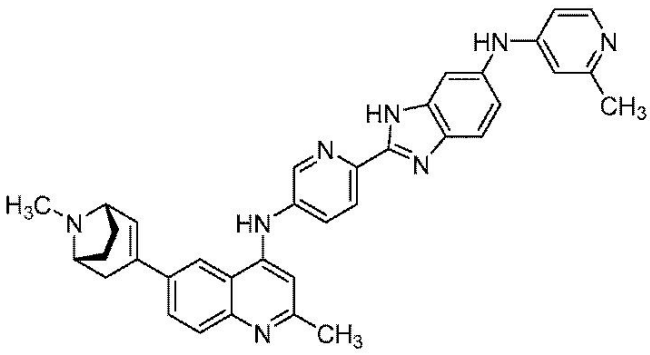

,


,

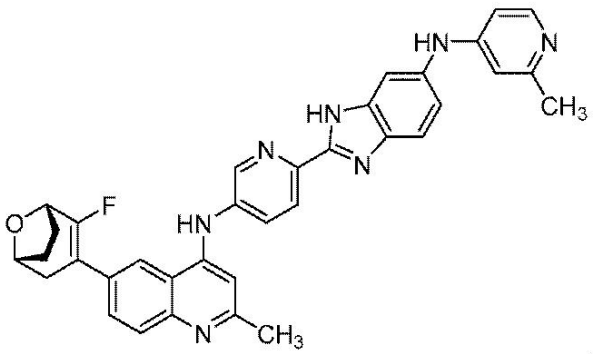
【化２０６】


HN
N
CH3
HN
N
N
H3C
CH3
O
HN
N
CH3

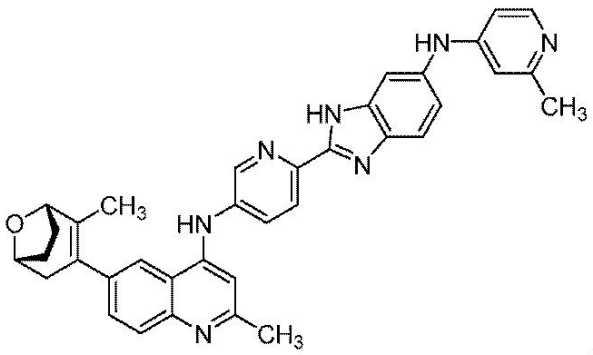
,


HN
N
CH3
HN
N
N
H3C
N
HN
N
CH3

,

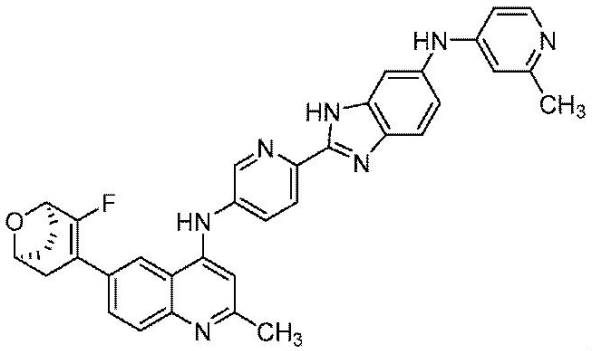

HN
N
CH3
HN
N
N
F
O
HN
N
CH3

,

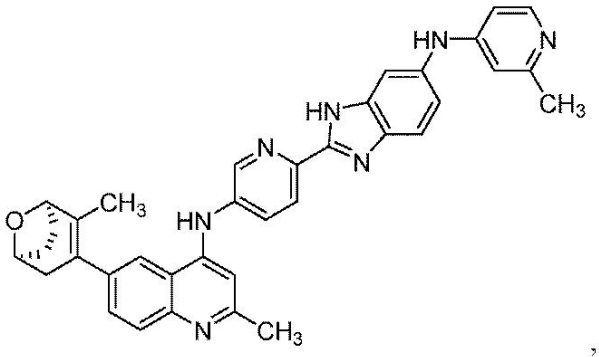

HN
N
CH3
HN
N
N
CH3
O
HN
N
CH3

,

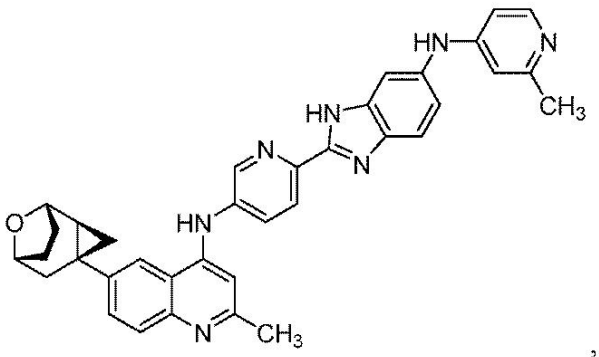
【化２０７】


HN
N
CH3
HN
N
N
F
O
HN
N
CH3

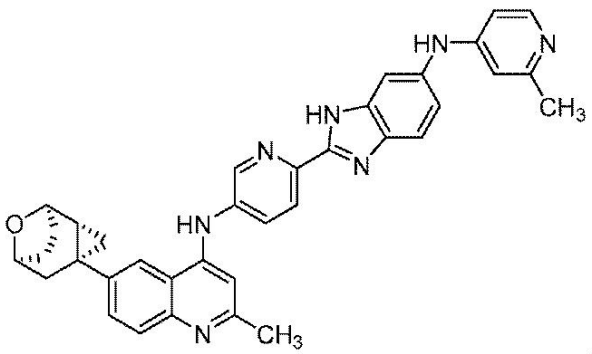
,


HN
N
CH3
HN
N
N
CH3
O
HN
N
CH3

,

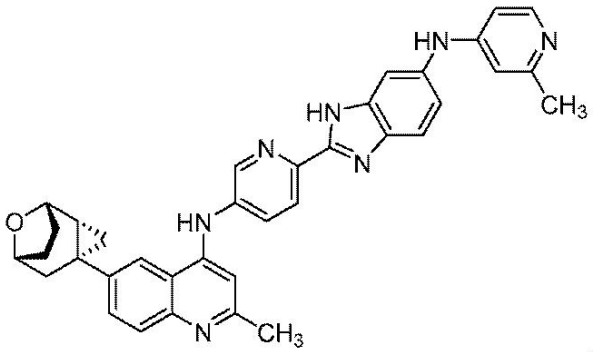

HN
N
CH3
HN
N
N
O
HN
N
CH3

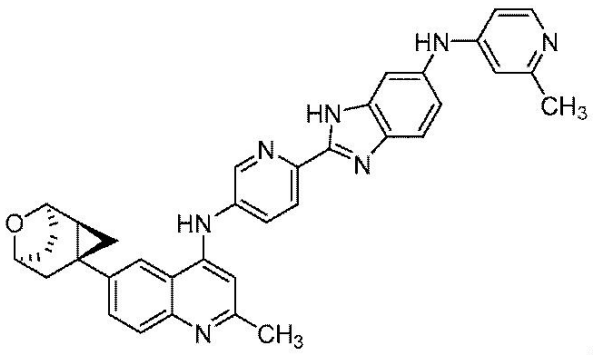
,

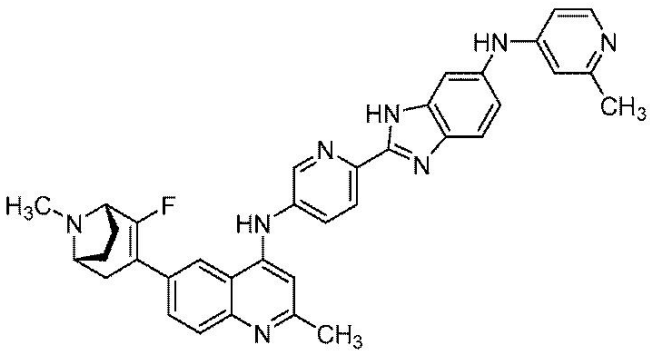

HN
N
CH3
HN
N
N
O
HN
N
CH3

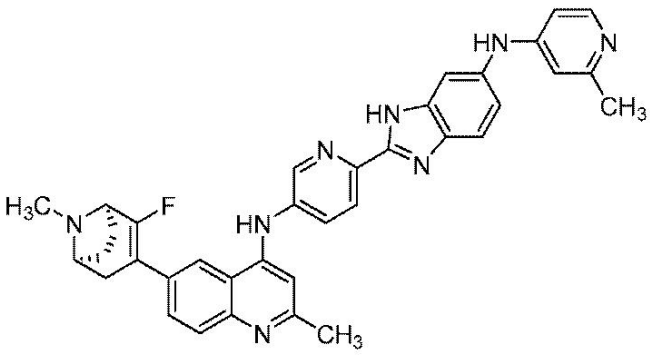
,

【化２０８】

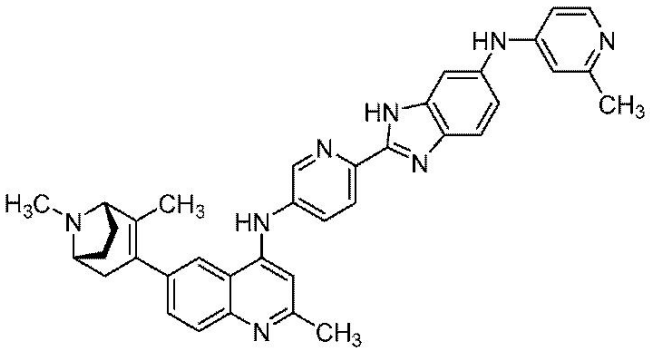

,

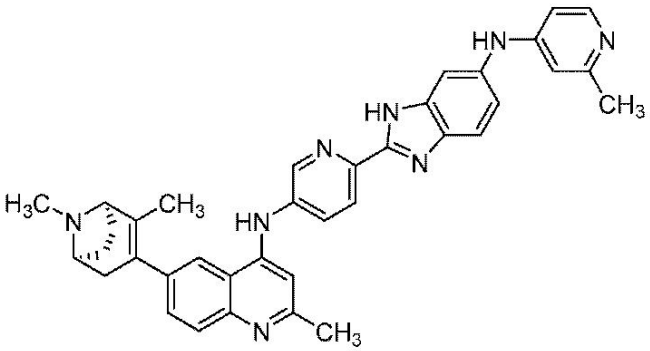

,

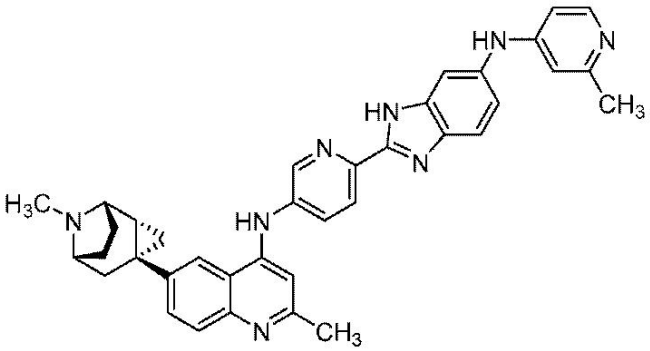

,

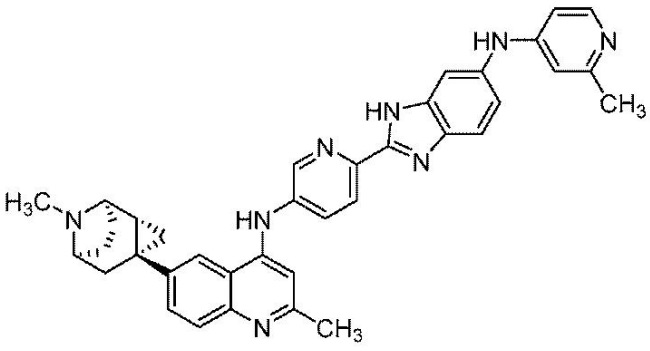

,

【化２０９】

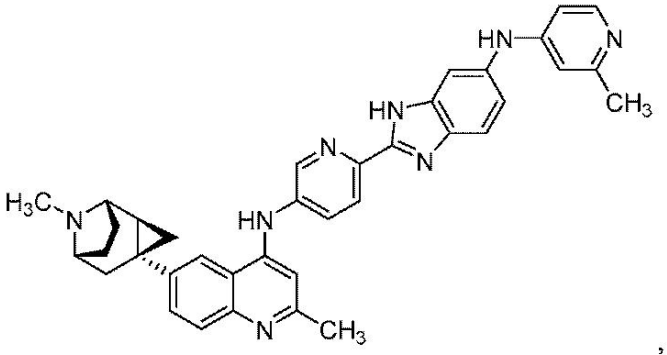

,

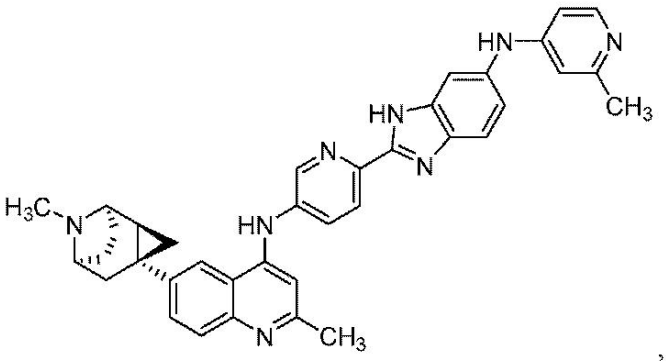

,

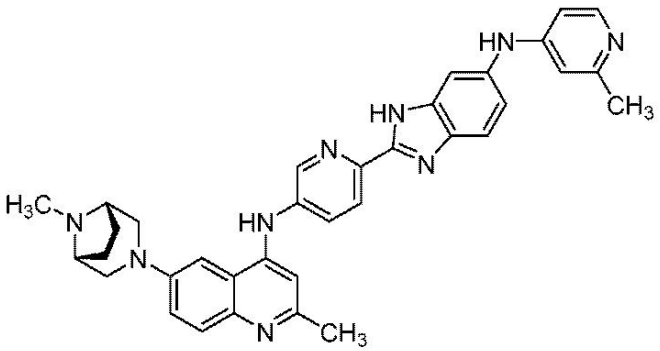

,

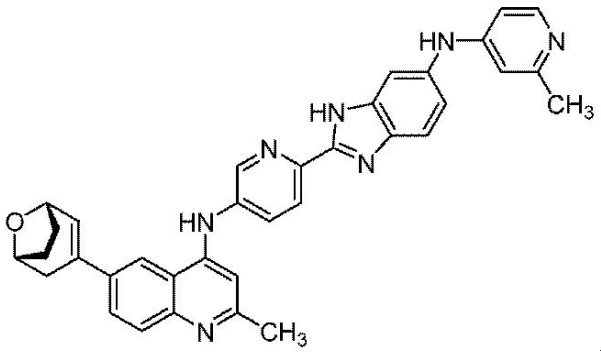

,

【化２１０】

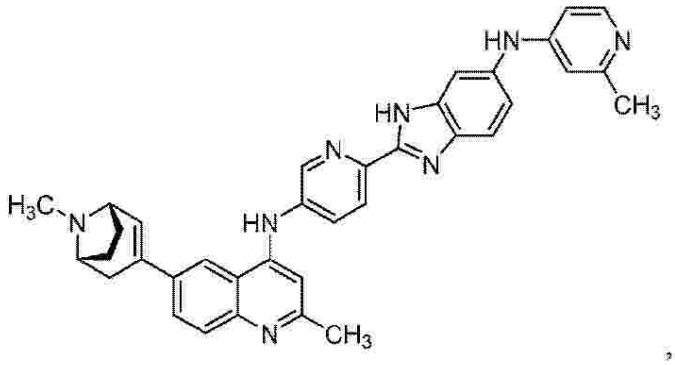

,

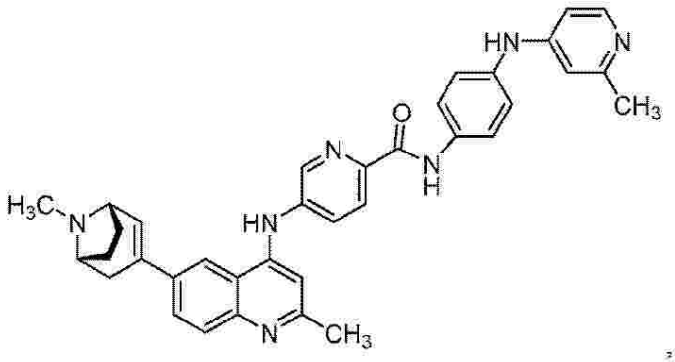

,

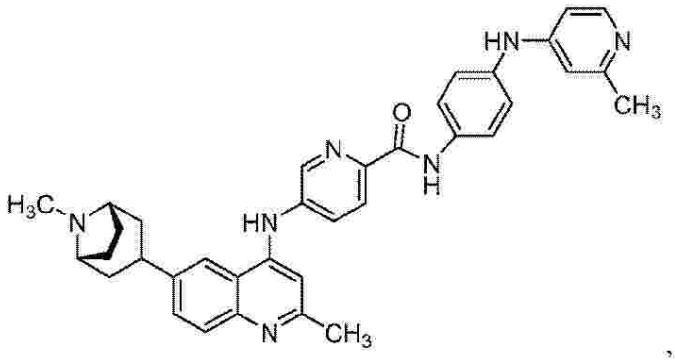

,

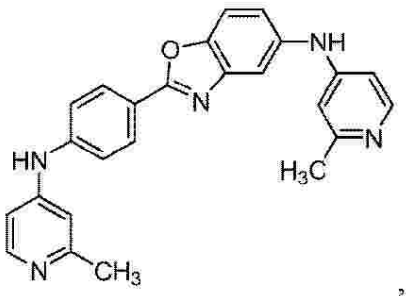

,

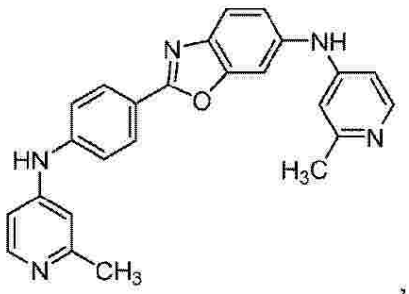
【化２１１】

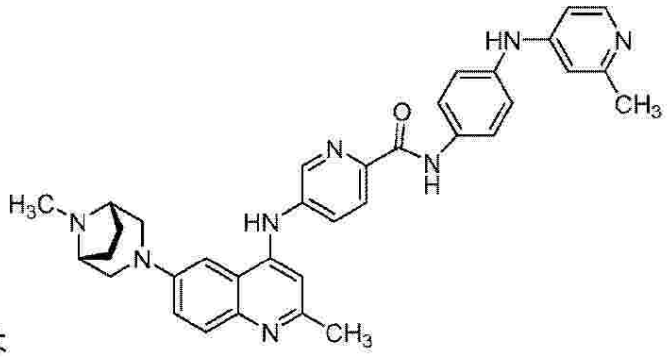

,


,


,


,


,または

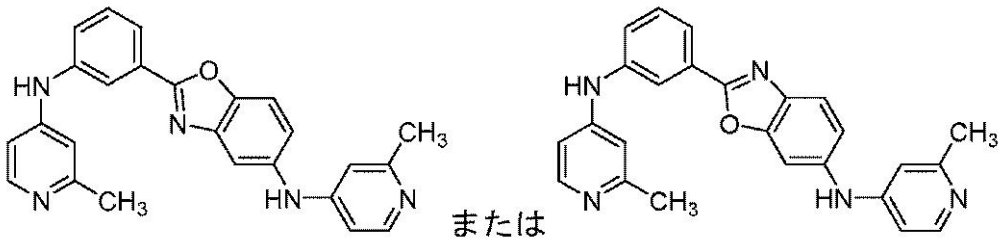


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２９】

式IIbの化合物が、

【化２１２】

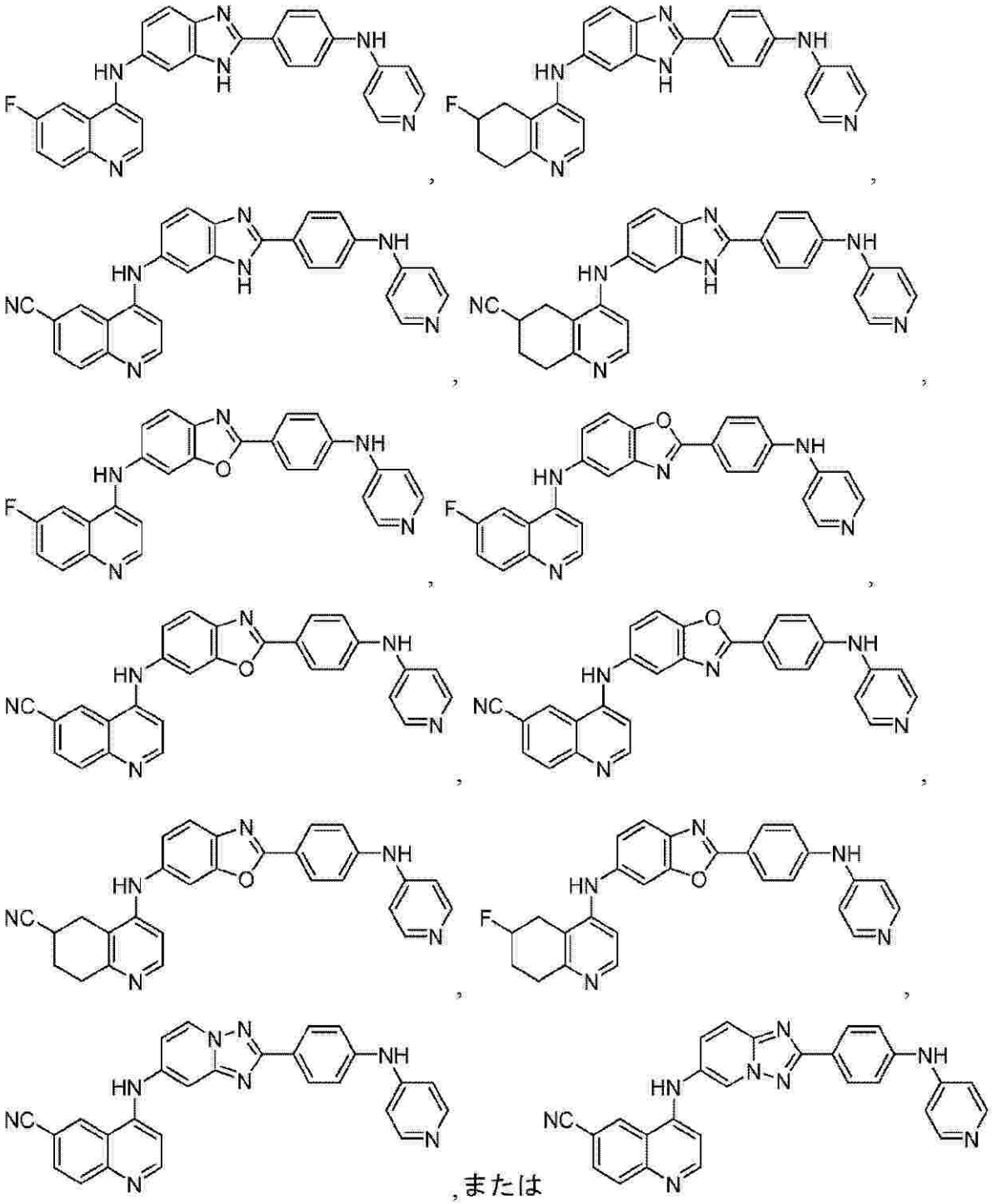


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３０】

式Ｉｃの化合物が、

【化２１３】



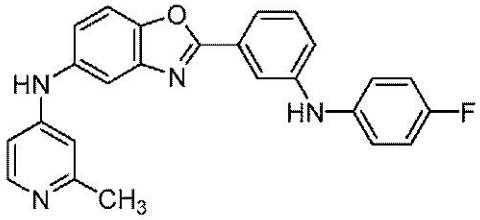
,または

である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３１】

式IIcの化合物が、

【化２１４】

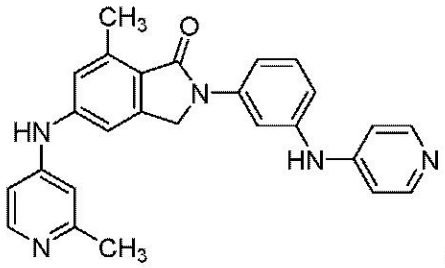


である、請求項１に記載の化合物。

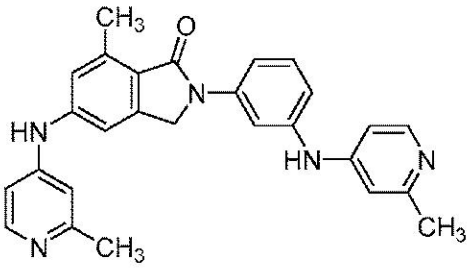
【請求項１３２】

式ＩＶａの化合物が、

【化２１５】



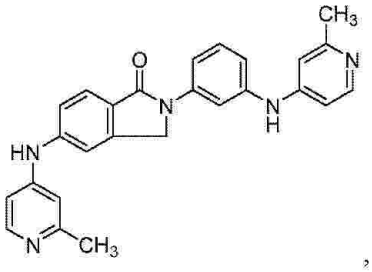
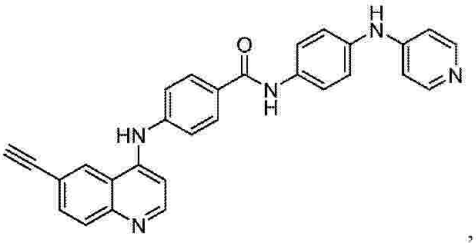
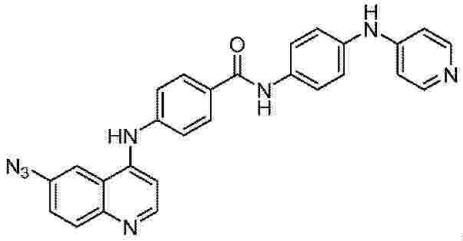
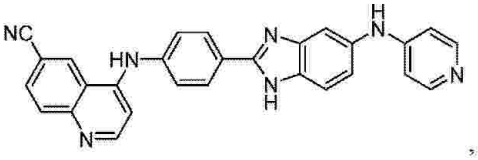
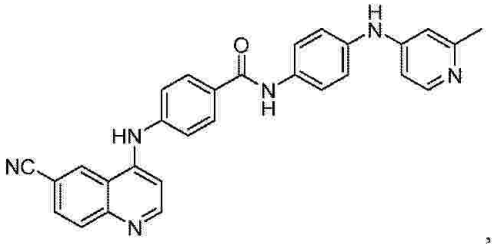
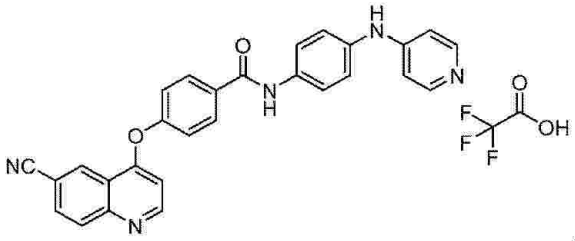
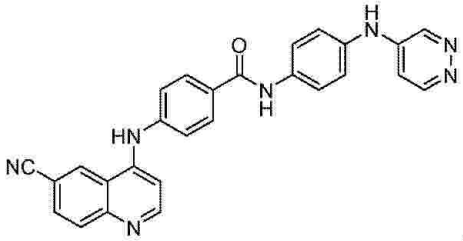
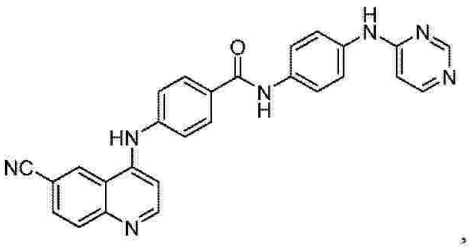
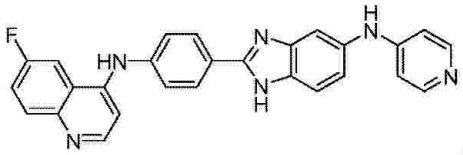
または



である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３３】

【化２１６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

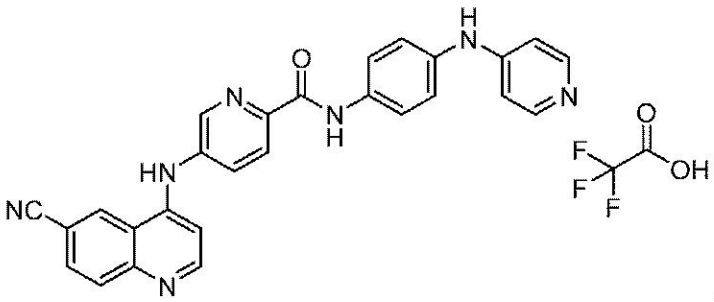
20

30

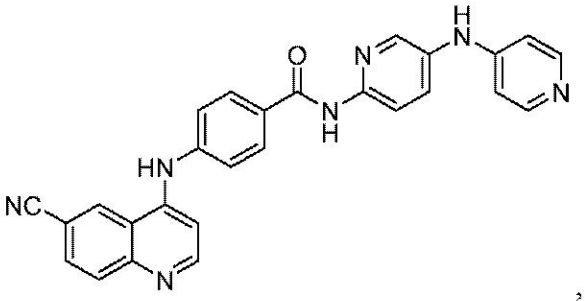
40

50

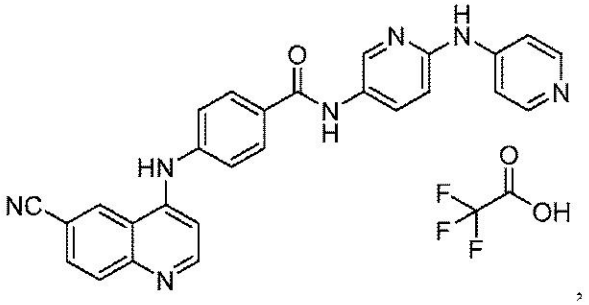
【化２１７】



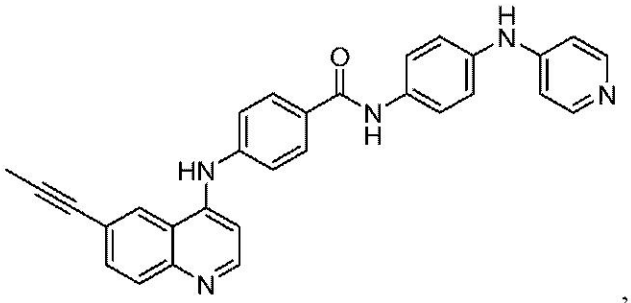
,



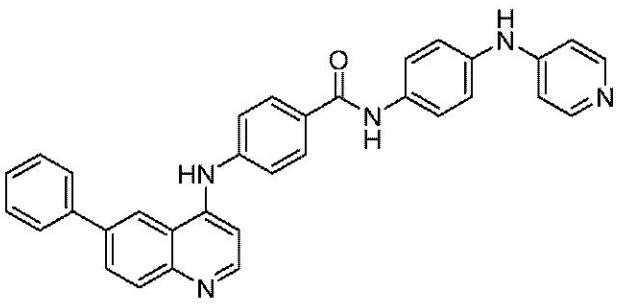
,



,



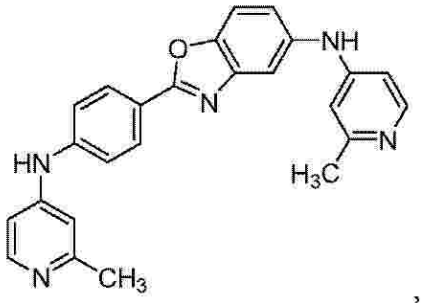
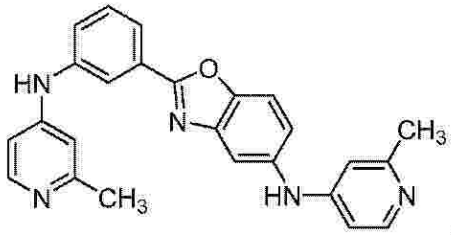
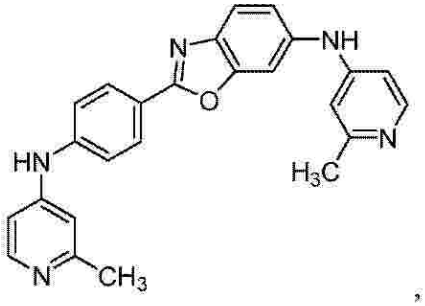
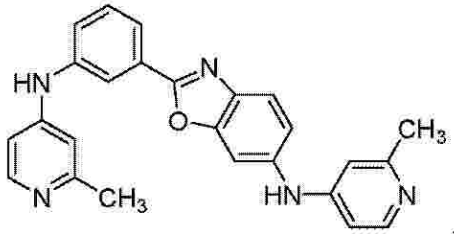
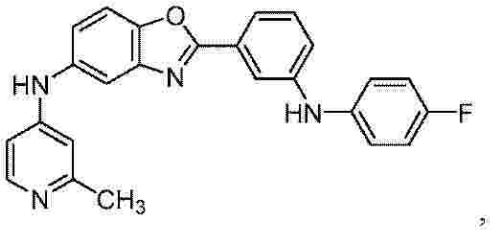
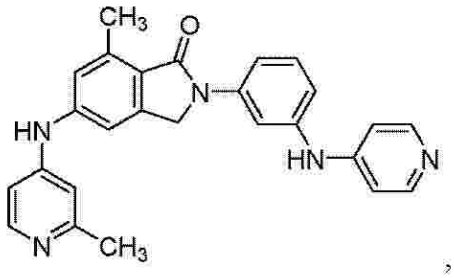
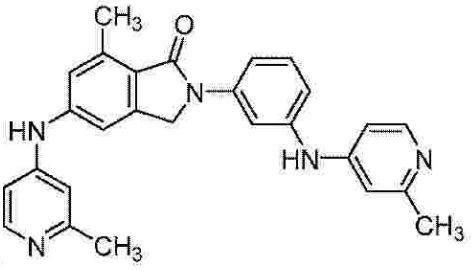
，または



である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３４】

【化２１８】


,

,

,

,

,

,または


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３５】

実施例２～９、１１～１４、３０および３２～１４５の化合物２～９、１１～１４、３０および３２～１４５からなる群からそれぞれ選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３６】

治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物の有効量を対象に投与することを含む、方法。

【請求項１３７】

疾患が、神経変性疾患、悪液質、食欲不振症、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘発性炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１３６に記載の方法。

【請求項１３８】

疾患が神経変性疾患である、請求項１３７に記載の方法。

【請求項１３９】

神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、HIV誘発性神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、

プリオン病、脊髄小脳変性症、家族性アミロイド多発ニューロパシー、多発性硬化症およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１３８に記載の方法。
【請求項１４０】
疾患が悪液質または食欲不振症である、請求項１３７に記載の方法。
【請求項１４１】
疾患が肥満または肥満の合併症である、請求項１３７に記載の方法。
【請求項１４２】
肥満の合併症が、耐糖能障害、脂肪肝、脂質異常症およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１４１に記載の方法。
【請求項１４３】
疾患が炎症性疾患である、請求項１３７に記載の方法。
【請求項１４４】
炎症性疾患がアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１４３に記載の方法。
【請求項１４５】
疾患がウイルス誘発性炎症反応である、請求項１３７に記載の方法。
【請求項１４６】
ウイルス誘発性炎症反応がＳＡＲＳ誘発性炎症性肺炎、新型コロナウイルス感染症またはこれらの組合せである、請求項１４５に記載の方法。
【請求項１４７】
疾患が湾岸戦争症候群または結節性硬化症である、請求項１３７に記載の方法。
【請求項１４８】
疾患が網膜色素変性症または移植片拒絶である、請求項１３７に記載の方法。
【請求項１４９】
疾患が虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である、請求項１３７に記載の方法。
【請求項１５０】
疾患ががんである、請求項１３７に記載の方法。
【請求項１５１】
がんが、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、膀胱、脳、乳房、子宮頸部、結腸直腸、食道、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、膵臓、前立腺、皮膚、胃、子宮、卵巣および精巣がんからなる群から選択される、請求項１５０に記載の方法。
【請求項１５２】
がんが白血病である、請求項１５０に記載の方法。
【請求項１５３】
白血病が成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫である、請求項１５２に記載の方法。
【請求項１５４】
成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫がヒトＴ細胞リンパ向性ウイルスで引き起こされる、請求項１５３に記載の方法。
【請求項１５５】
疾患が自己免疫疾患である、請求項１３７に記載の方法。
【請求項１５６】
自己免疫疾患が、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗腎糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、内耳自己免疫病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんま疹、軸索およびニューロンのニューロパシー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー

心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛、線維化肺胞炎、巨細胞動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバートイートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、リニアＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムーシャハーベルマン病、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少、疫痕性眼類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性神経精神疾患、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パーソネージ－ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑、フォークト小柳原田病およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１５５に記載の方法。

【請求項１５７】

化合物が免疫細胞においてＡｋｔ３をモジュレートする、請求項１３６から１５６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５８】

免疫細胞が、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞からなる群から選択される、請求項１５７に記載の方法。

【請求項１５９】

グリア細胞がアストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイトである、請求項１５８に記載の方法。

【請求項１６０】

Ｔ細胞が制御性Ｔ細胞である、請求項１５８に記載の方法。

【請求項１６１】

化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を活性化する、請求項１３６または１３７に記載の方法。

【請求項１６２】

化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を阻害する、請求項１３６または１３７に記載の方法。

【請求項１６３】

化合物が制御性Ｔ細胞の活性または産生を増加させる、請求項１３６または１３７に記載の方法。

【請求項１６４】

化合物が制御性Ｔ細胞の活性または産生を低減させる、請求項１３６または１３７に記載の方法。

【請求項１６５】

第２の治療剤を対象に投与することをさらに含む、請求項１３６から１６４のいずれか

一項に記載の方法。
【請求項１６６】
第２の治療剤が、栄養素補給、化学療法薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、コリンエステラーゼ阻害剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、リルゾール、エダラボン、ドーパミンアゴニスト、ＭＡＯ　Ｂ阻害剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン作用薬、抗痙攣薬、テトラベナジン、カルビドパ－レボドパ、鎮痙薬、抗体、融合タンパク質、酵素、核酸、リボ核酸、抗増殖剤、細胞毒性剤、食欲刺激薬、５－ＨＴ３アンタゴニスト、Ｃｏｘ－２阻害剤およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１６５に記載の方法。
【請求項１６７】
免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、ケモカイン因子、腫瘍溶解性ウイルス、生物製剤、ワクチン、小分子、標的療法、抗炎症剤、細胞療法、化学療法または放射線療法を用いて対象を治療することをさらに含む、請求項１３６から１６４のいずれか一項に記載の方法。
【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、その内容がその全体において参照により本明細書に組み込まれている、２０２１年１１月５日に出願した米国仮出願第６３／２７６,３３８号の利益および優先権を主張する。本出願は、そのすべての内容がこれらの全体において本明細書に参照により組み込まれている、２０２１年５月７日に出願した国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０３１２９７号、２０２１年５月７日に出願した国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０３１３２５号、２０２１年５月７日に出願した国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０３１３８１号および２０２１年５月７日に出願した国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０３１３８６号に関連する。
【０００２】
参照による組込み
本明細書で引用されたあらゆる特許、特許公報、学術出版物または他の文献はその全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれている。
【０００３】
本発明は、Ａｋｔ３モジュレーターおよびａｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることにより疾患を治療および予防するための方法に全般的に関連する。
【背景技術】
【０００４】
慢性の病気および疾患は、継続的な医学的配慮を必要とし、通常患者の生活の質に負の影響を与える長期持続性の状態である。慢性疾患は、米国において能力障害および死亡の主要な原因である。一般的な慢性疾患は、心疾患、がん、神経変性疾患、糖尿病、肥満、摂食障害および関節炎を含むが、これらに限定されない。米国において成人１０人中６人が慢性疾患を有し、１０人に４人が２種またはそれよりも多くの慢性疾患を有するとおおよそ推定される。慢性疾患はまた米国の年間保健医療費を３.３兆ドルにまで至らせる主な原因となっている(「慢性疾患について」、国立慢性病予防健康増進センター(National Center for Chronic Disease Prevention)、アメリカ疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention)；２０１９年１０月２３日更新参照)。これらの統計は、疾患、例えば、がん、炎症性疾患、神経変性疾患、病原性感染症、免疫不全障害、体重増加障害、体重減少障害、ホルモン不均衡、結節性硬化症、網膜色素変性症およびうっ血性心不全などに対する新規および改善された治療ならびに予防的治療介入が必要とされることを強調している。
【０００５】
神経変性疾患は、ニューロンとも呼ばれる神経細胞の進行性の変性および消滅を特徴と

する消耗性の状態である。ニューロンは神経系の構成要素であり、損傷または死滅後、通常自己補充しない。神経変性疾患を有する患者において、ニューロンの喪失または機能障害は身体運動および脳機能に影響を及ぼす可能性がある。神経変性疾患は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、プリオン病、運動ニューロン疾患、脊髄小脳変性症および脊髄性筋萎縮症を含むが、これらに限定されない。進行した神経変性疾患の症状は重篤である場合もあり、患者は記憶、動作の制御および人格を失う。神経変性疾患に対する既存の治療は、症状に対処することはできるが、一般的に疾患を予防または治癒することはできない。このような既存の治療は通常、患者の生活の質のさらなる悪化をもたらす負の副作用を有する。

【０００６】

慢性疾患、例えば、神経変性疾患およびがんの重篤な合併症は悪液質であり、これは消耗症候群とも呼ばれる。悪液質は、慢性疾患の存在下、１２カ月またはそれ未満で５％を超える体重の減少として定義される。悪液質の他の症状は、筋萎縮、疲労、衰弱および、多くの場合、食欲不振を含む。悪液質に伴う体重減少は、脂肪ばかりでなく、筋肉量の喪失によるものでもある。悪液質を有する患者は、通常の食事を食べていたとしても、多くの場合体重が減る。神経変性疾患のように、多くの慢性疾患に関連した死亡の原因となっている悪液質に対して、現在有効な治療が全く存在しない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

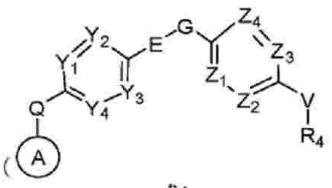
よって、これらの疾患ならびにこれらの疾患に伴う他の疾患および合併症に対するさらに有効で許容される治療および予防的治療介入に対する必要性は未だ満たされていない。

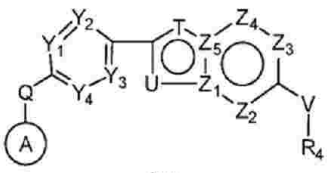
【課題を解決するための手段】

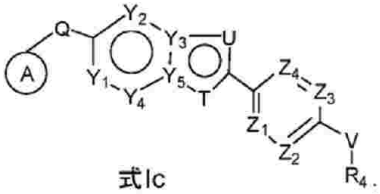
【０００８】

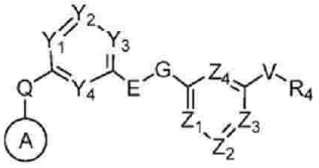
本明細書で使用される場合、Ａｋｔ３とはＲＡＣ－γセリン／スレオニン－タンパク質キナーゼであり、これは、ヒトにおいて、Ａｋｔ３遺伝子によってコードされる酵素である。一態様では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、IIａ、IIｂ、IIｃ、IIIａ、IIIｂ、IIIｃ、IVａ、IVｂまたはIVｃ

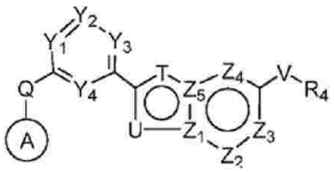
【化１】

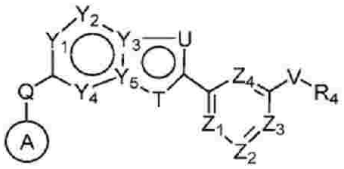

式Ia

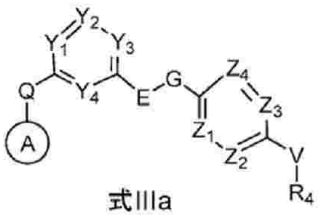

式Ib

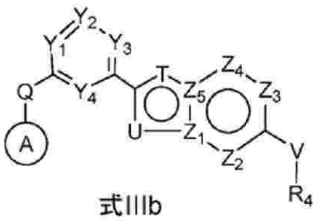

式Ic

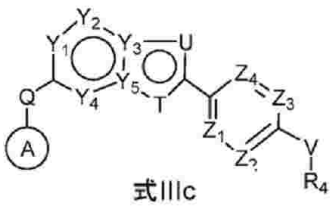

式IIa

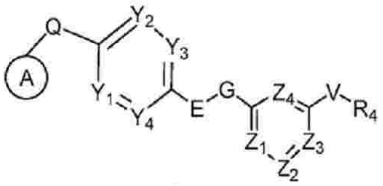

式IIb

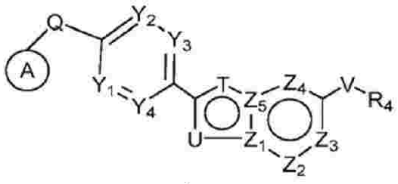

式IIc

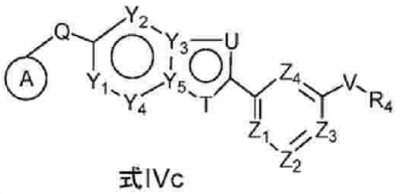

式IIIa


式IIIb


式IIIc


式IVa


式IVb


式IVc

;または

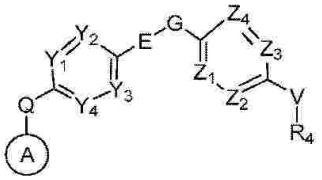
の構造を有する化合物またはその塩が記載されており、様々な置換基が本明細書で定義されている。ある特定の実施形態では、化合物は、Ａｋｔ３の特性もしくは効果をインビトロもしくはインビボでモジュレートすることができおよび／または様々な状態の予防もしくは治療において、個々にもしくは他の薬剤と併用して使用することもできる。他の実施形態では、化合物を合成するための方法が提供される。別の態様では、化合物を含む医薬組成物および様々な状態の予防または治療において、これらの組成物を個々にまたは他の薬剤もしくは組成物と併用して使用する方法もまた本明細書に記載されている。

【０００９】

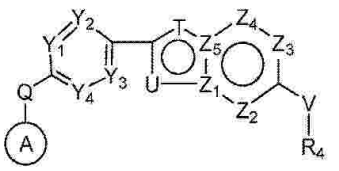
一態様では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、Ｉ

Ｖｂまたは ＩＶｃ

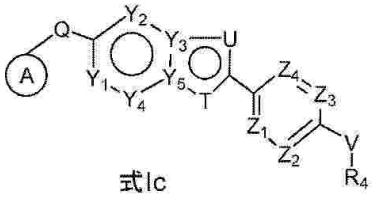
【化２】



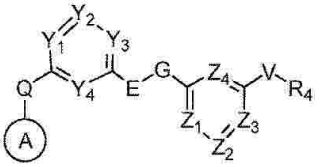
式Ia ;



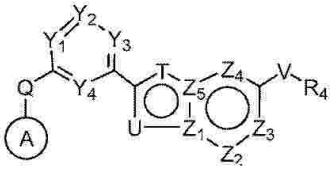
式Ib ;



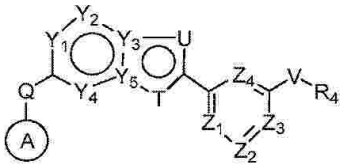
式Ic ;



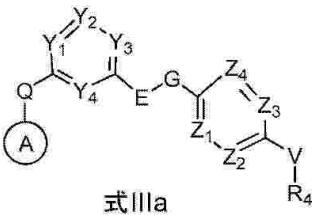
式IIa ;



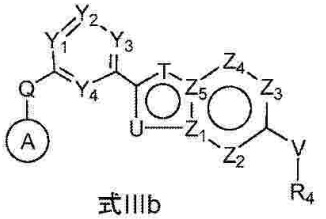
式IIb ;



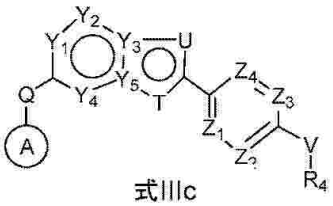
式IIc ;



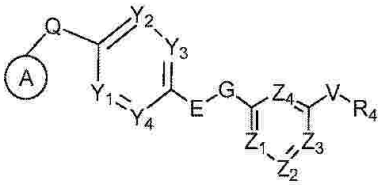
式IIIa ;



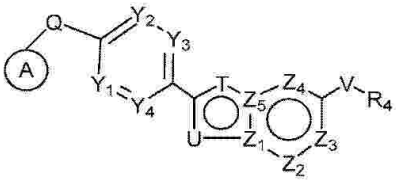
式IIIb ;



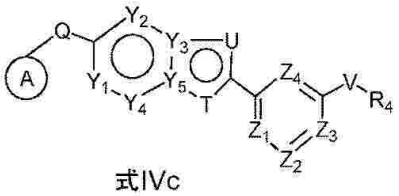
式IIIc ;



式IVa ;



式IVb



式IVc

;または

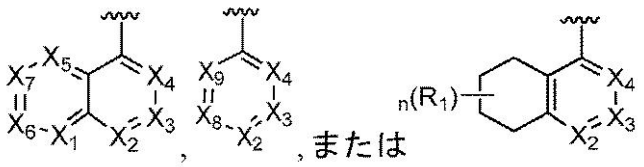
〔式中、

【化３】



は、

【化４】

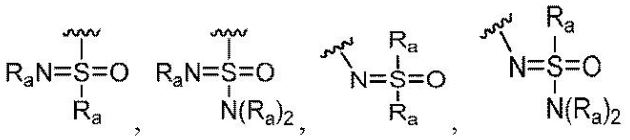


、または

X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8およびX_9の各存在は、独立して、CR_1またはNであり、

R_1の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_4～C_{14})$トリシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{14})$ヘテロトリシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{14})$トリシクロアルケニル、$(C_4～C_{14})$ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化５】



および１以上の$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン化$(C_1～C_6)$アルキル、$-SO_2R_a$または$-SO_2N(R_a)_2$で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

R_1の$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_4～C_{14})$トリシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{14})$ヘテロトリシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{14})$トリシクロアルケニル、$(C_4～C_{14})$ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン化$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン、$-OR_a$、$-CN$または$-N(R_a)_2$でそれぞれ適宜置換されており、

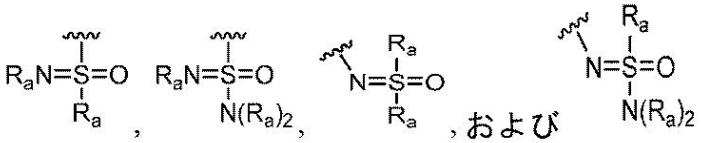
nは、原子価により許容される０～４の整数であり、

Qは、$C(R_a)_2$、O、NR_a、$N(C=O)R_a$またはNSO_2R_aであり、

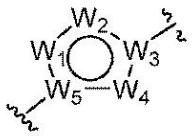
Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は、それぞれ独立して、原子価により許容されるNまたはCR_2であり、

R_2は、H、D、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a$

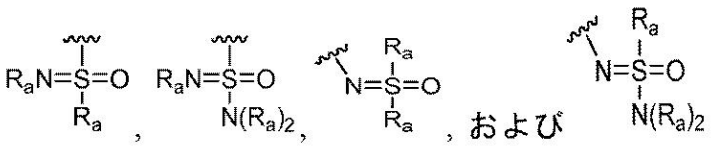
)ＳＯ２Ｒａ、
【化６】



からなる群から選択され、
－Ｅ－Ｇ－は、－(Ｃ＝Ｏ)ＮＲｘ－、－ＮＲｘ(Ｃ＝Ｏ)－、－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、－Ｏ(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｏ－、－ＳＯ２ＮＲｘ－、－ＮＲｘＳＯ２－または
【化７】



であり、
Ｒｘの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたはＲｘとＹ２、ＲｘとＹ３、ＲｘとＺ１、もしくはＲｘとＺ４が一緒になって、適宜置換されている５～６員複素環を形成し、
Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４およびＷ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＣＲ６、ＮまたはＮＲ６であり、
Ｒ６の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキルおよび(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｔの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａであり、
Ｕの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａであり、
Ｒｂの各存在は、独立して、Ｈまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルであり、
Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはＣＲ３であり、
Ｒ３は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、
【化８】



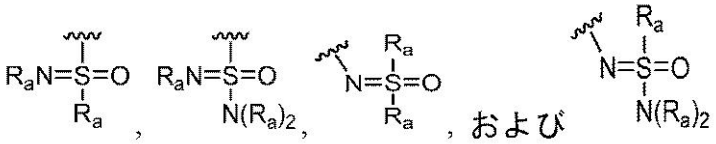
からなる群から選択され、
Ｖは存在しないか、Ｃ(Ｒａ)２、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＳＯ２ＲａまたはＯであり、

Ｒ４は、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、それぞれは１つもしくは複数のＲ５で適宜置換されているか、

または代わりにＶおよびＲ４が一緒になって、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルもしくは(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルを形成し、

Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、

【化９】

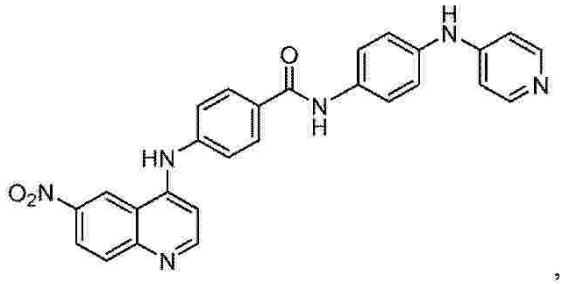


からなる群から選択され、

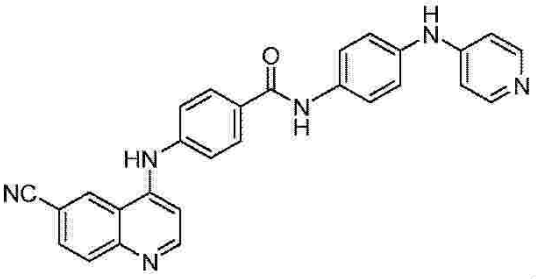
Ｒａの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたは２つのＲａが一緒になって、ハロゲンもしくは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている４～６員環を形成する。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、ただし、化合物は

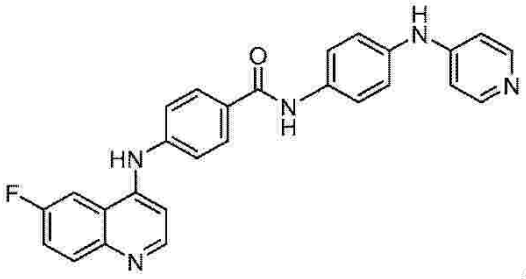
【化１０】



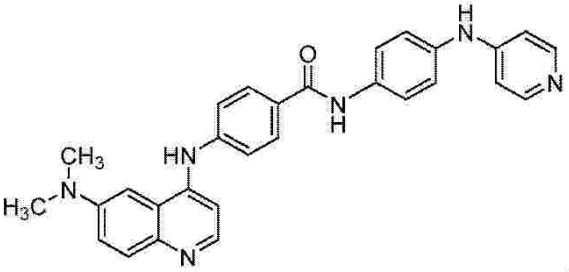
,



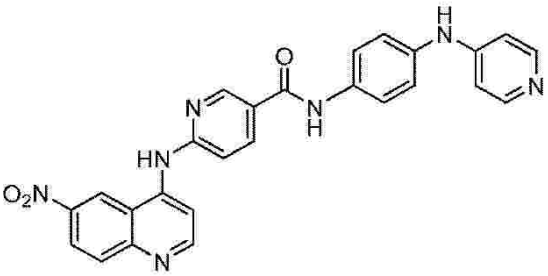
,



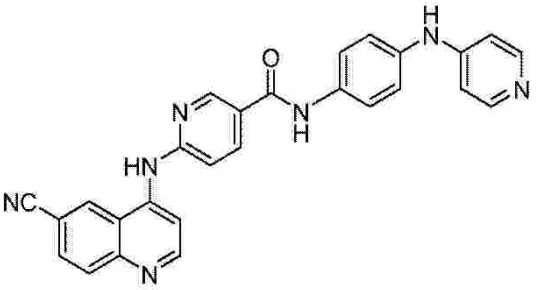
,



,

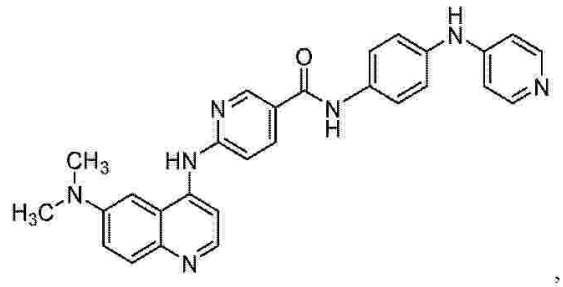
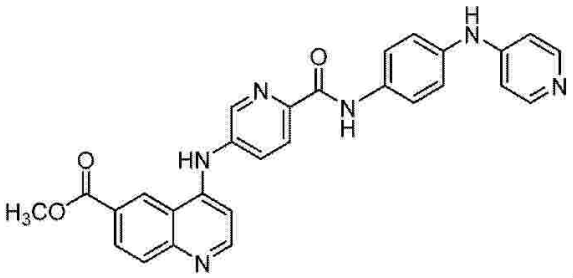
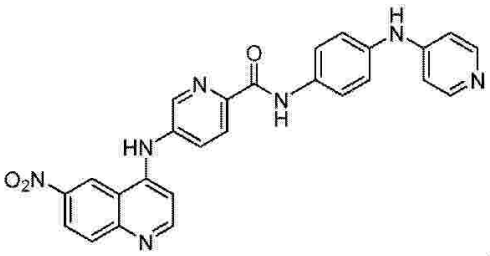
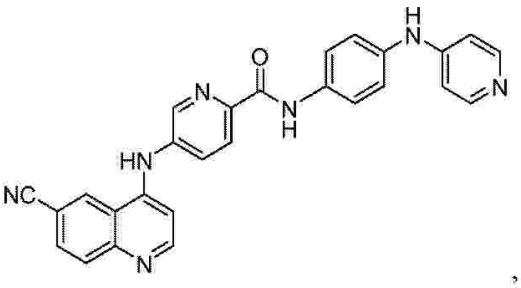
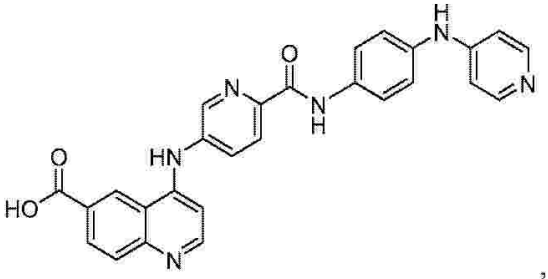
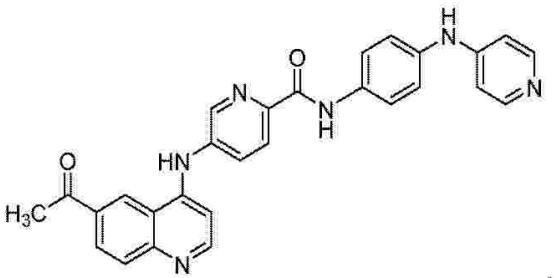


,

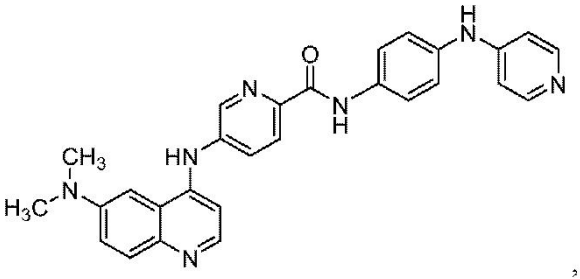


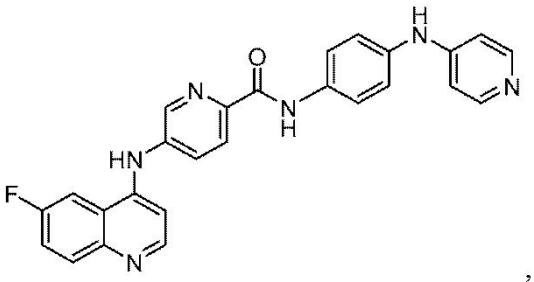
,

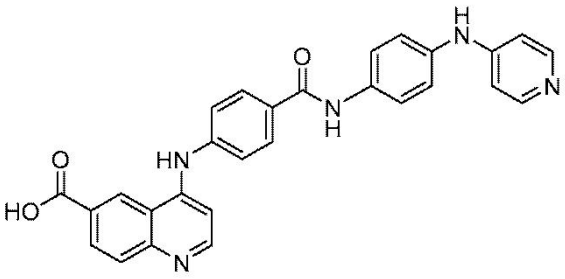
【化１１】

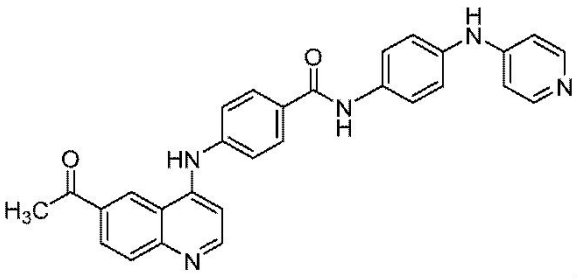

,

,

,

,

,

,

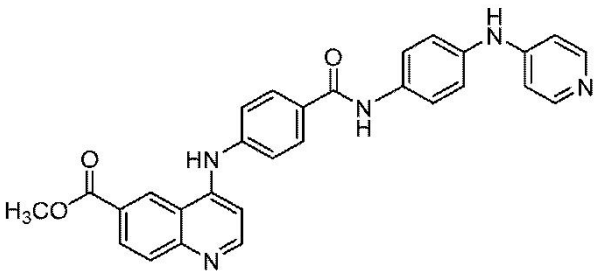
【化１２】


,

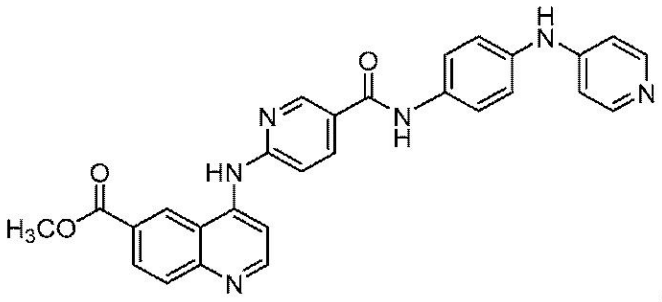

,


,

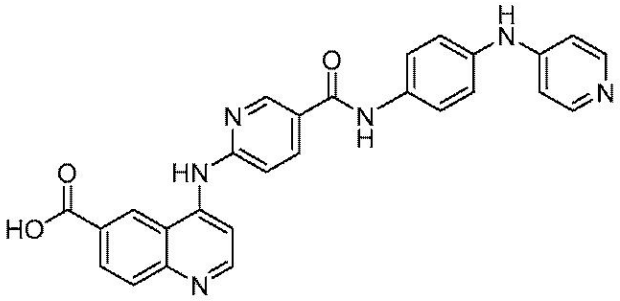

,


,

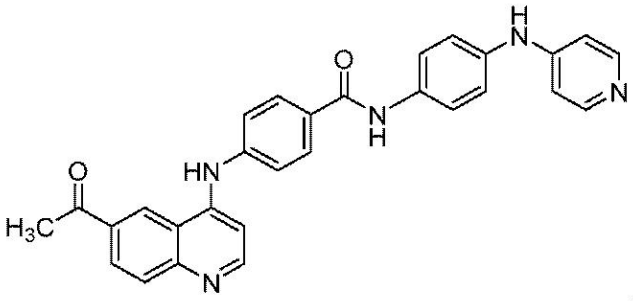
【化１３】



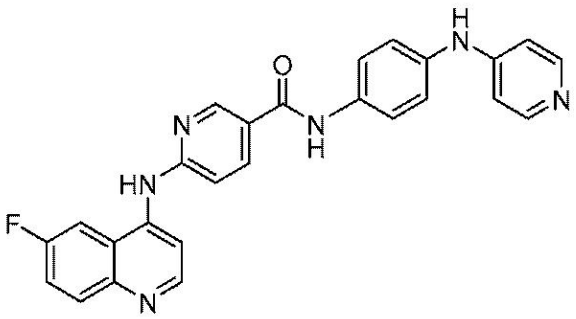
,



,



,または



ではないものとする。

【００１０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｑ、ＴおよびＵは、それぞれ独立して、原子価により許容されるＯ、ＮＨ、ＮＣＨ$_3$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｈ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ$_3$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＳＯ$_2$ＣＨ$_3$またはＮＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ＴおよびＵは、それぞれ独立して、原子価により許容されるＯ、Ｎ、ＮＨ、ＮＣＨ$_3$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｈ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ$_3$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＳＯ$_2$ＣＨ$_3$またはＮＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。

【００１１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、Ｘ$_9$、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$、Ｙ$_5$、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$は、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ(ハロゲン)またはＮである。

【００１２】

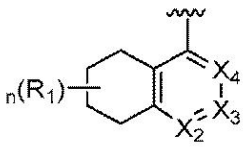
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化１４】

Ⓐ

は、

【化１５】

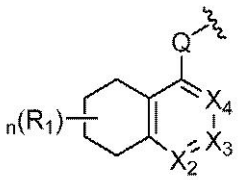


である。

【００１３】

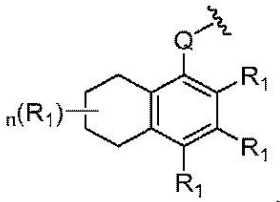
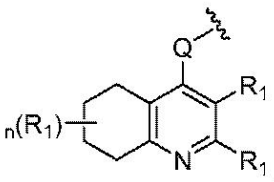
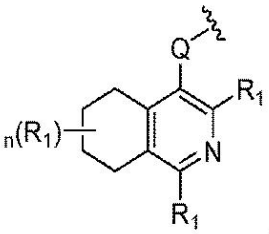
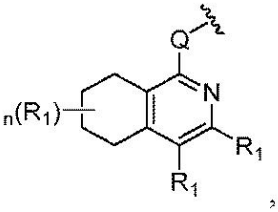
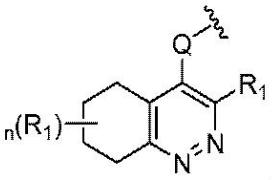
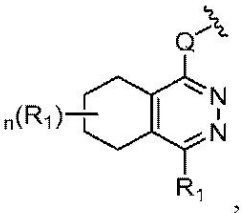
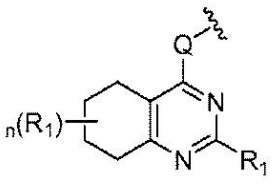
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１６】



は、

【化１７】


,

,

,

,

,

,または


の構造を有する。

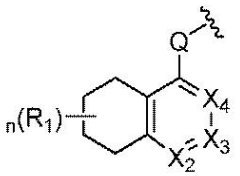
【００１４】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｎは０、１または２である。

【００１５】

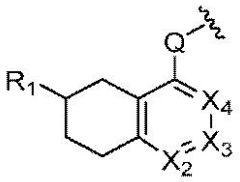
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１８】



は、

【化１９】

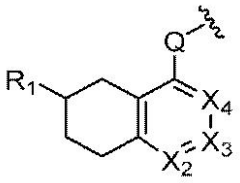


の構造を有する。

【００１６】

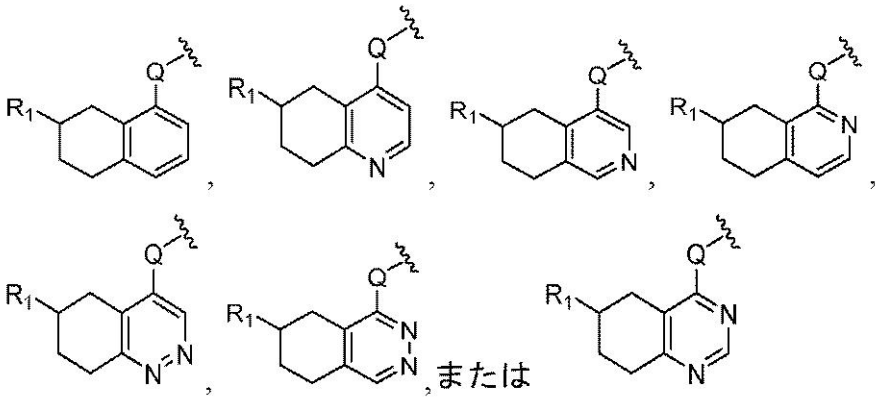
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２０】



は、

【化２１】



の構造を有する。

【００１７】

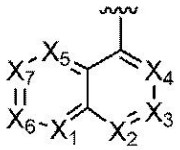
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化２２】

Ⓐ

は、

【化２３】

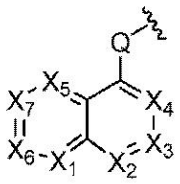


である。

【００１８】

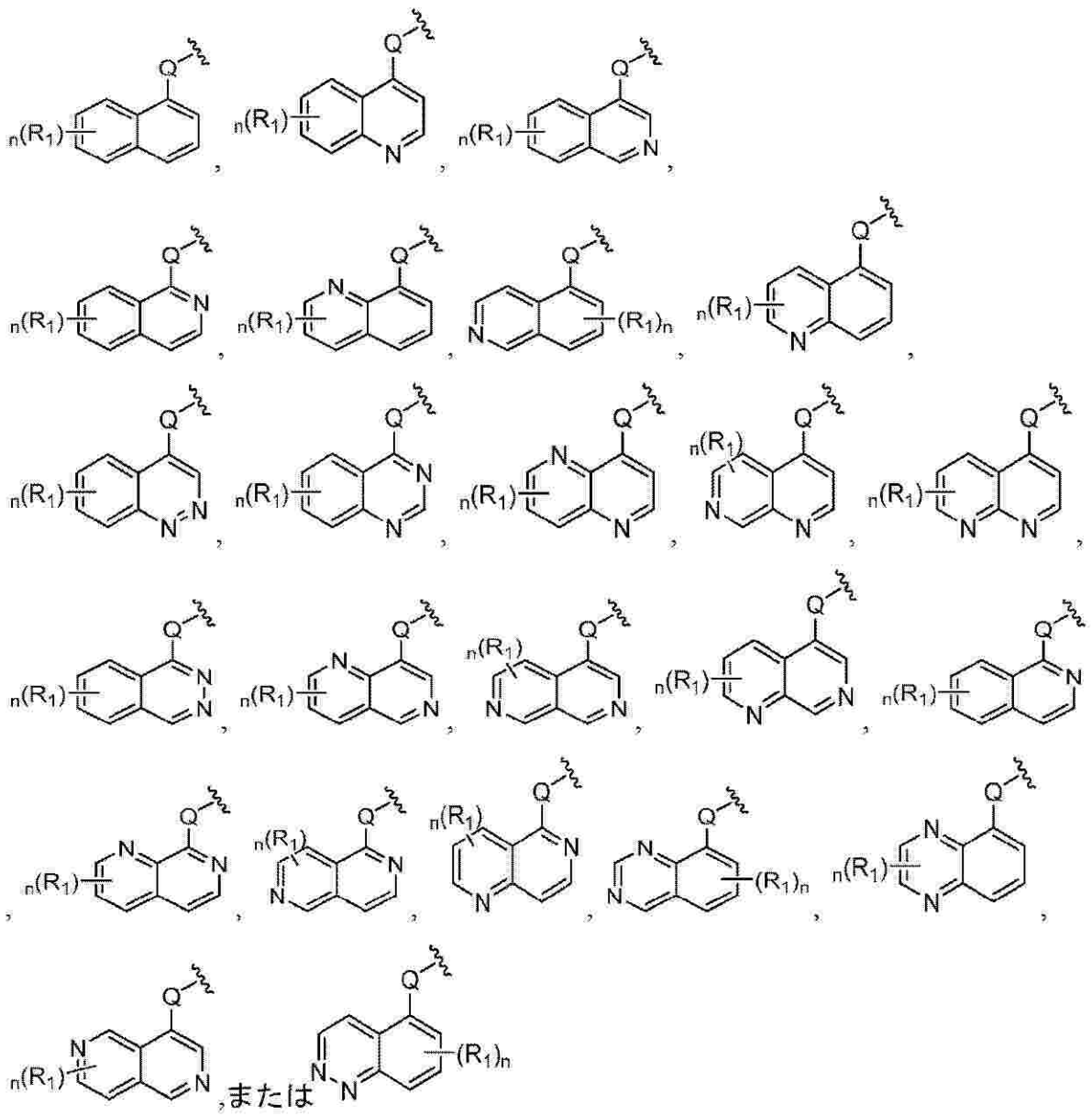
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２４】



は、

【化２５】



の構造を有する。

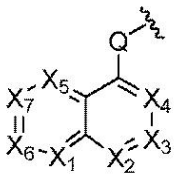
【００１９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｎは０、１または２である。

【００２０】

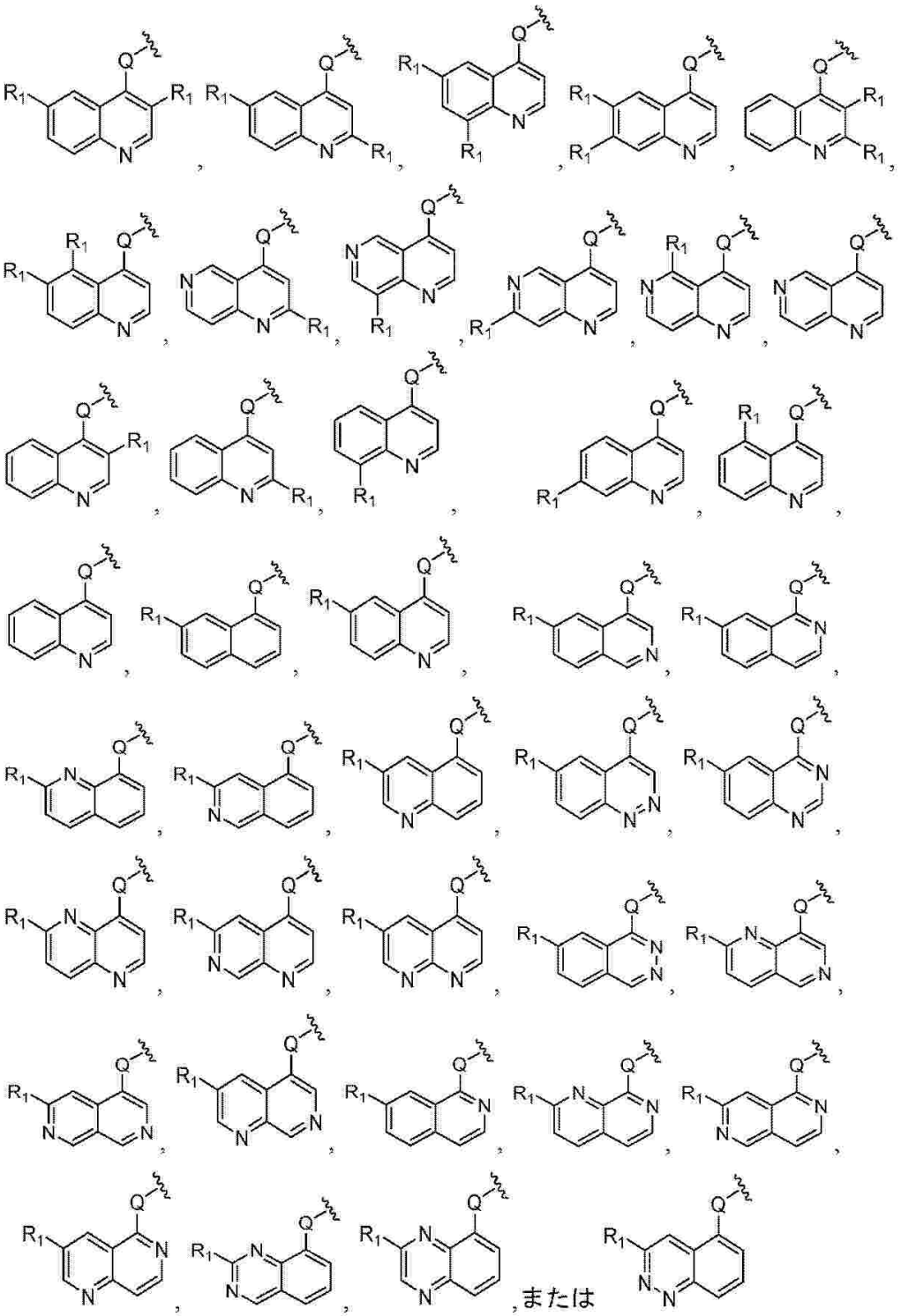
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２６】



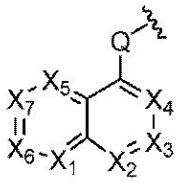
は、

【化２７】

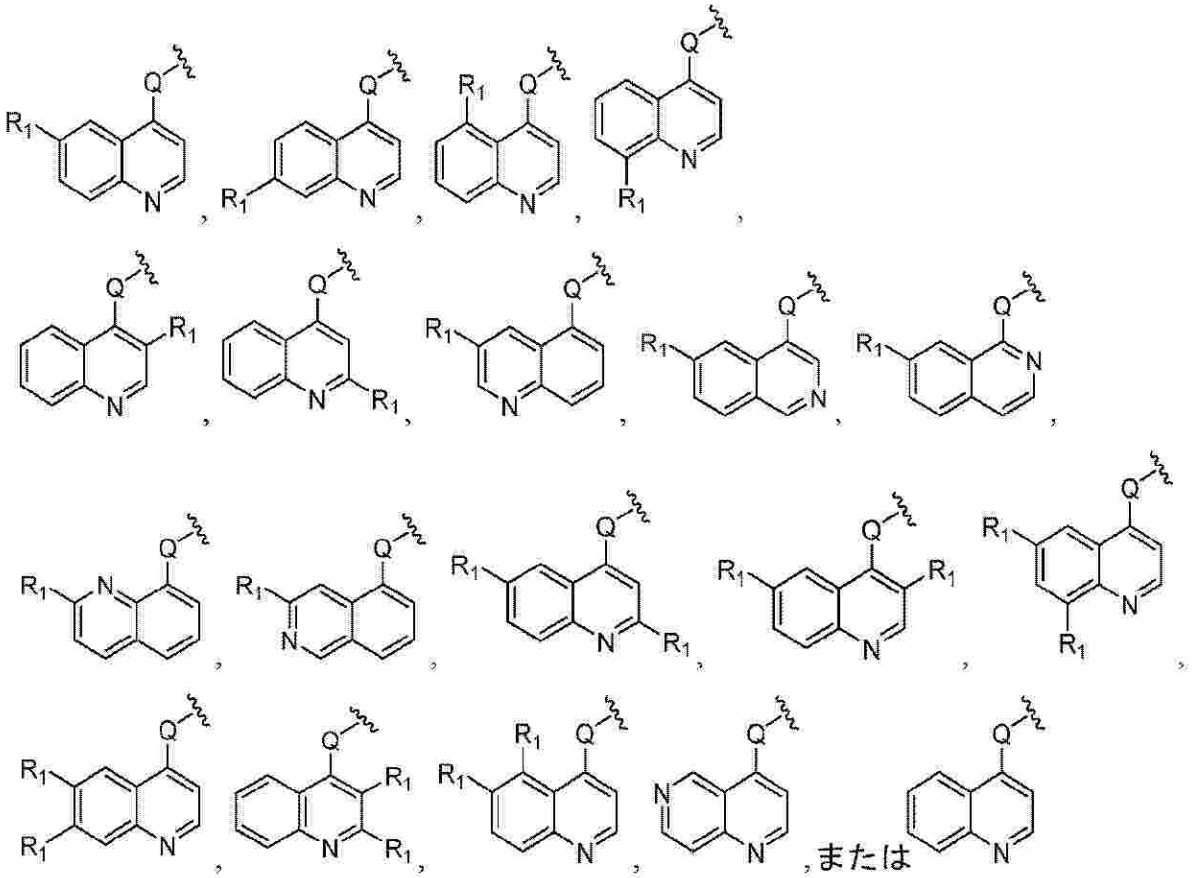


の構造を有する。

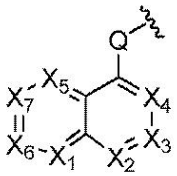
【００２１】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化２８】



は、
【化２９】

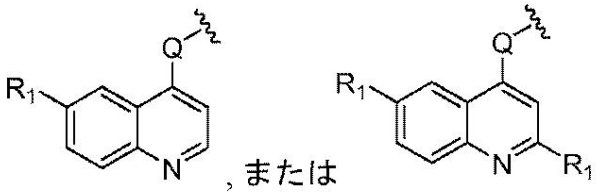


の構造を有する。
【００２２】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化３０】



は、

【化３１】



の構造を有する。

【００２３】

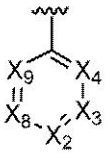
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化３２】



は、

【化３３】

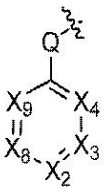


である。

【００２４】

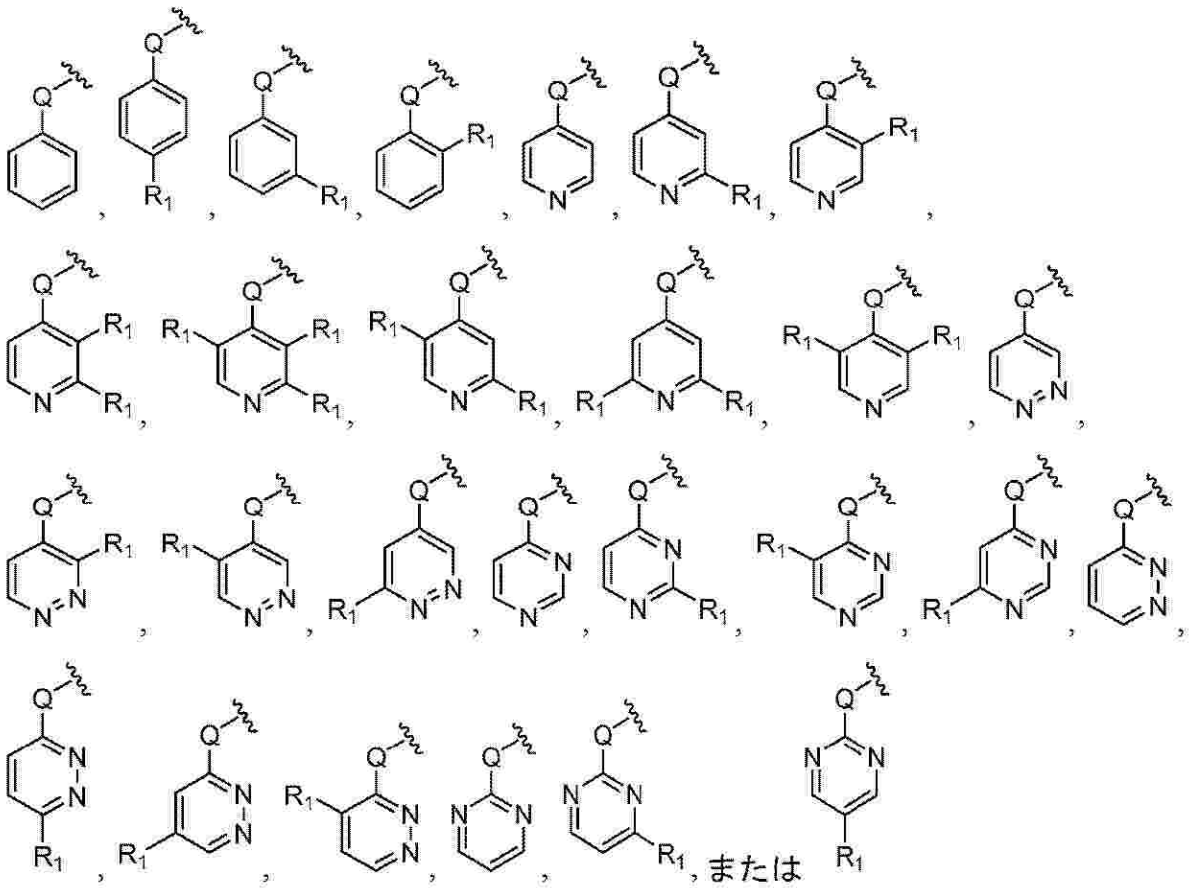
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化３４】



は、

【化３５】

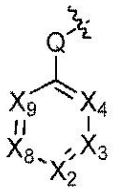


の構造を有する。

【００２５】

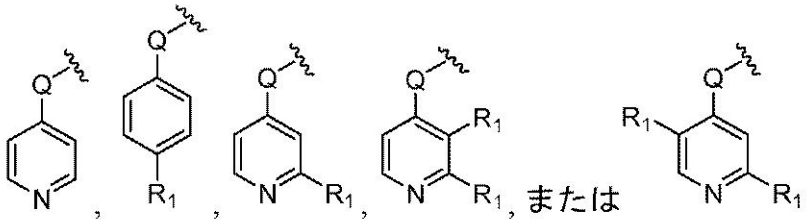
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化３６】



は、

【化３７】



の構造を有する。

【００２６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ＱはＯである。

【００２７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。

【００２８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、$N(R_a)_2$、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルキニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、アリール、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、－ＣＮ、N_3、NO_2、ＣＯＲａ、CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、$-SO_2R_a$または$-SO_2N(R_a)$であり、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルは１以上の$(C_1～C_6)$アルキルで適宜置換されている。

【００２９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$N(R_a)_2$または－ＣＮであり、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルは１以上の$(C_1～C_6)$アルキルで適宜置換されている。

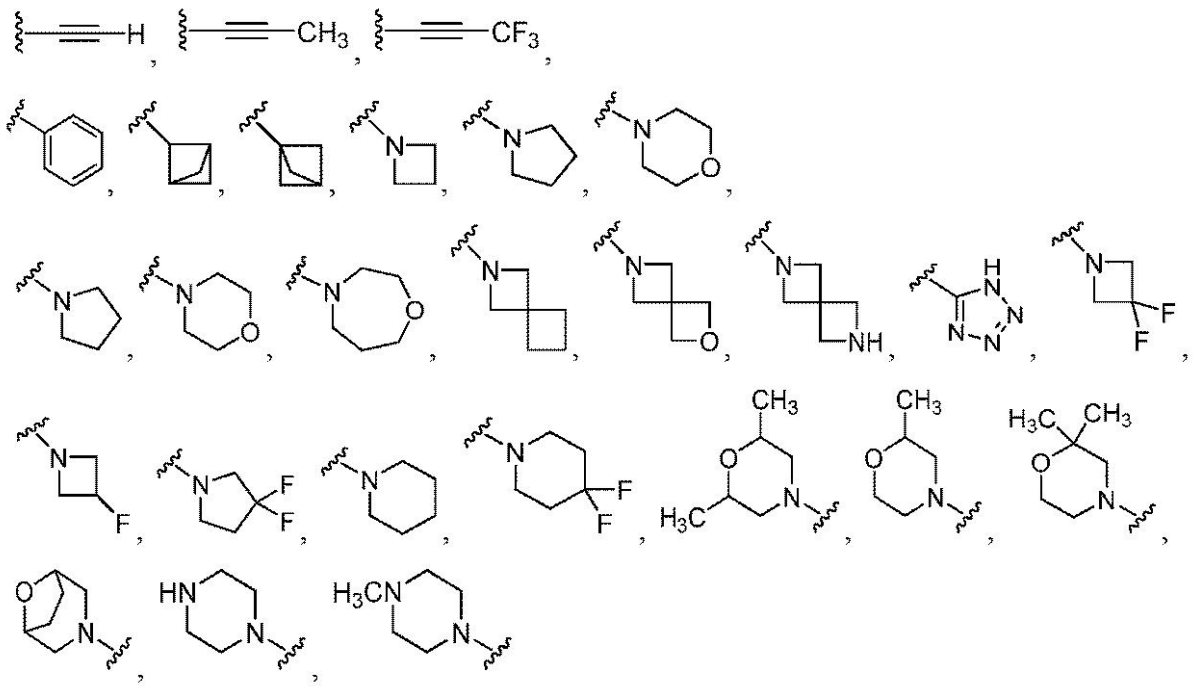
【００３０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロハロアルキルまたは$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルであり、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルは１以上の$(C_1～C_6)$アルキルで適宜置換されている。

【００３１】

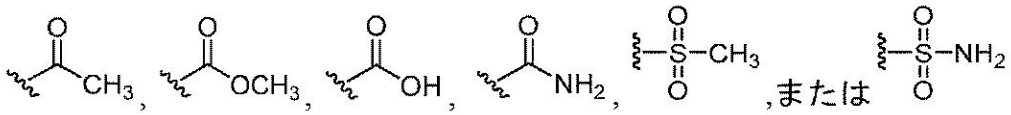
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、OCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【化３８】



－ＣＮ、N_3、NO_2、

【化３９】

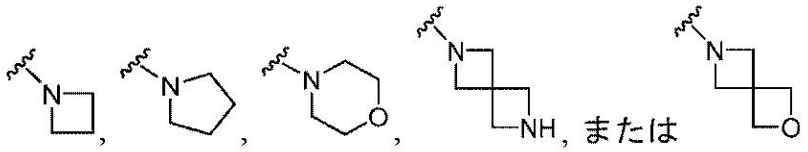


である。

【００３２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、H、D、F、CH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【化４０】

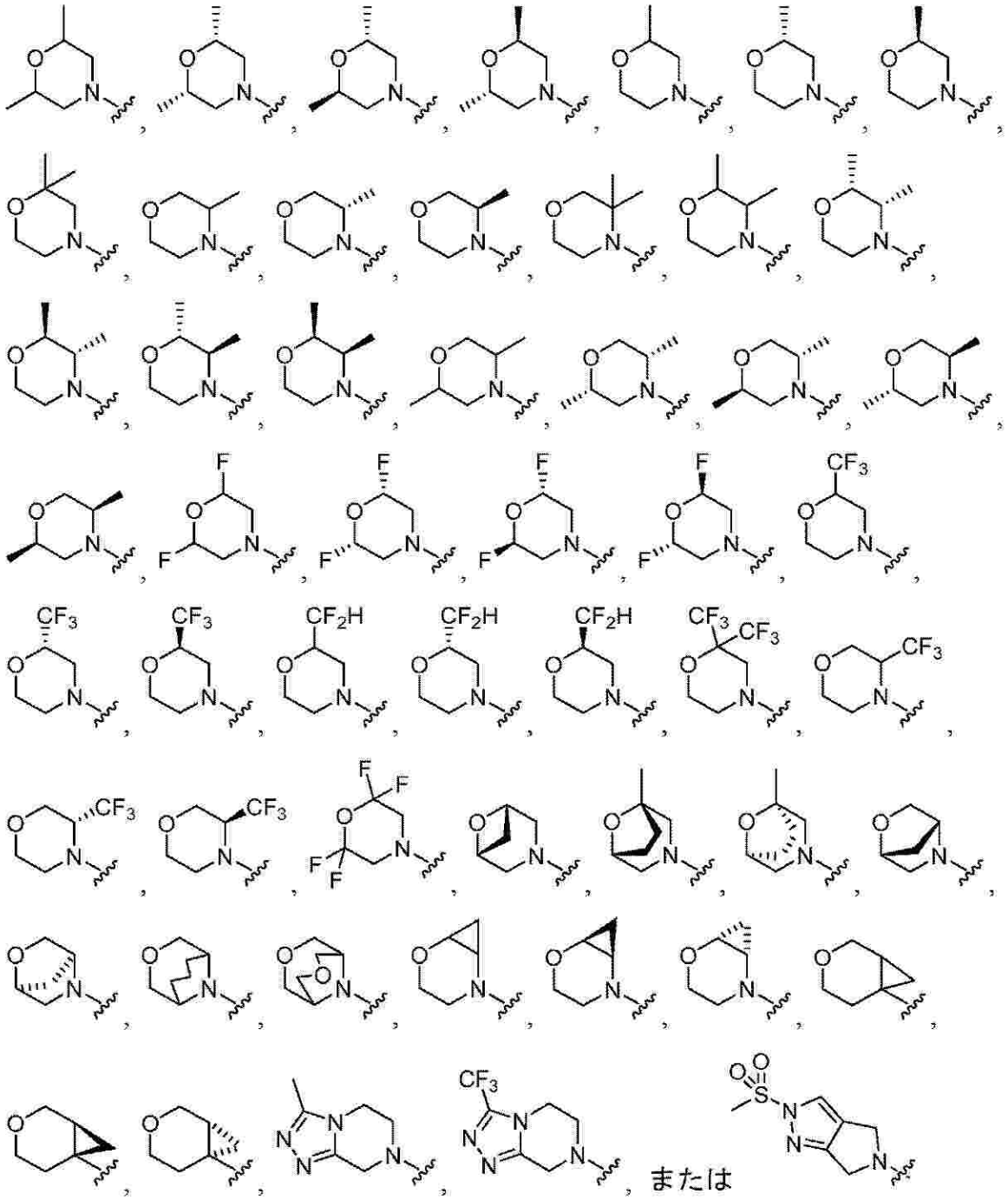


である。

【００３３】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化４１】

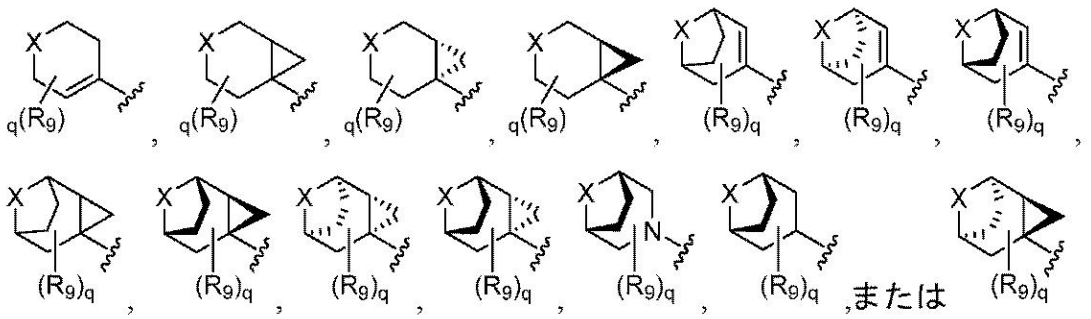


である。

【００３４】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化４２】



であり、ＸはＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑは０、１、２または３である。

【００３５】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ＸはＯである。

【００３６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００３７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。

【００３８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

【００３９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００４０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

【００４１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｑは０である。

【００４２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｑは１である。

【００４３】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｑは２または３である。

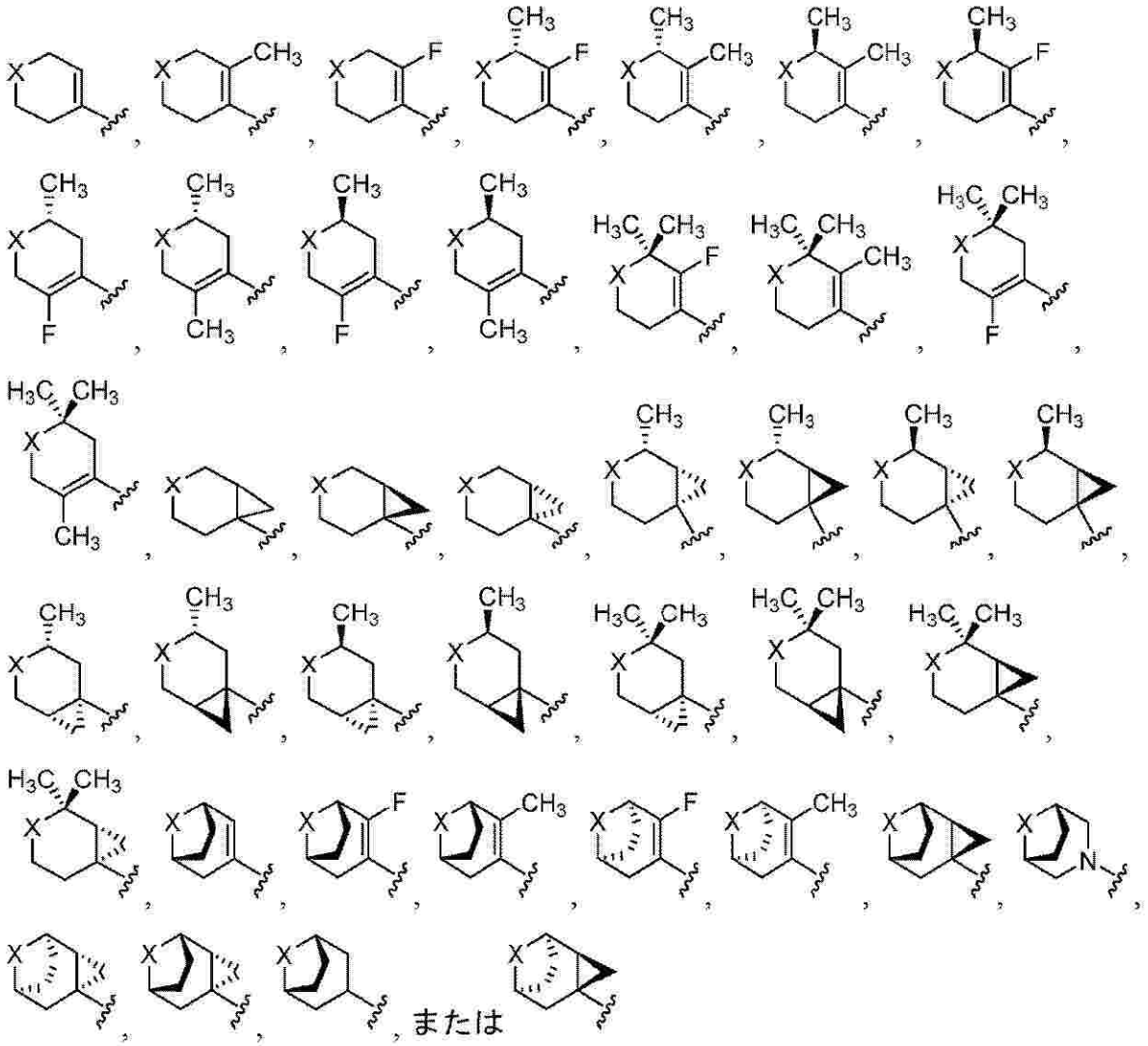
【００４４】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ＸはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【００４５】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化４３】

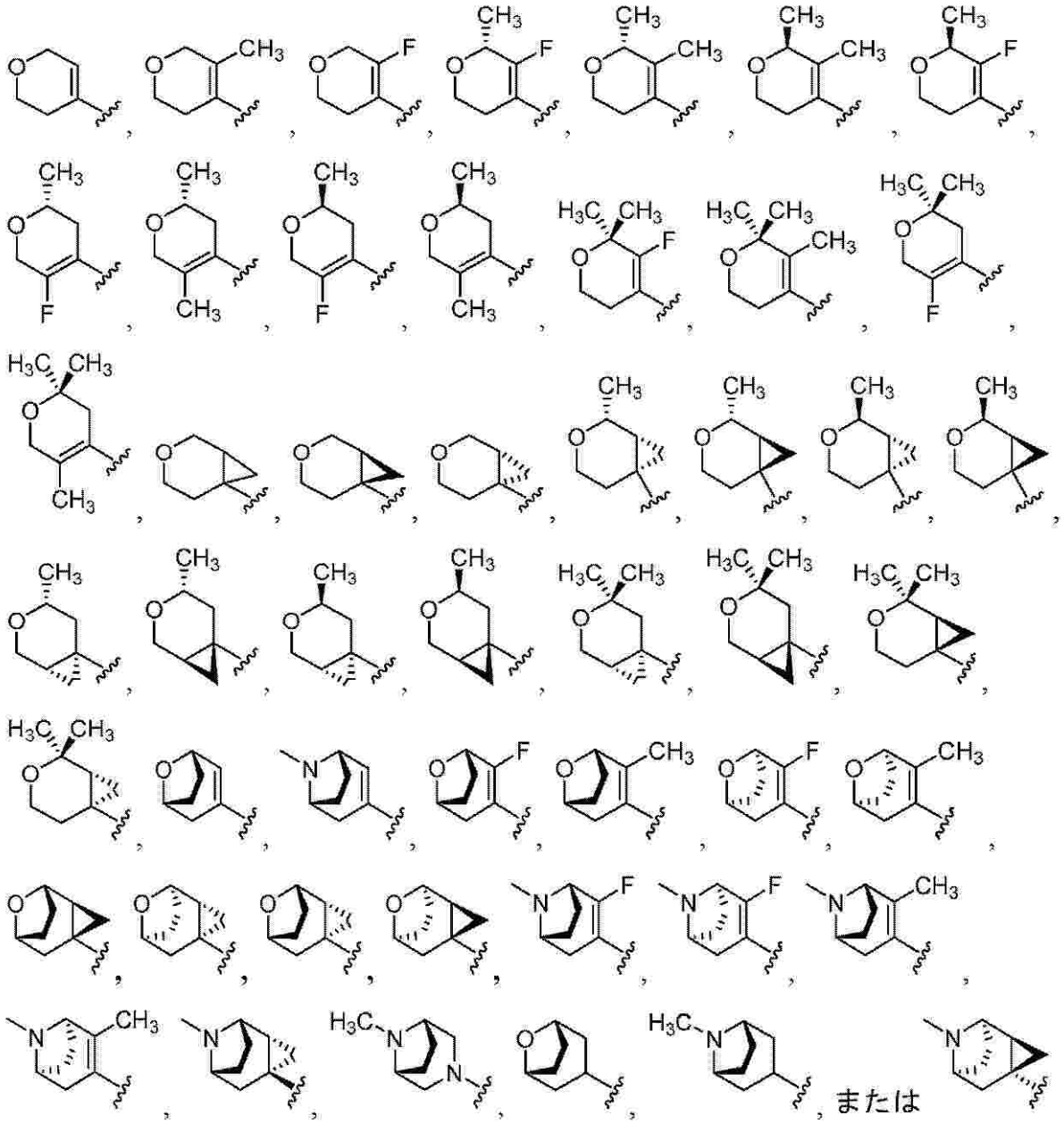


であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【００４６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化４４】



である。

【００４７】

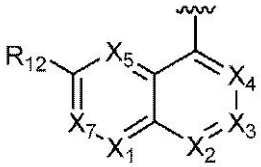
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化４５】



は、

【化４６】

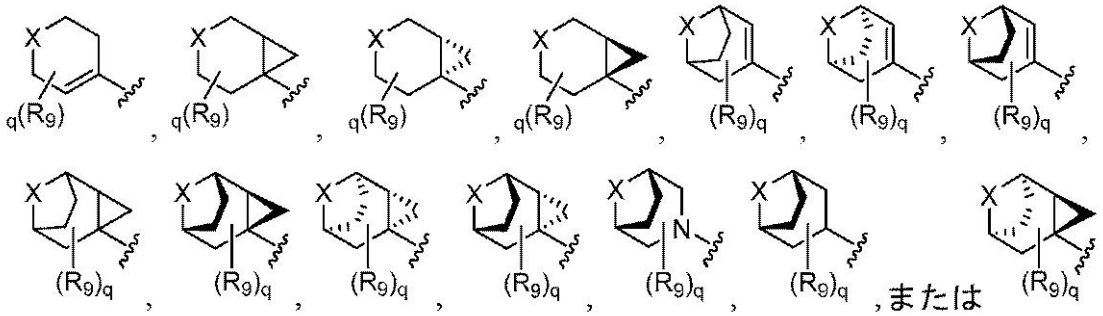


であり、R_{12}は、(C_3～C_7)シクロアルケニル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ビシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルケニル、(C_4～C_{14})トリシクロアルケニルまたは(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれは、１以上の(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－N(R_a)$_2$で適宜置換されている。

【００４８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_{12}は、

【化４７】

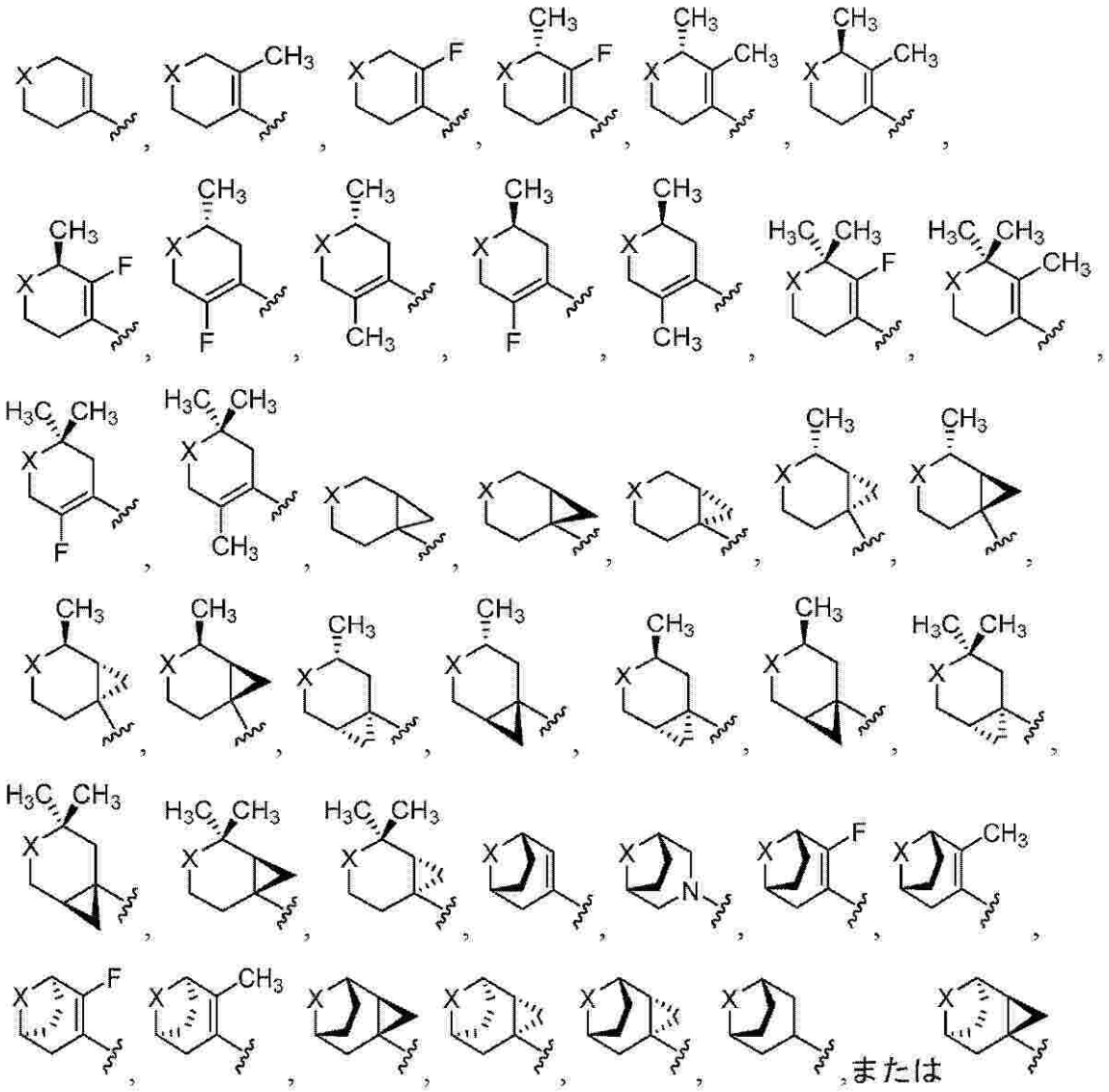


であり、XはCR_{15}、O、NR_{14}またはSであり、R_9の各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－N(R_a)$_2$であり、R_{14}は、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、R_{15}の各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－N(R_a)$_2$であり、qは０、１、２または３である。

【００４９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_{12}は、

【化４８】

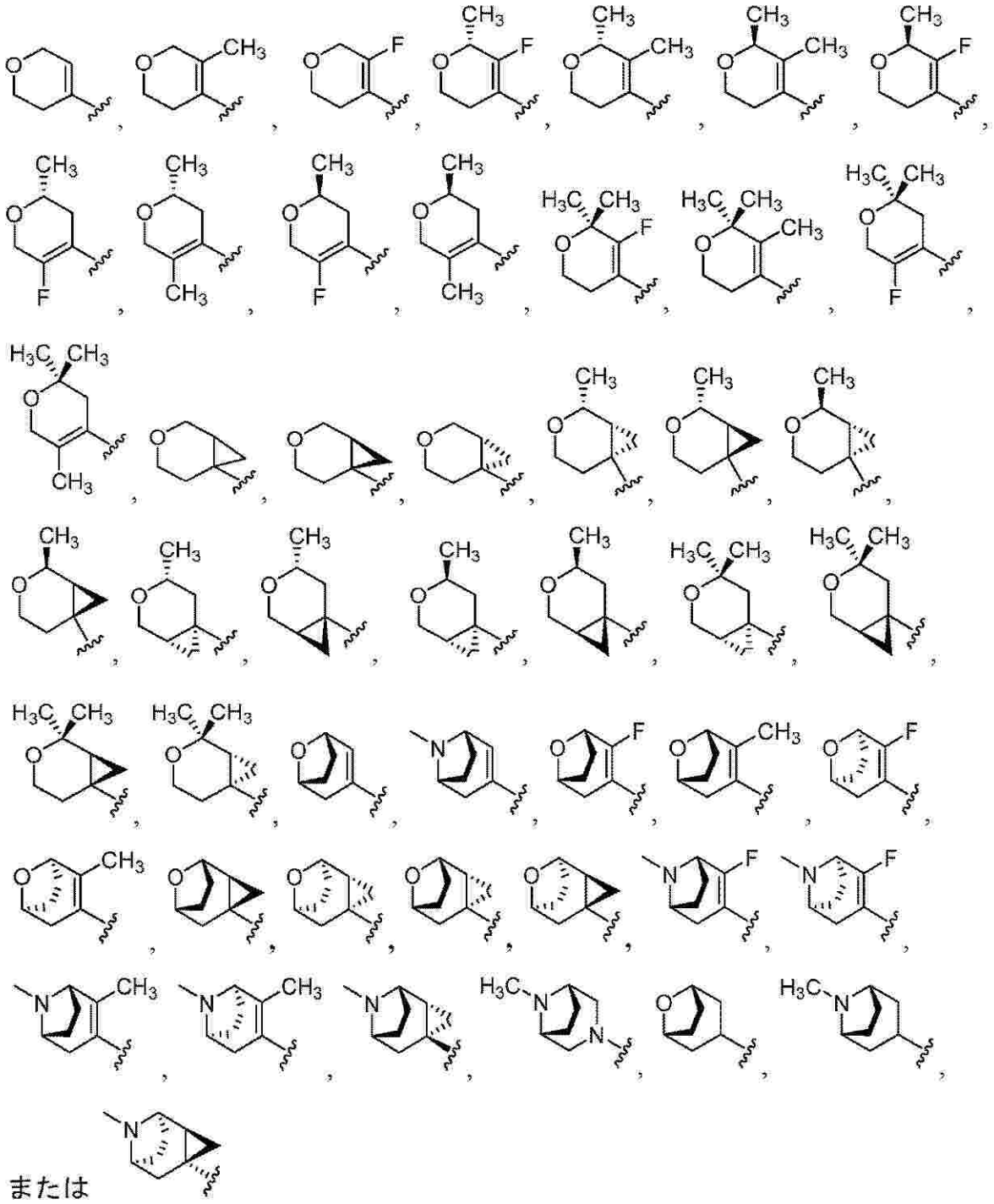


であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【００５０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１２は、

【化４９】



または

である。

【００５１】

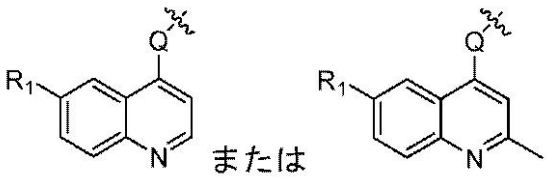
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化５０】

Ⓐ

は、

【化５１】

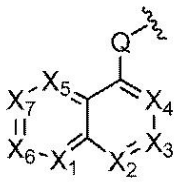


である。

【００５２】

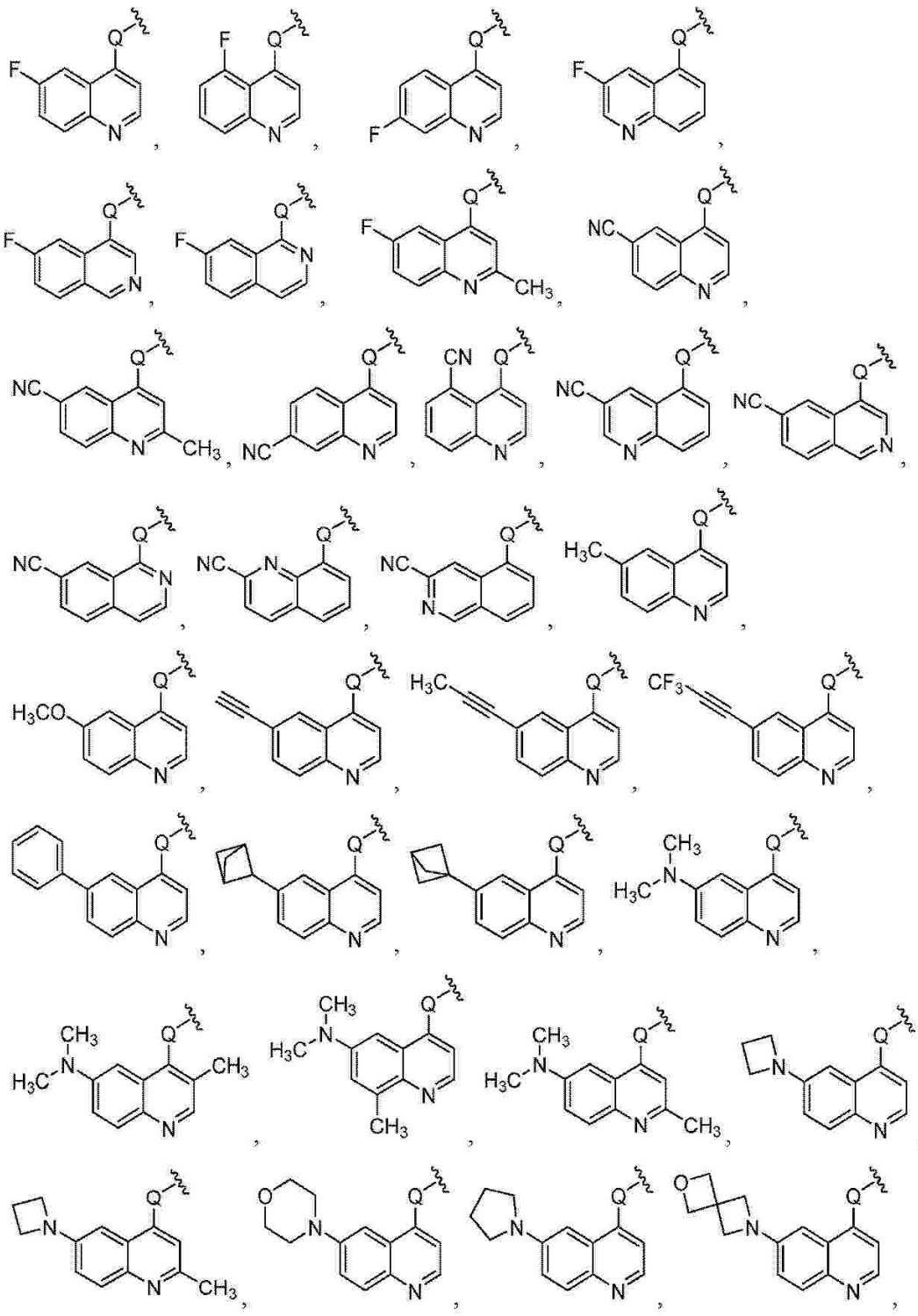
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化５２】

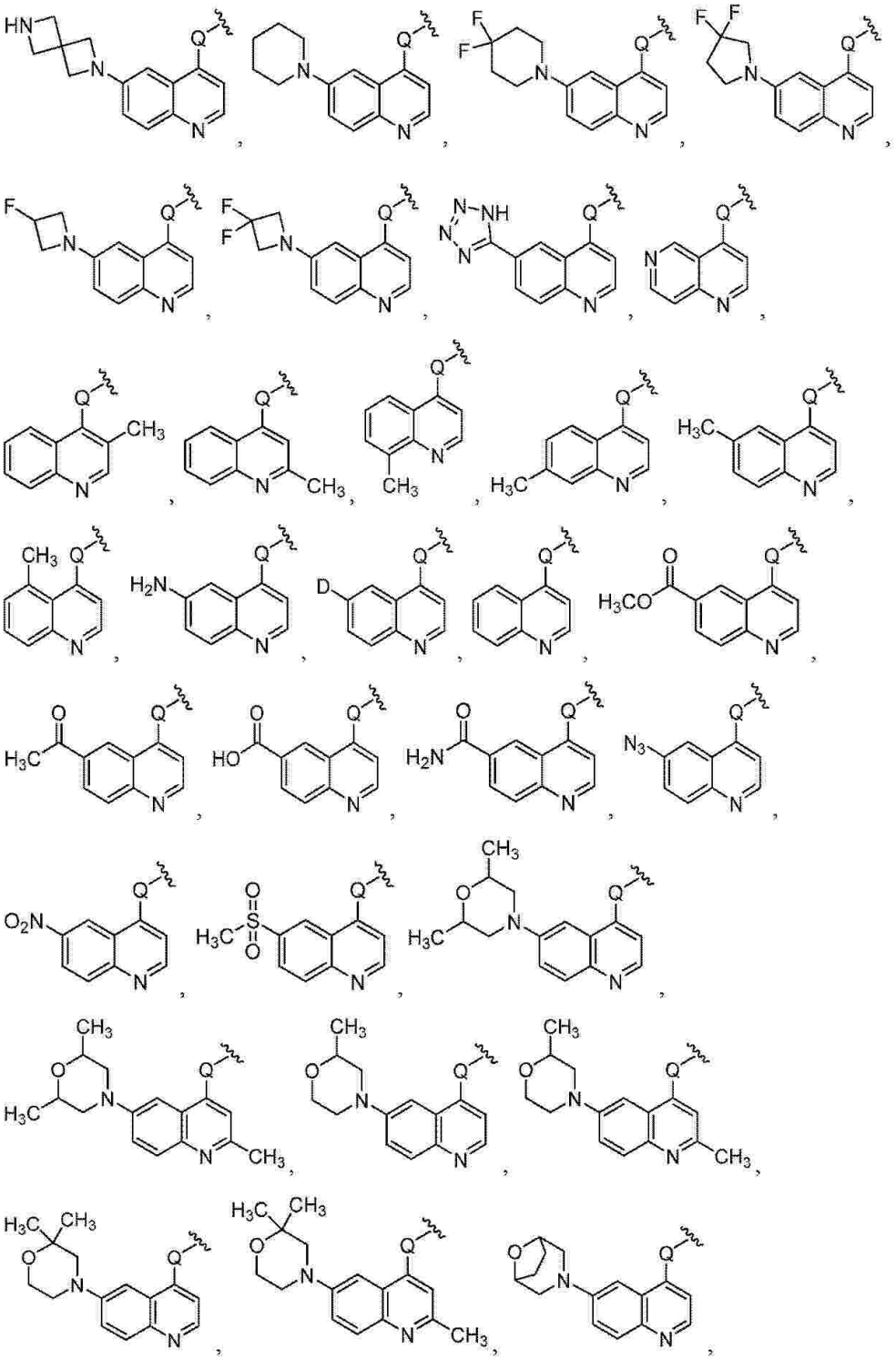


は、

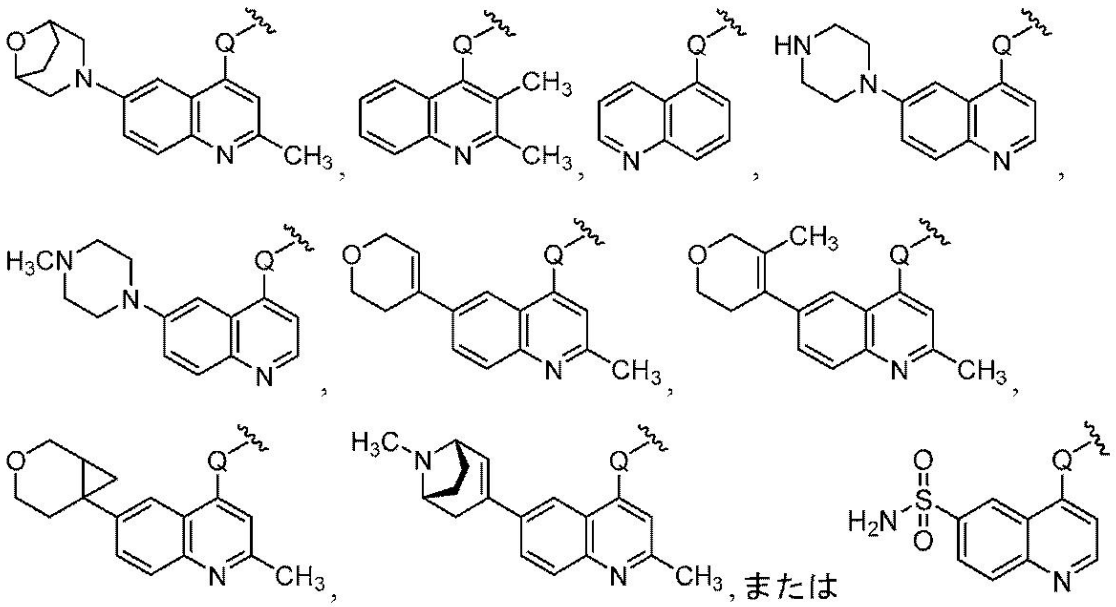
【化５３】



【化５４】



【化５５】

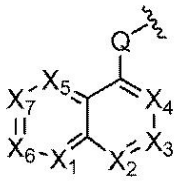


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５３】

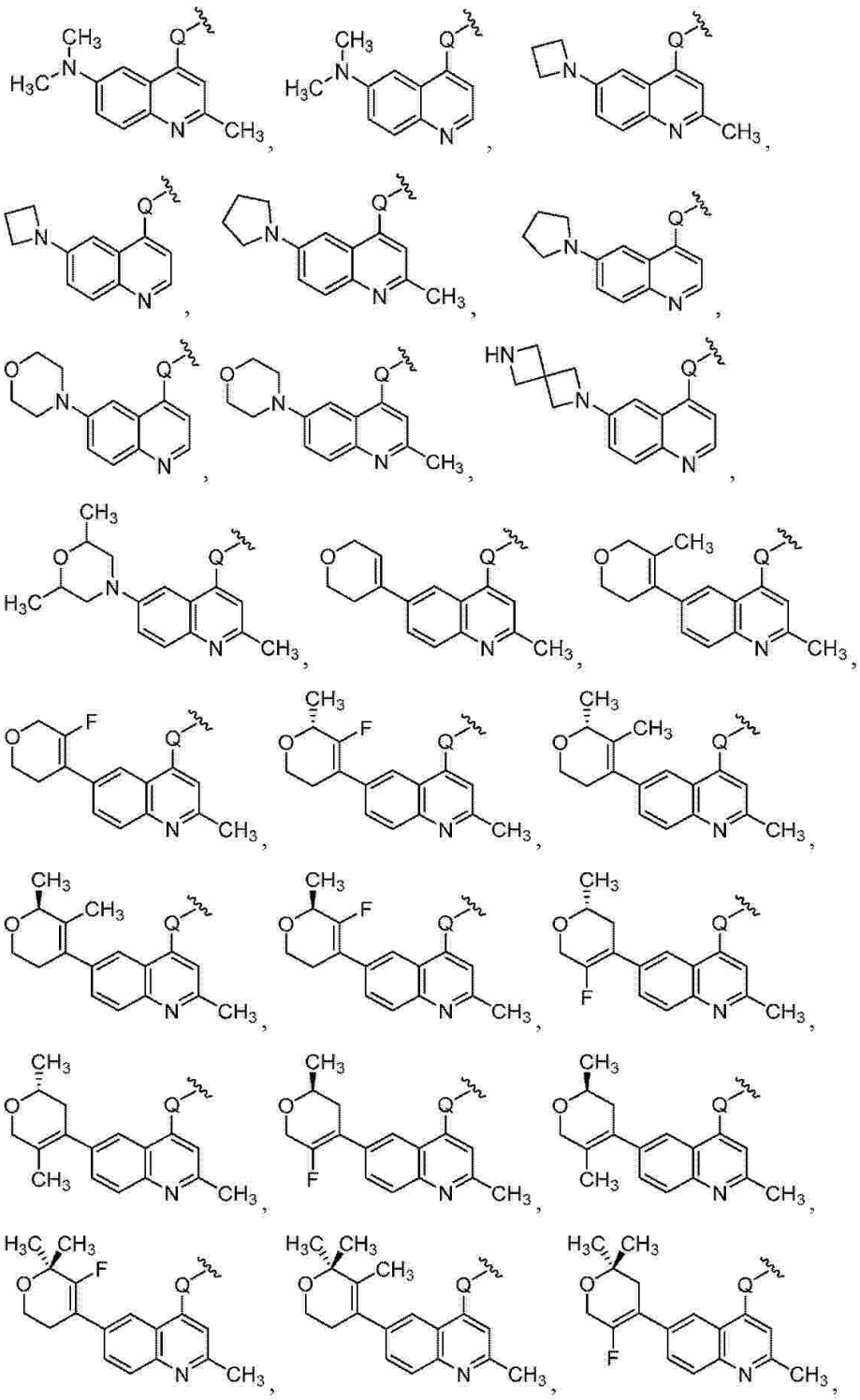
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化５６】

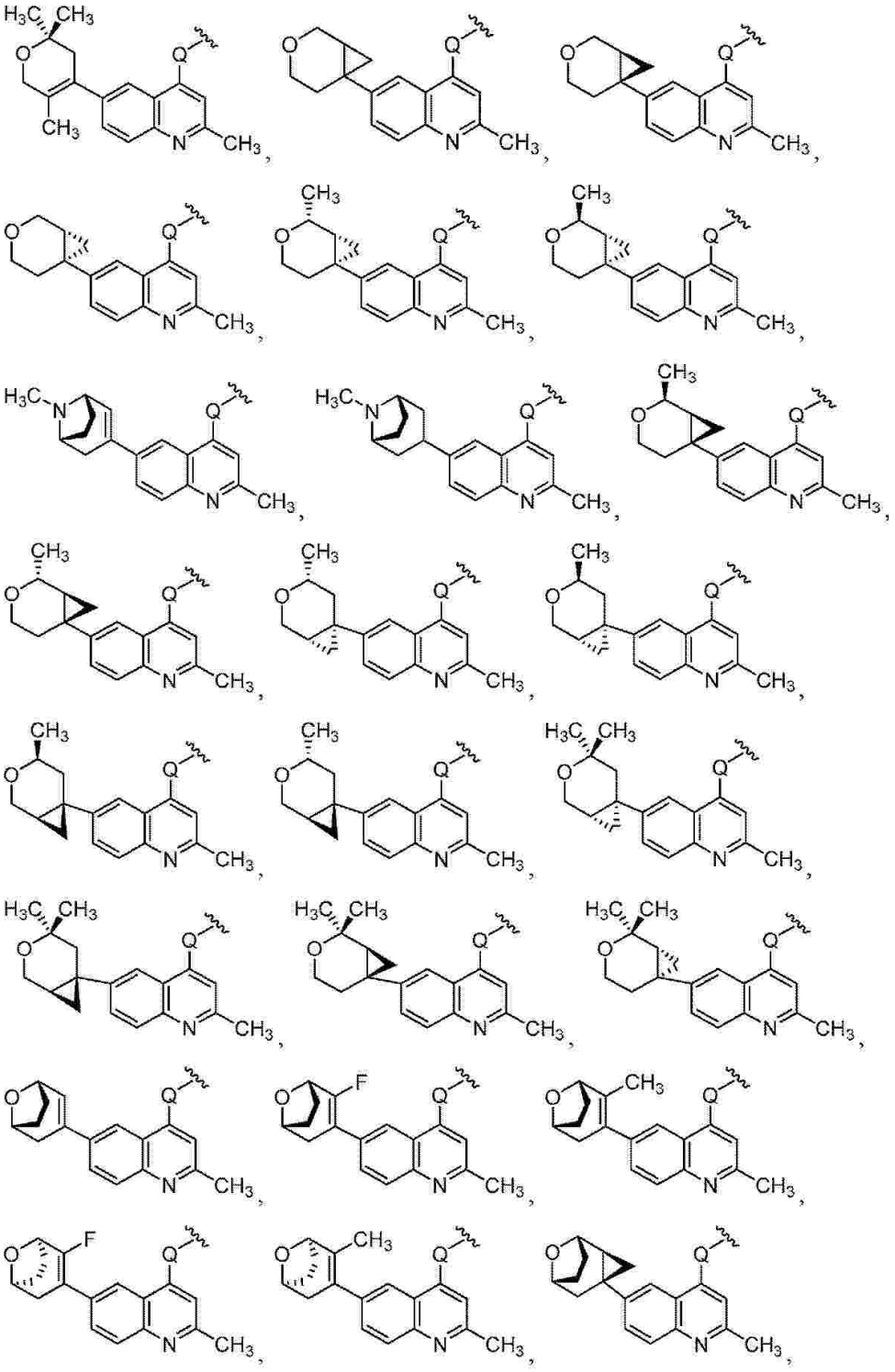


は、

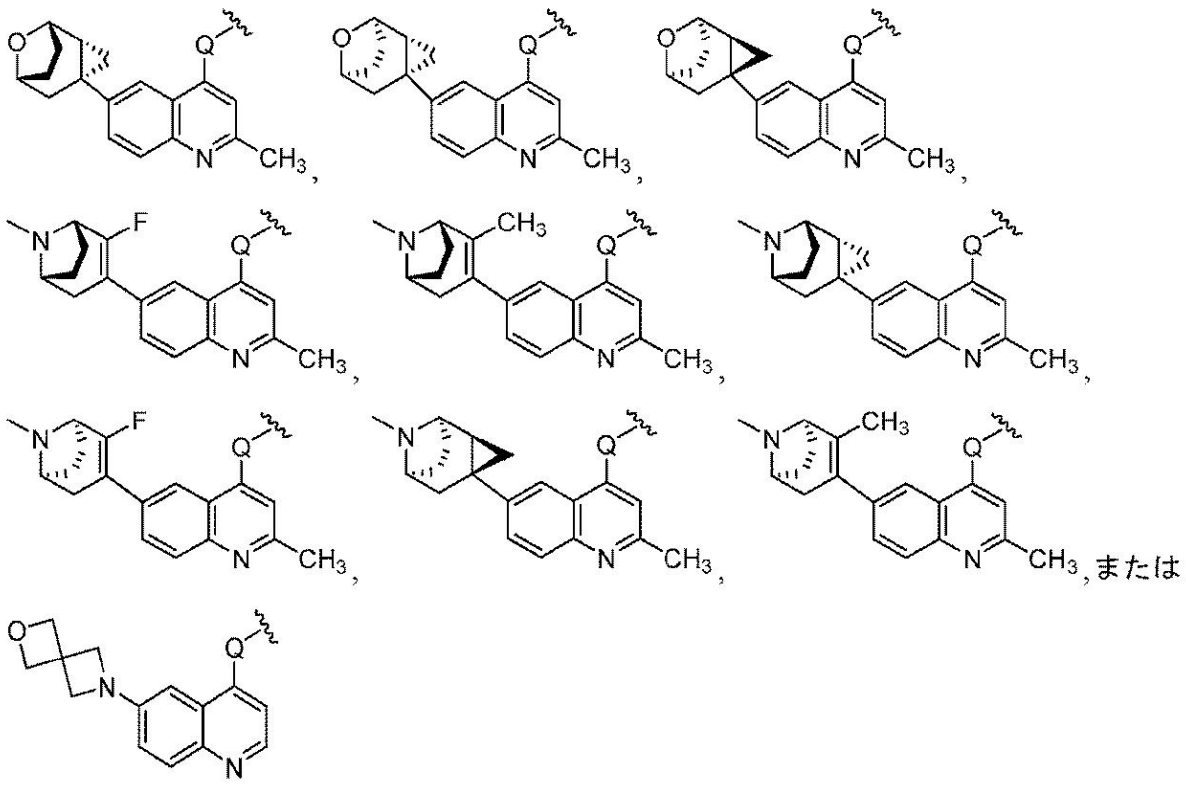
【化５７】



【化５８】



【化５９】

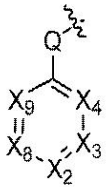


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５４】

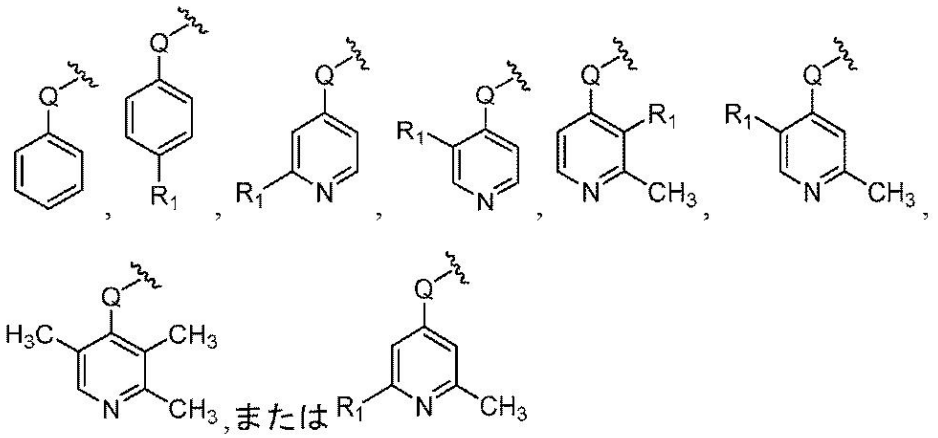
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６０】



は、

【化６１】



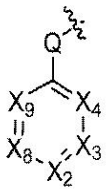
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ

７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである。

【００５５】

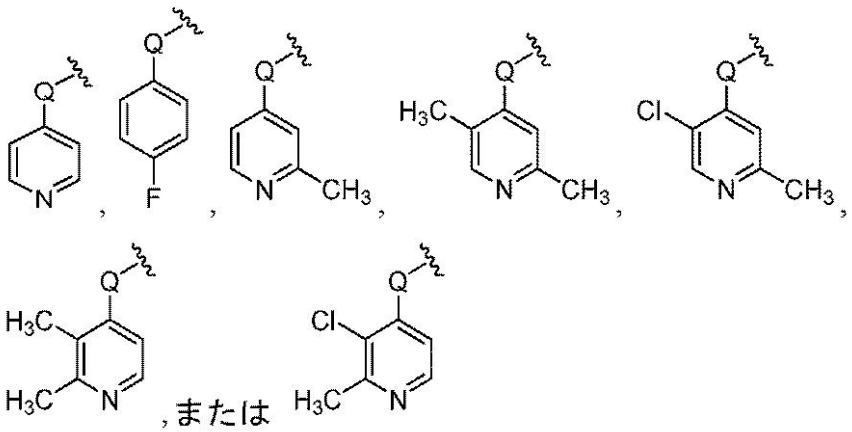
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６２】



は、

【化６３】

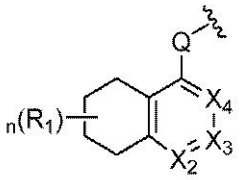


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５６】

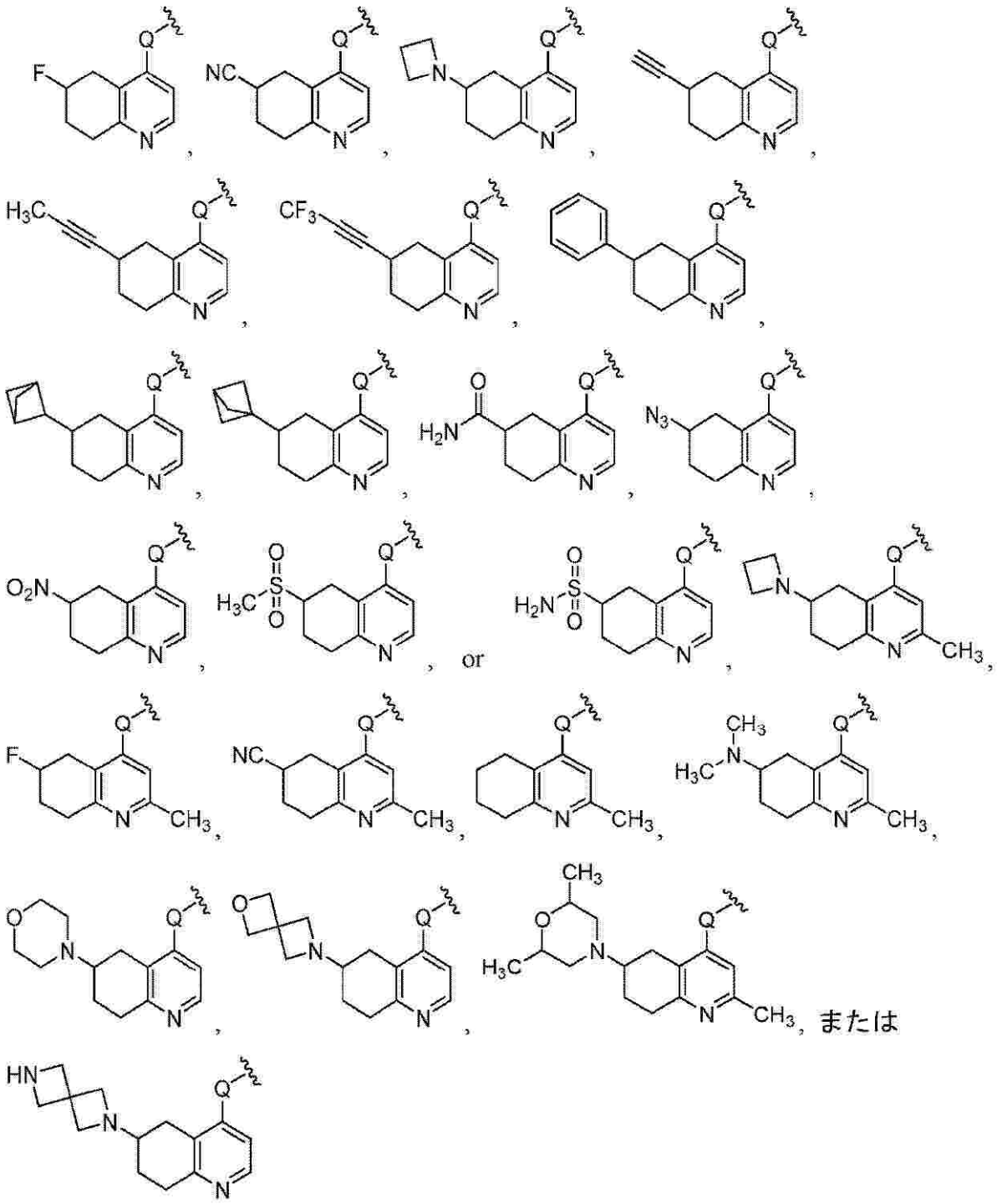
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６４】



は、

【化６５】



の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は式Ｉａの式を有する。

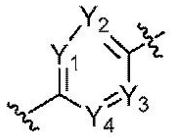
【００５８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は式IIａの式を有する。

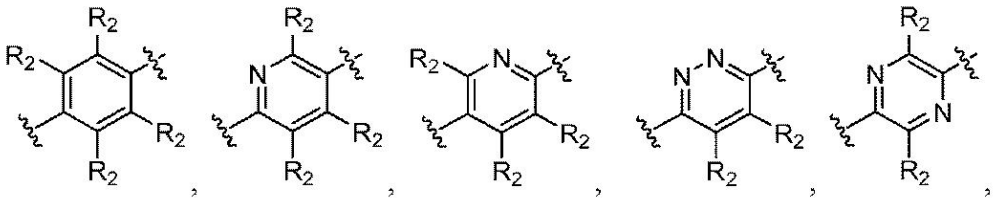
【００５９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は式IIIａの式を有する。

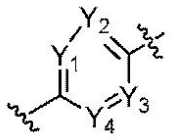
【００６０】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は式ＩＶａの式を有する。
【００６１】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化６６】



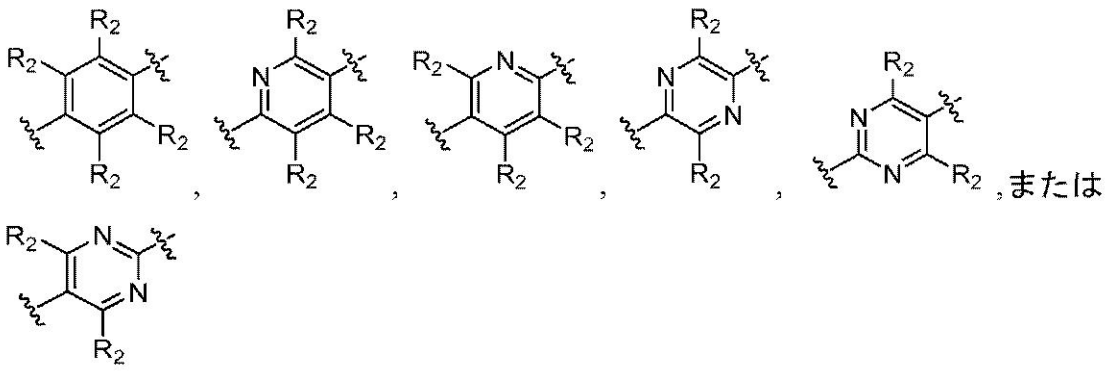
は、
【化６７】



の構造を有する。
【００６２】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化６８】



は、
【化６９】



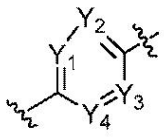
の構造を有する。
【００６３】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_2の各存在は、独立して、

Ｈ、ハロゲン、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。

【００６４】

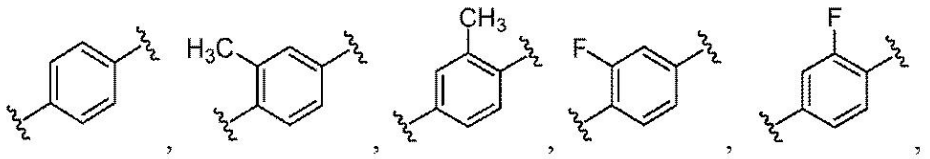
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７０】

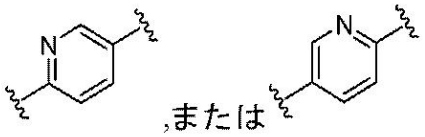


は、

【化７１】



,または

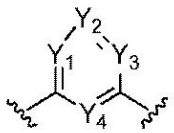


の構造を有する。

【００６５】

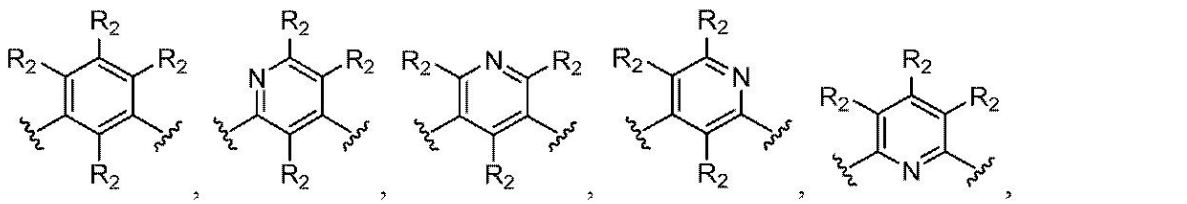
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

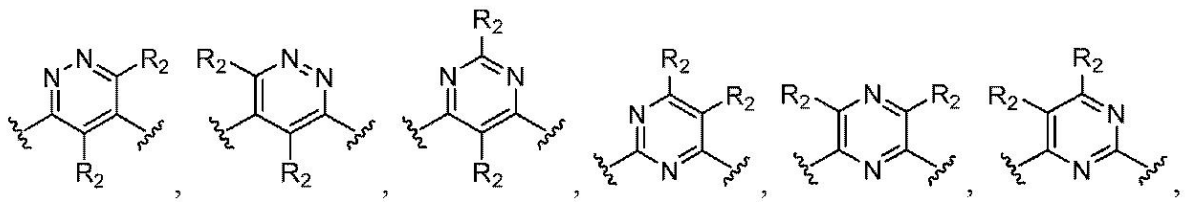
【化７２】

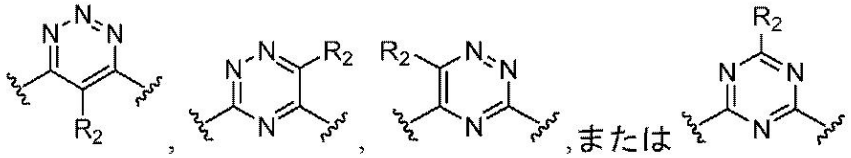


は、

【化７３】







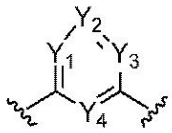
,または

の構造を有する。

【００６６】

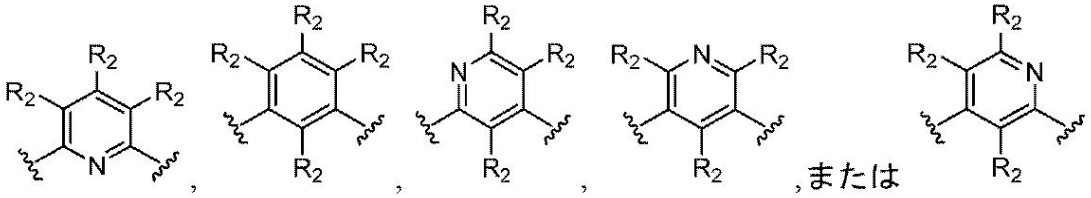
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７４】



は、

【化７５】

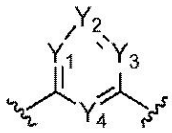


の構造を有する。

【００６７】

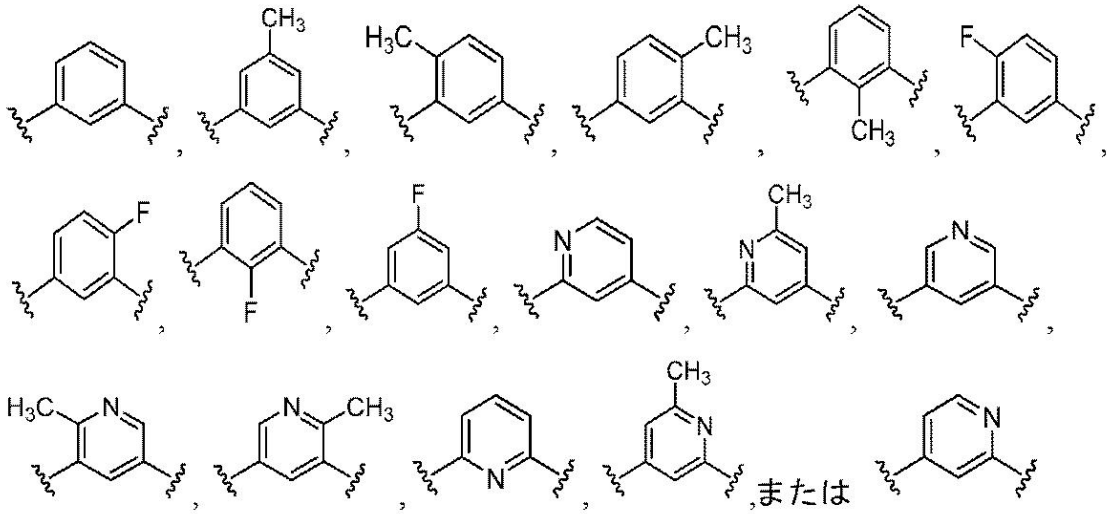
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７６】



は、

【化７７】

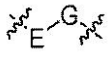


の構造を有する。

【００６８】

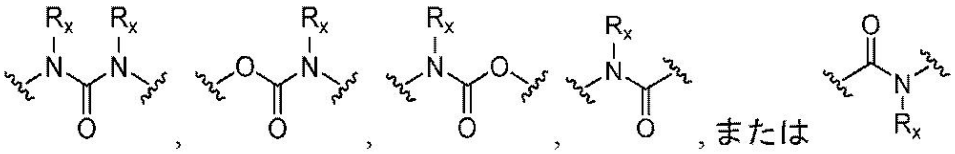
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７８】



は、

【化７９】

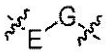


の構造を有する。

【００６９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８０】



は、

【化８１】

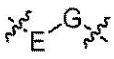


の構造を有する。

【００７０】

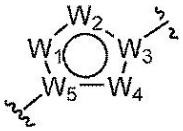
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８２】



は、

【化８３】

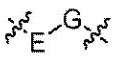


の構造を有する。

【００７１】

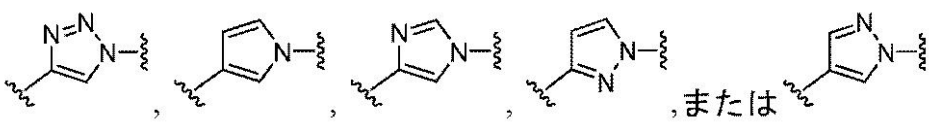
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８４】



は、

【化８５】

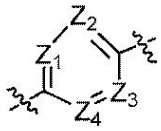


の構造を有する。

【００７２】

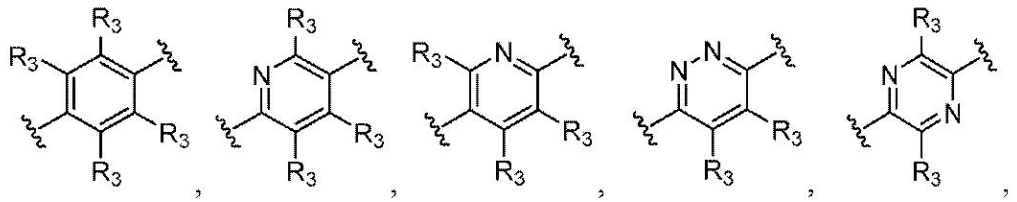
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８６】



は、

【化８７】

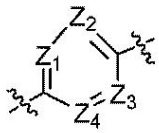


の構造を有する。

【００７３】

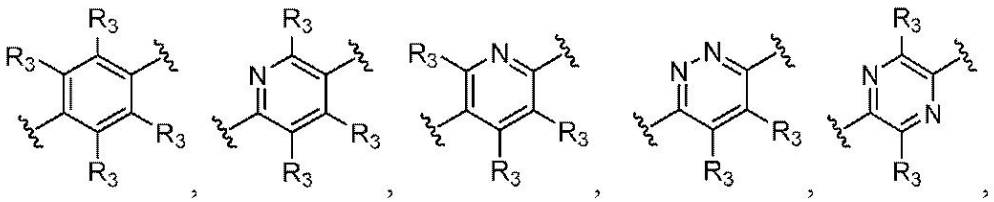
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８８】



は、

【化８９】

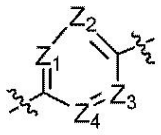


の構造を有する。

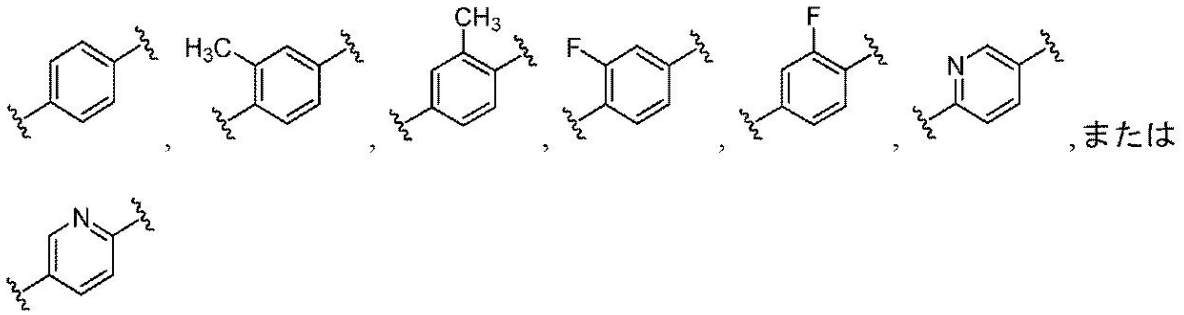
【００７４】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_3の各存在は、Ｈ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨCH_3または－Ｎ$(CH_3)_2$である。

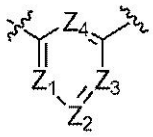
【００７５】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化９０】



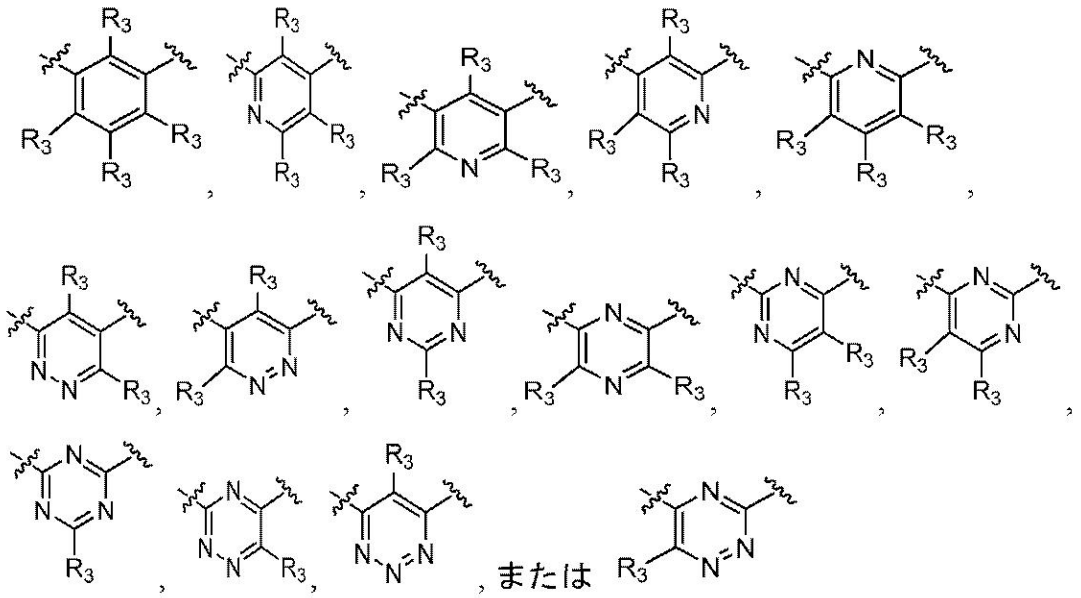
は、
【化９１】



の構造を有する。
【００７６】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化９２】



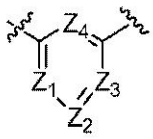
は、
【化９３】



の構造を有する。
【００７７】

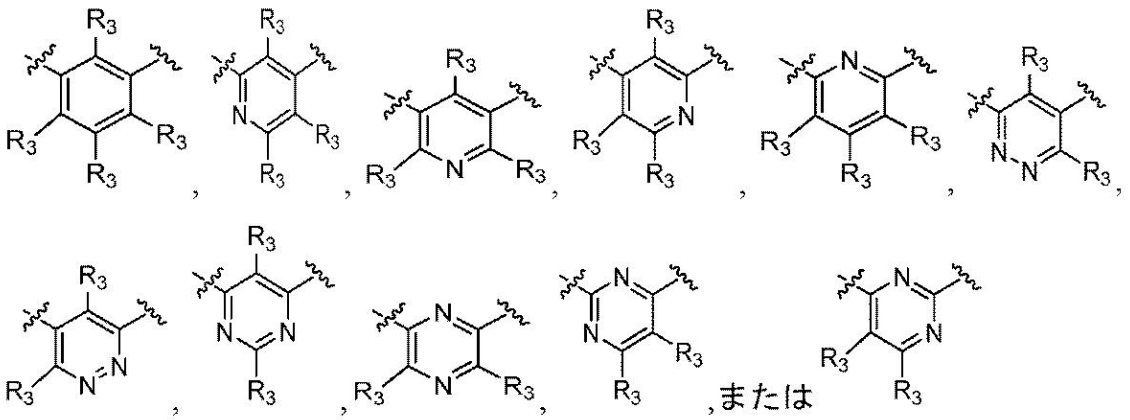
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化９４】



は、

【化９５】



の構造を有する。

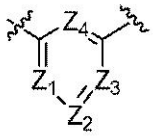
【００７８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_3の各存在は、Ｈ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨＣＨ$_3$または－Ｎ(CH_3)$_2$である。

【００７９】

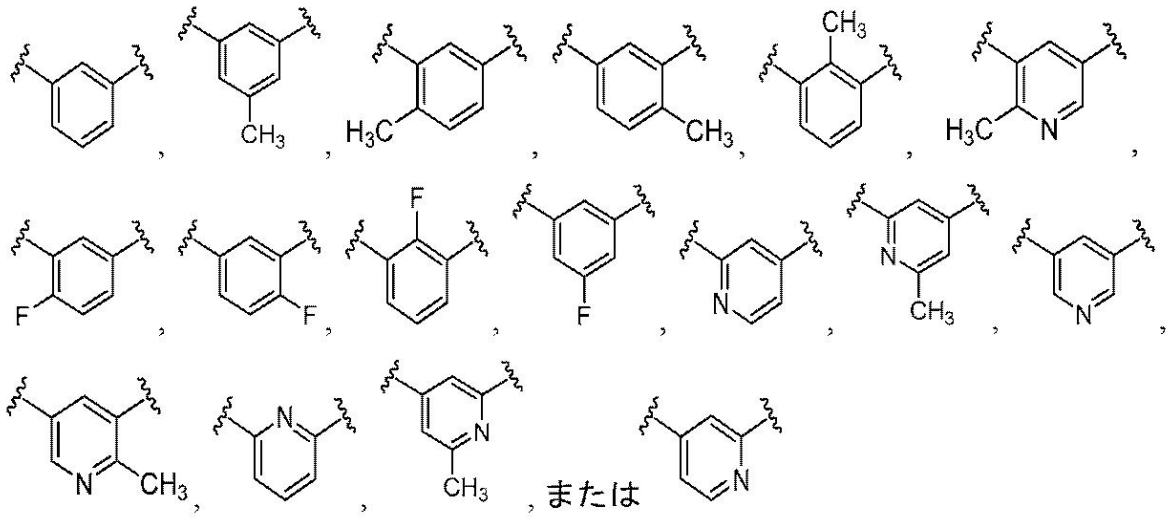
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化９６】



は、

【化９７】



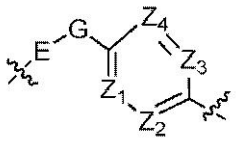
の構造を有する。

の構造を有する。

【００８０】

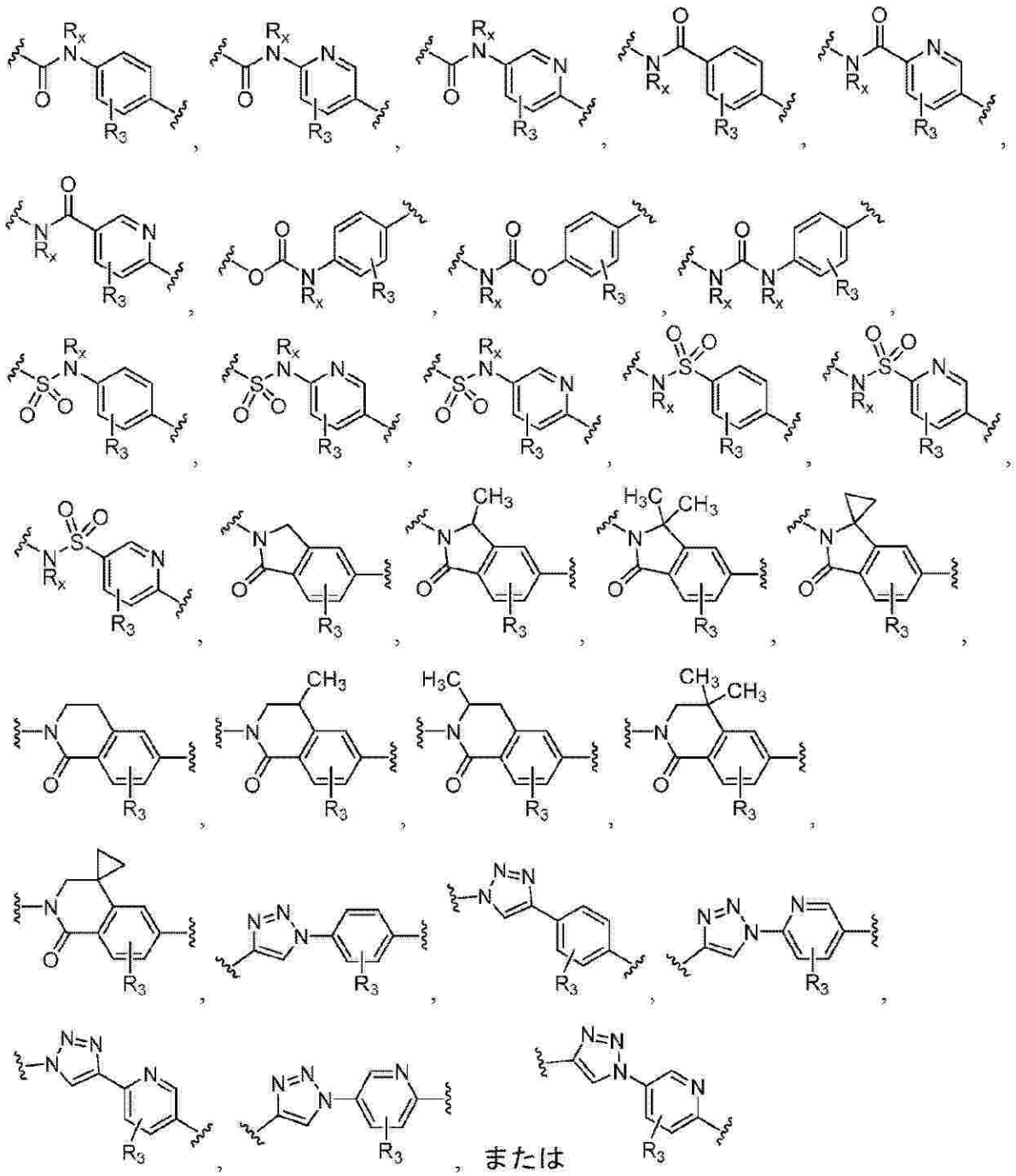
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化９８】



は、

【化９９】

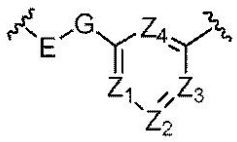


の構造を有し、R_3はＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり、R_xはＨ、CH_3またはCH_2CH_3である。

【００８１】

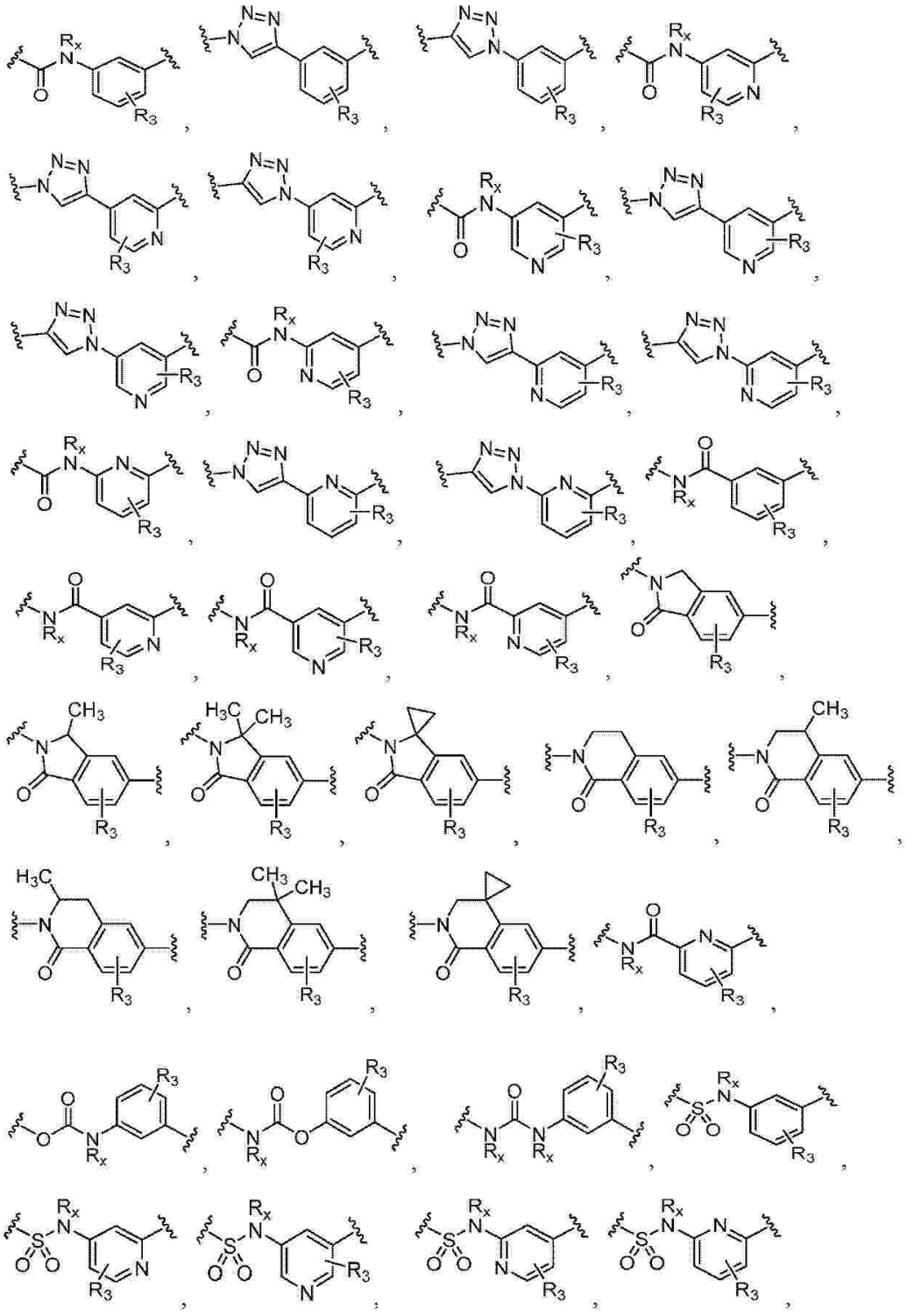
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１００】

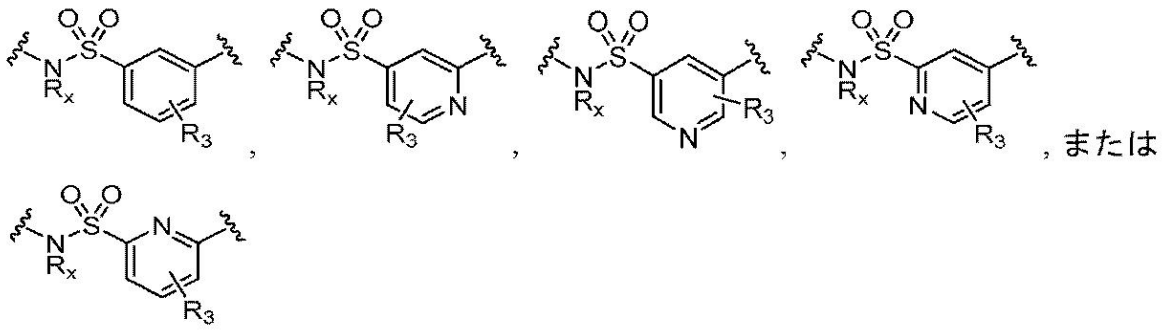


は、

【化１０１】



【化１０２】

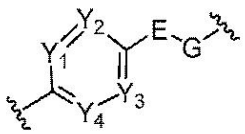


の構造を有し、R_3はH、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり、R_xはH、CH_3またはCH_2CH_3である。

【００８２】

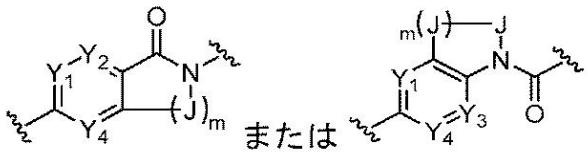
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１０３】



は、

【化１０４】

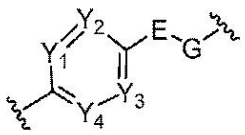


の構造を有し、mの各存在は、独立して、１または２であり、JはC(R_y)$_2$であり、R_yの各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、OH、O(C_1～C_6)アルキルまたはハロゲンである。

【００８３】

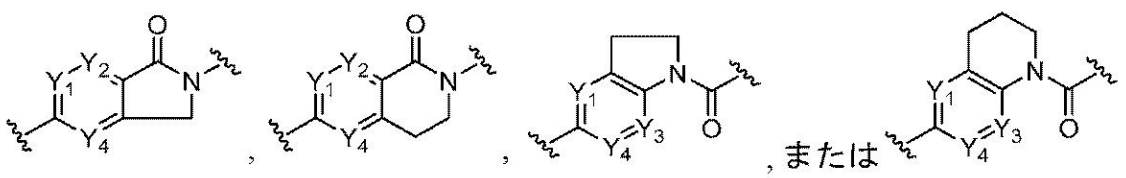
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１０５】



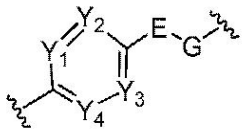
は、

【化１０６】



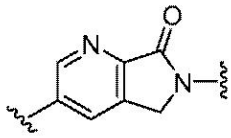
の構造を有し、Y_1、Y_2、Y_3およびY_4は、それぞれ独立して、N、CH、CCH_3またはCFである。本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１０７】



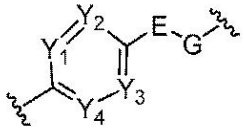
は、

【化１０８】



の構造を有する。本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１０９】



は、

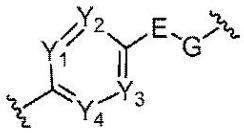
【化１１０】



の構造を有する。

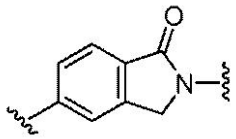
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１１１】



は、

【化１１２】

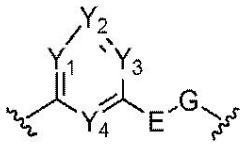


の構造を有する。

【００８４】

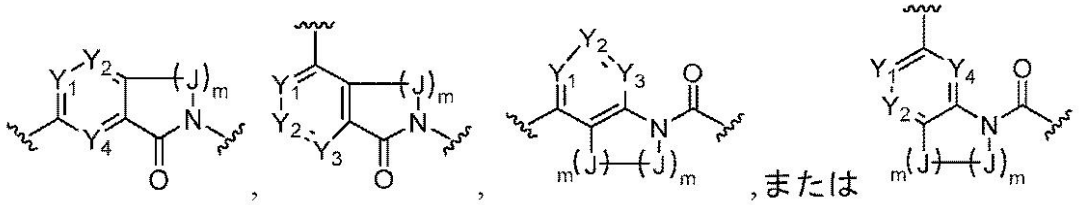
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１１３】



は、

【化１１４】

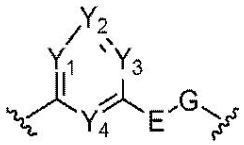


の構造を有し、ｍの各存在は、独立して、１または２であり、ＪはＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００８５】

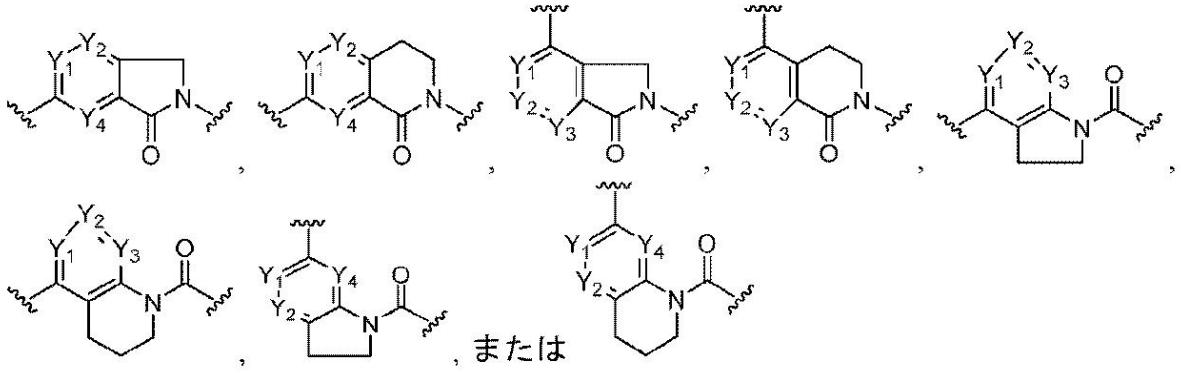
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１１５】



は、

【化１１６】

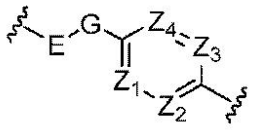


の構造を有し、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３およびＹ４は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＨ３またはＣＦである。

【００８６】

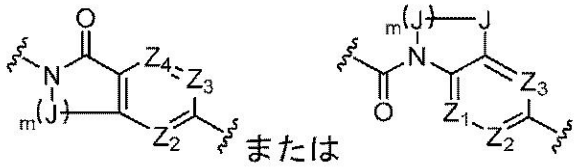
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１１７】



は、

【化１１８】

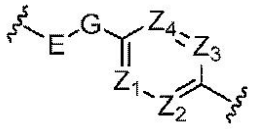


の構造を有し、ｍの各存在は、独立して、１または２であり、ＪはＣ(Ｒｚ)２であり、Ｒｚの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００８７】

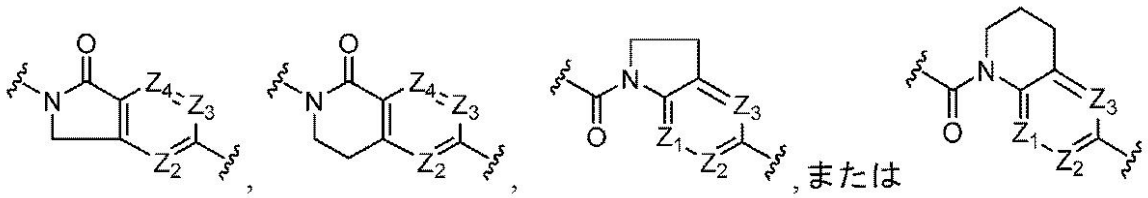
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１１９】



は、

【化１２０】



の構造を有し、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３およびＺ４は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＨ３またはＣＦである。

【００８８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は式Ｉｂの式を有する。

【００８９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は式IIｂの式を有する。

【００９０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は式IIIｂの式を有する。

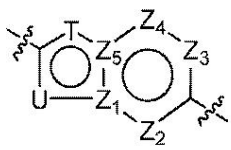
【００９１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は式IVｂの式を有する。

【００９２】

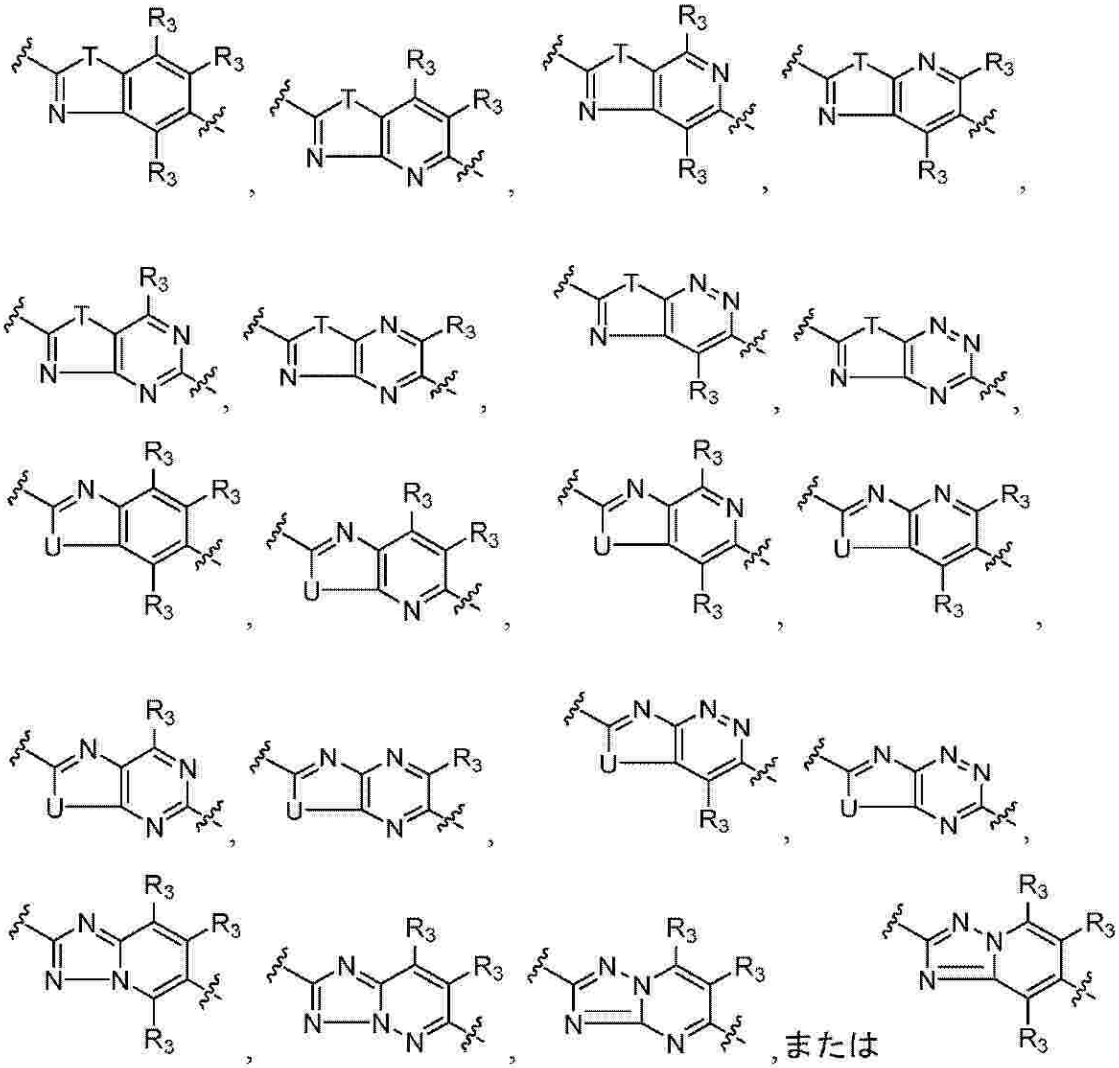
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１２１】



は、

【化１２２】

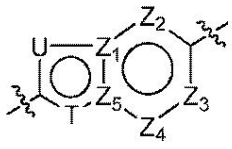


の構造を有し、ＴおよびＵの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである。

【００９３】

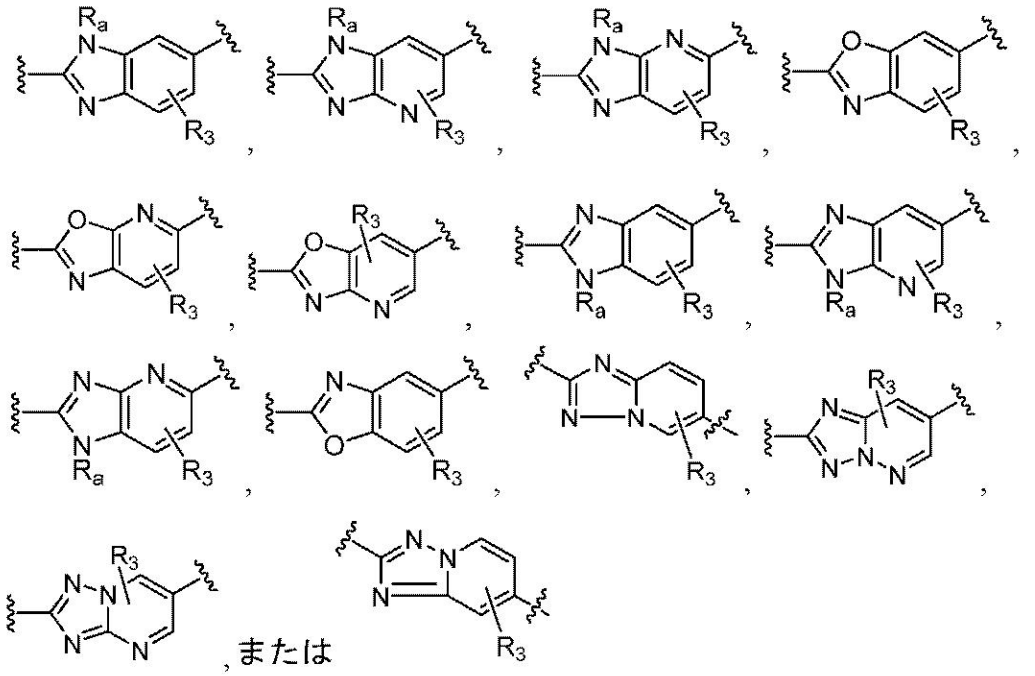
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１２３】



は、

【化１２４】

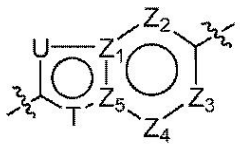


の構造を有し、R_3は、H、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aはH、CH_3またはCH_2CH_3である。

【００９４】

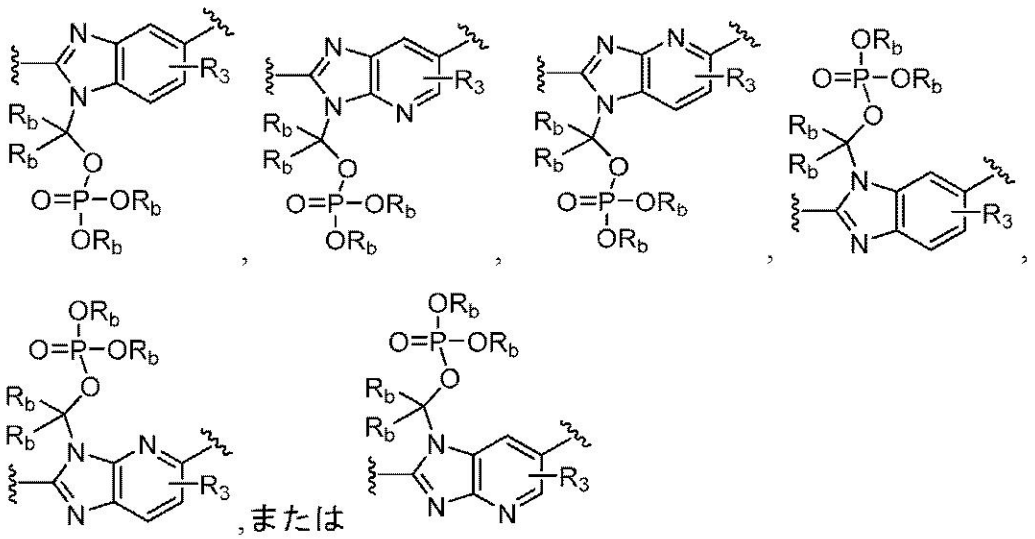
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１２５】



は、

【化１２６】

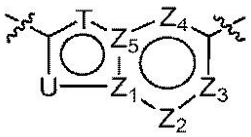


の構造を有する。

【００９５】

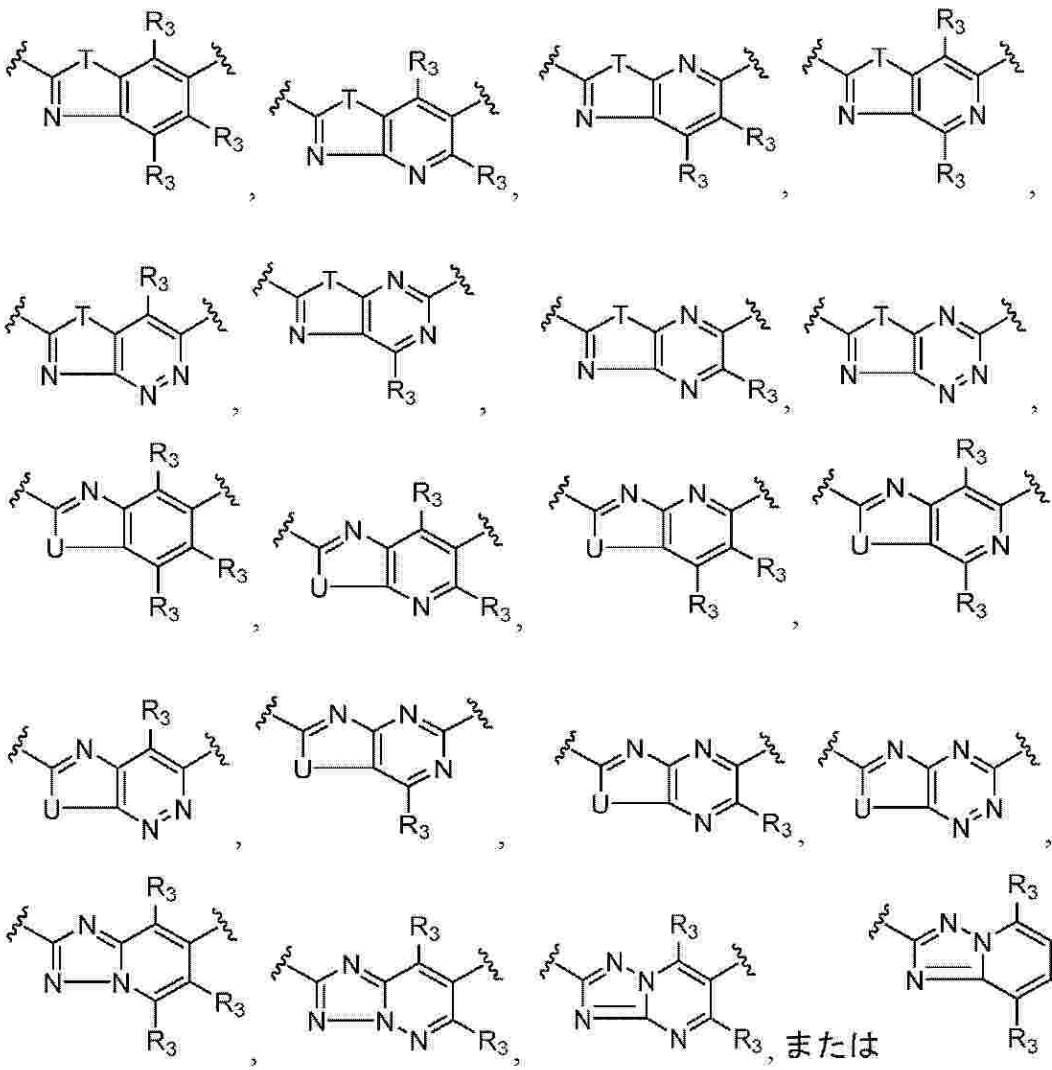
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１２７】



は、

【化１２８】

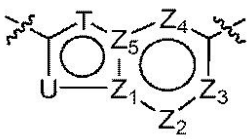


の構造を有し、ＴおよびＵの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである。

【００９６】

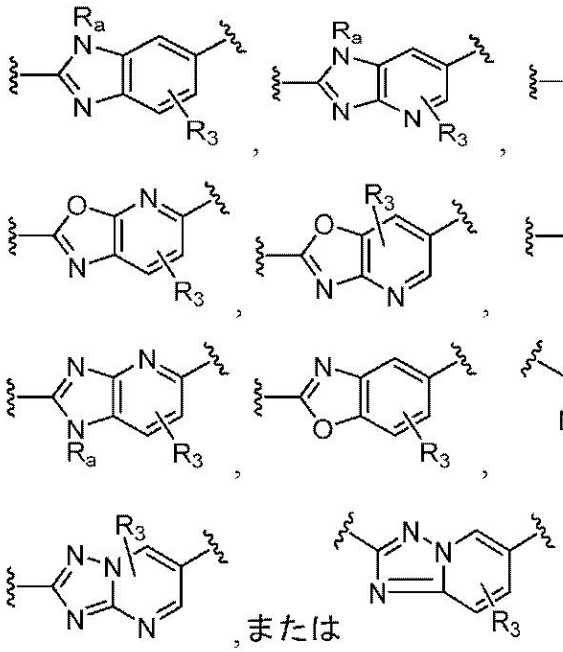
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１２９】



は、

【化１３０】

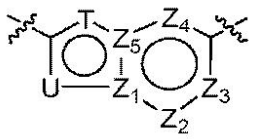


の構造を有し、R_3は、H、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aは、H、CH_3またはCH_2CH_3である。

【００９７】

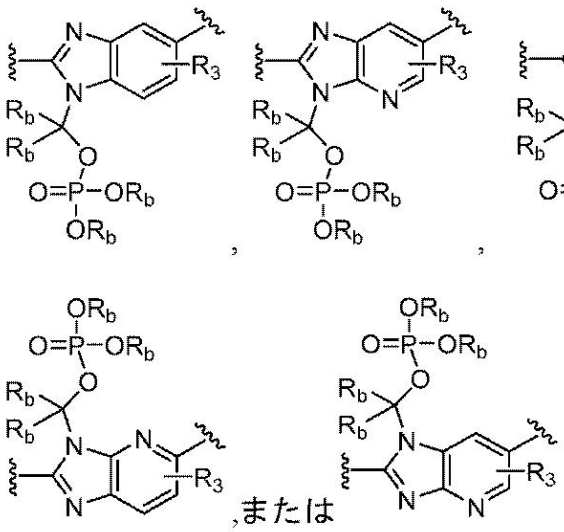
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１３１】



は、

【化１３２】

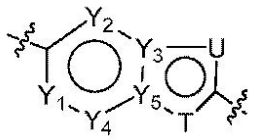


の構造を有する。

【００９８】

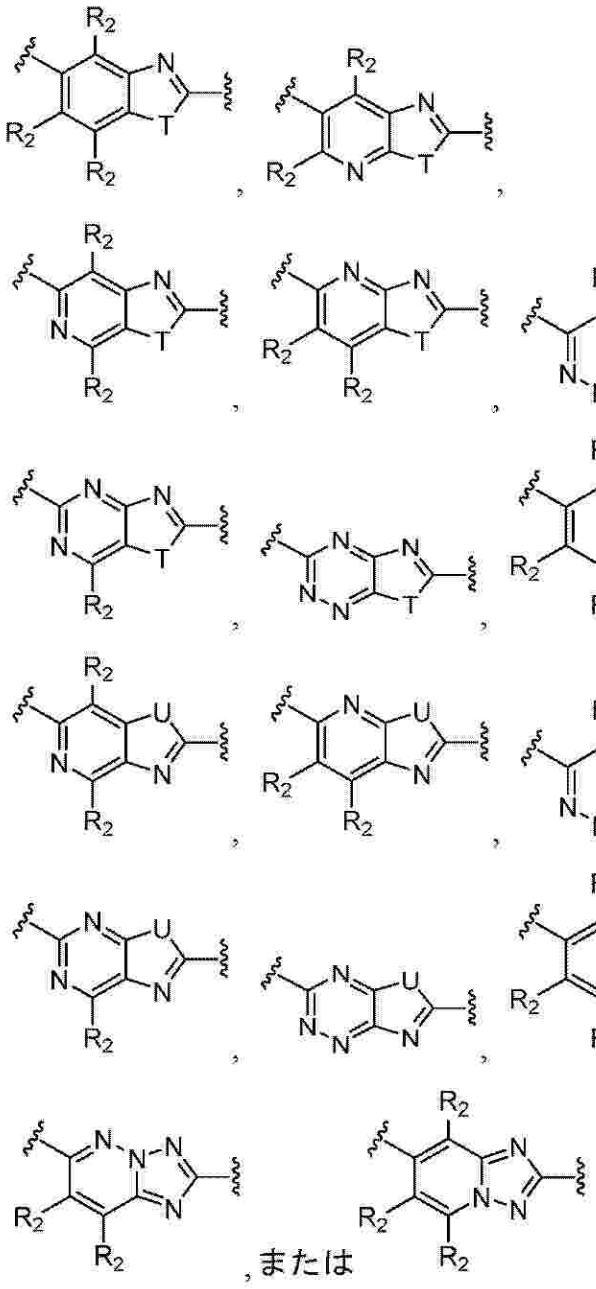
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_bの各存在は、独立して、Hまたは(C_1～C_6)アルキルである。

【００９９】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_bの各存在は、独立して、Ｈ、CH_3、CH_2CH_3または$CH(CH_3)_2$である。
【０１００】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、式Ｉｃの式を有する。
【０１０１】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、式IIｃの式を有する。
【０１０２】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、式IIIｃの式を有する。
【０１０３】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、式IVｃの式を有する。
【０１０４】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化１３３】



は、

【化１３４】

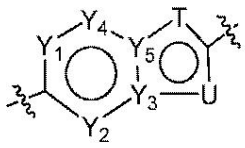


の構造を有し、ＴおよびＵの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである。

【０１０５】

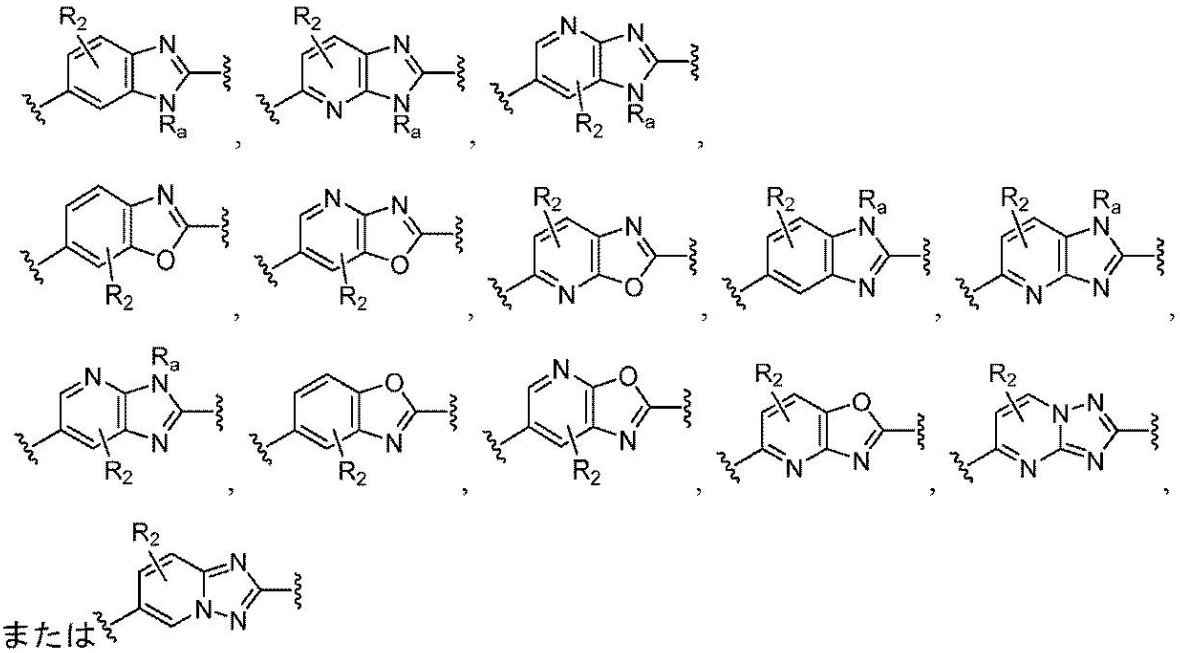
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１３５】



は、

【化１３６】

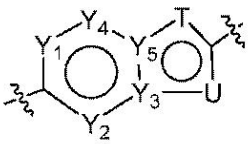


の構造を有し、R_2は、Ｈ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aは、Ｈ、CH_3またはCH_2CH_3である。

【０１０６】

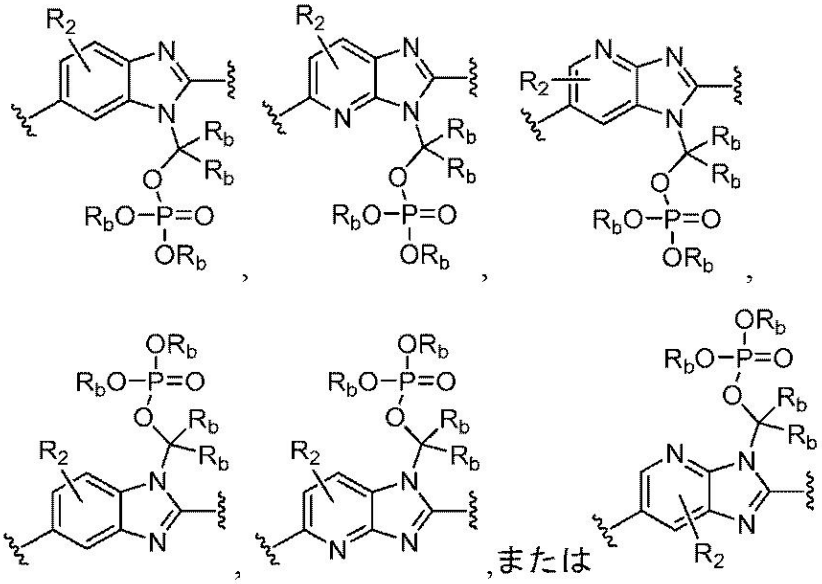
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１３７】



は、

【化１３８】

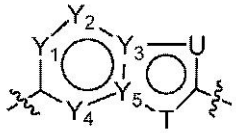


の構造を有する。

【０１０７】

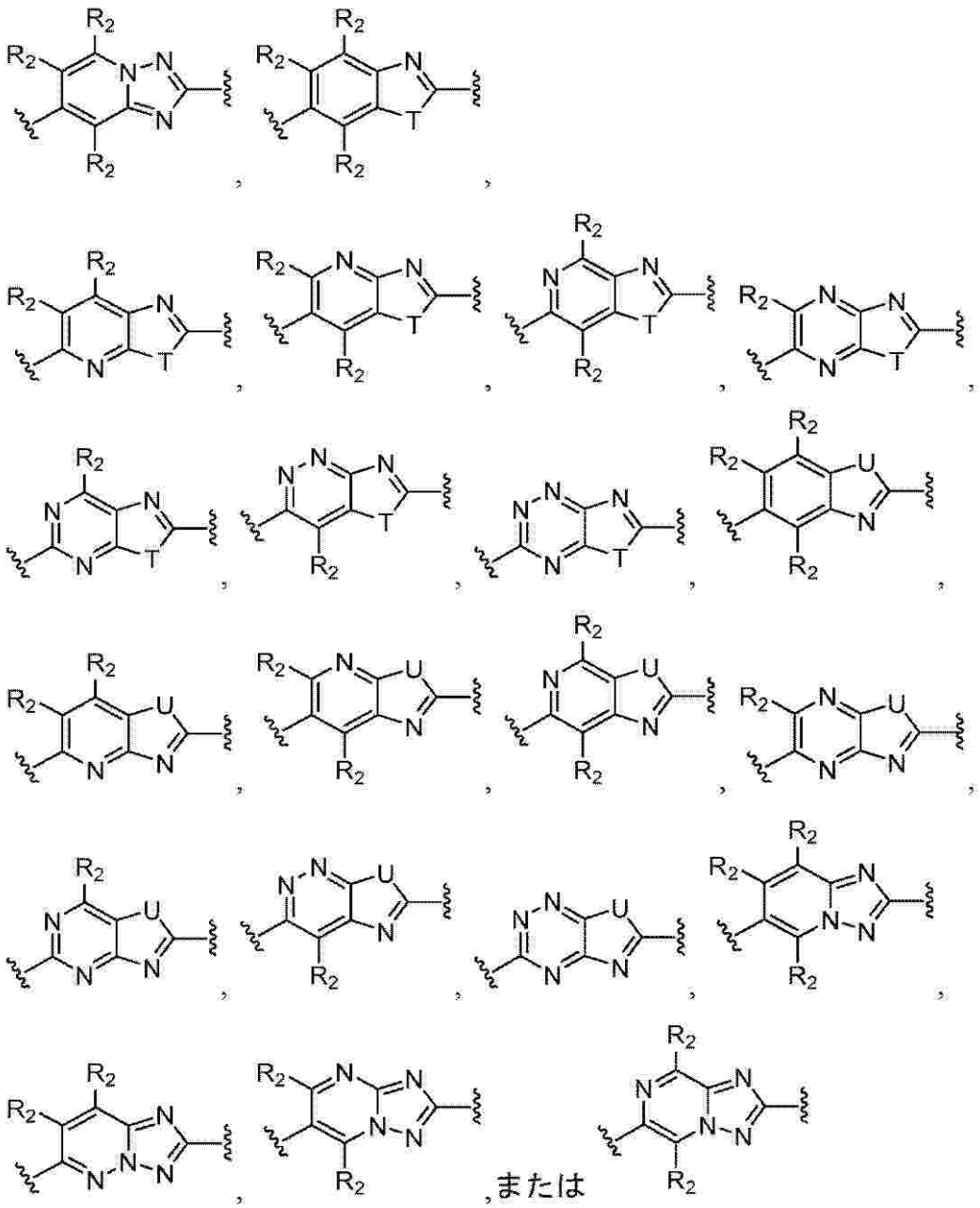
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１３９】



は、

【化１４０】

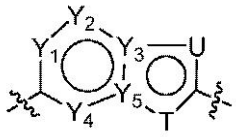


の構造を有し、ＴおよびＵの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである。

【０１０８】

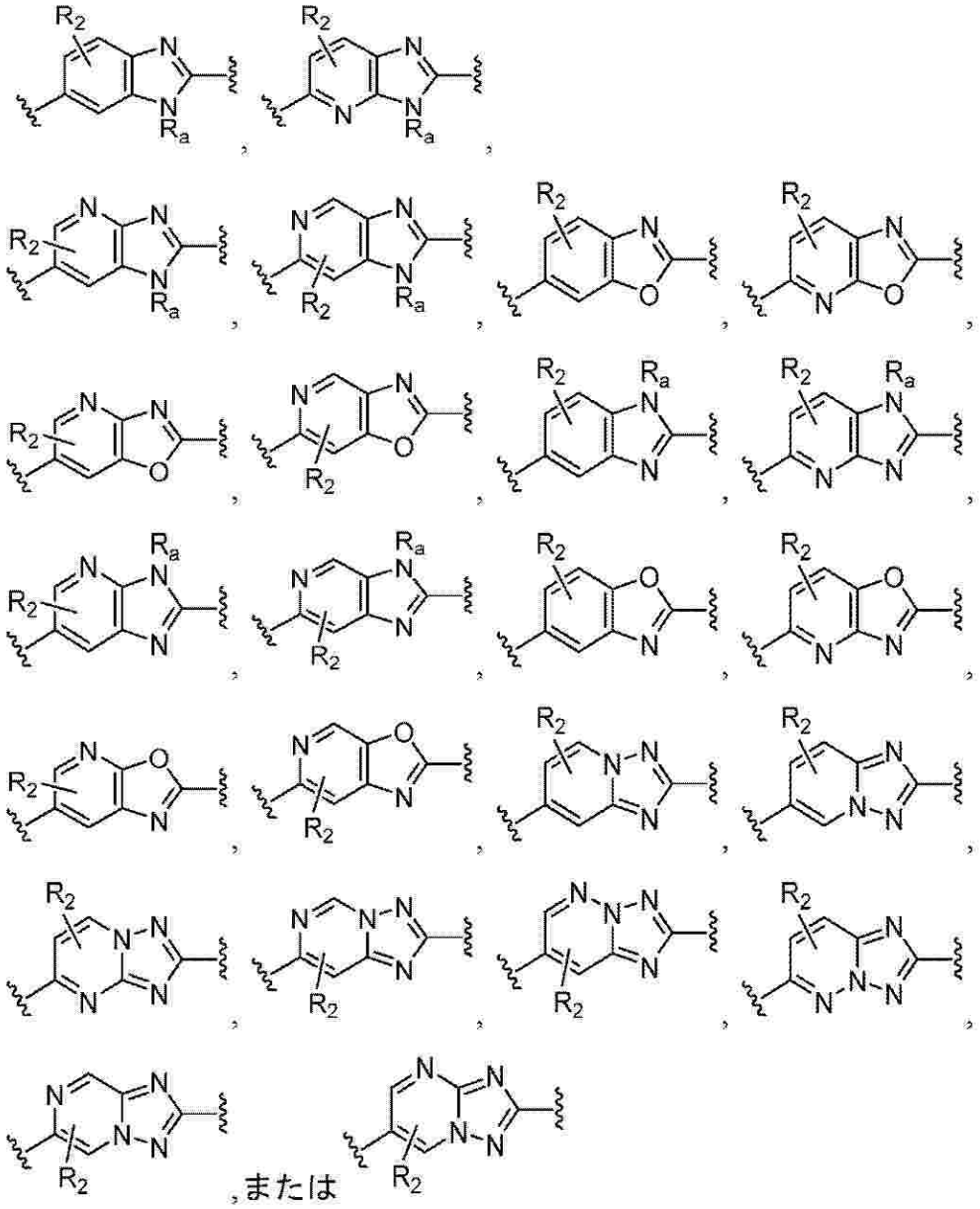
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１４１】



は、

【化１４２】

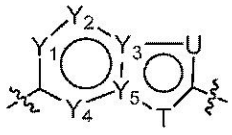


の構造を有し、R_2は、Ｈ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aは、Ｈ、CH_3またはCH_2CH_3である。

【０１０９】

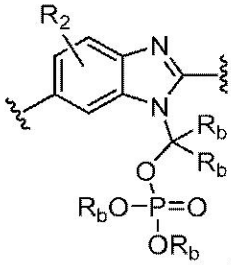
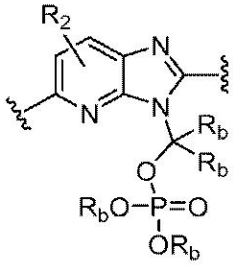
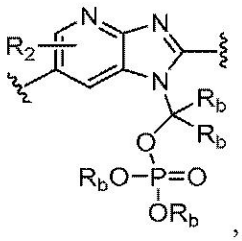
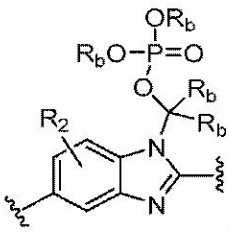
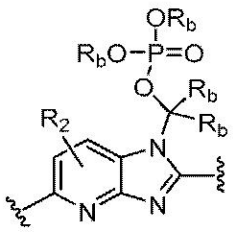
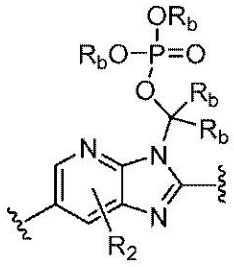
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１４３】



は、

【化１４４】


,

,

,

,

,または


の構造を有する。

【０１１０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_bの各存在は、独立して、Hまたは$(C_1～C_6)$アルキルである。

【０１１１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_bの各存在は、独立して、H、CH_3、CH_2CH_3または$CH(CH_3)_2$である。

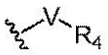
【０１１２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_2の各存在は、独立して、H、CH_3、OH、NH_2またはハロゲンである。

【０１１３】

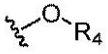
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１４５】



は、

【化１４６】

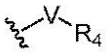


の構造を有する。

【０１１４】

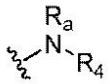
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１４７】



は、

【化１４８】

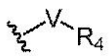


の構造を有する。

【０１１５】

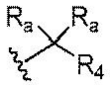
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１４９】



は、

【化１５０】

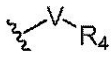


の構造を有する。

【０１１６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１５１】



のＶおよびＲ４が一緒になって、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルを形成する。

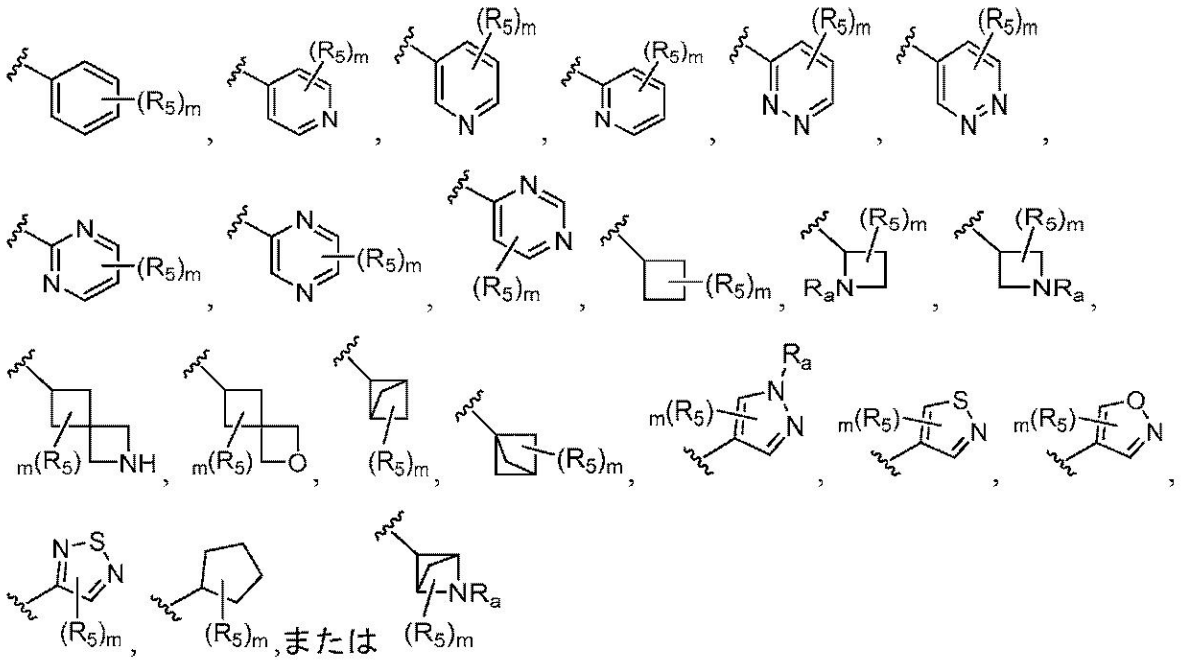
【０１１７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｖは存在しない。

【０１１８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ４は、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、

【化１５２】



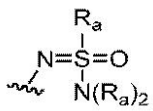
または

であり、ｍは０～３の整数である。

【０１１９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_5の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、OR_a、ＯＨ、NH_2、$N(R_a)COR_a$、ＣＮ、CF_3、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキルまたは

【化１５３】

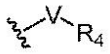


であり、R_aの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニルまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【０１２０】

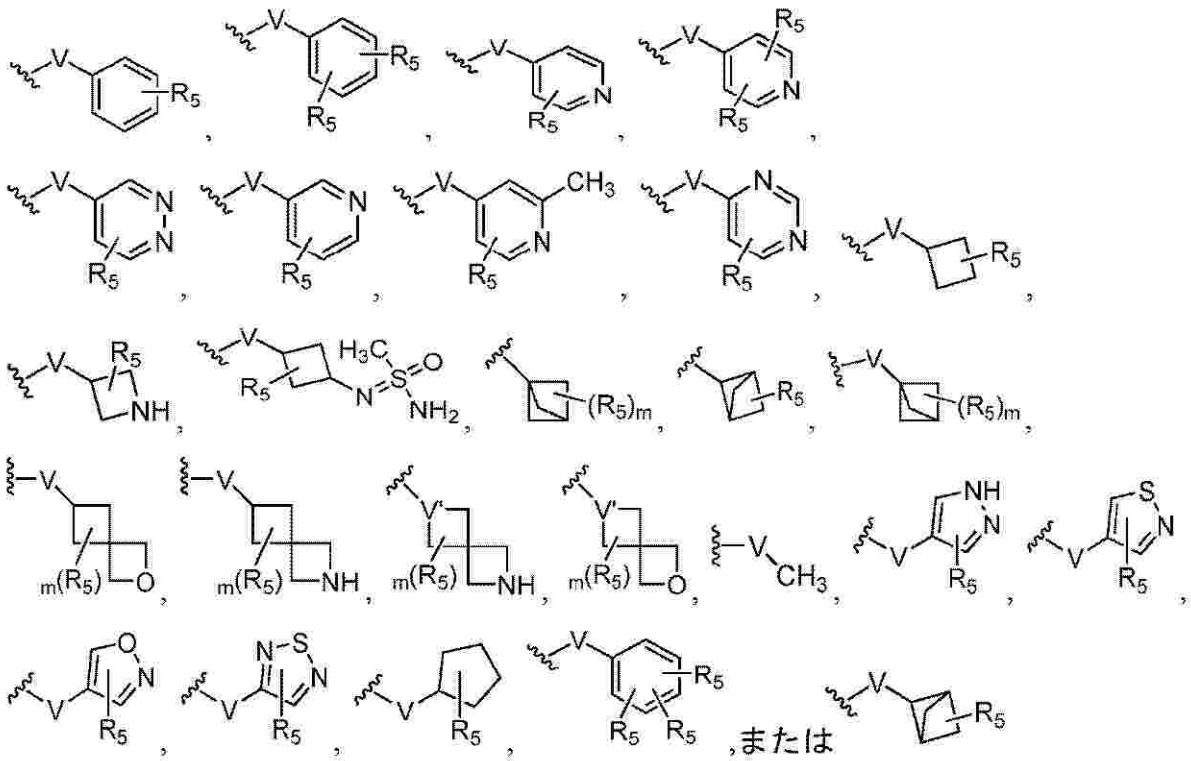
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１５４】



は、

【化１５５】

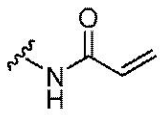


の構造を有し、ＶはＣ(R_a)$_2$、Ｏ、NR_a、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)R_aまたはNSO_2R_aであり、Ｖ’はＣR_aまたはＮである。

【０１２１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_5の各存在は、独立して、Ｈ、CH_3、イソプロピル、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、

【化１５６】



ＣＦ$_3$、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)ハロアルキルまたはＮＨ$_2$である。

【０１２２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ$_a$の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ$_2$～Ｃ$_6$)アルケニルまたは(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルである。

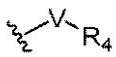
【０１２３】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ$_a$の各存在は、Ｈ、ＣＨ$_3$またはＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。

【０１２４】

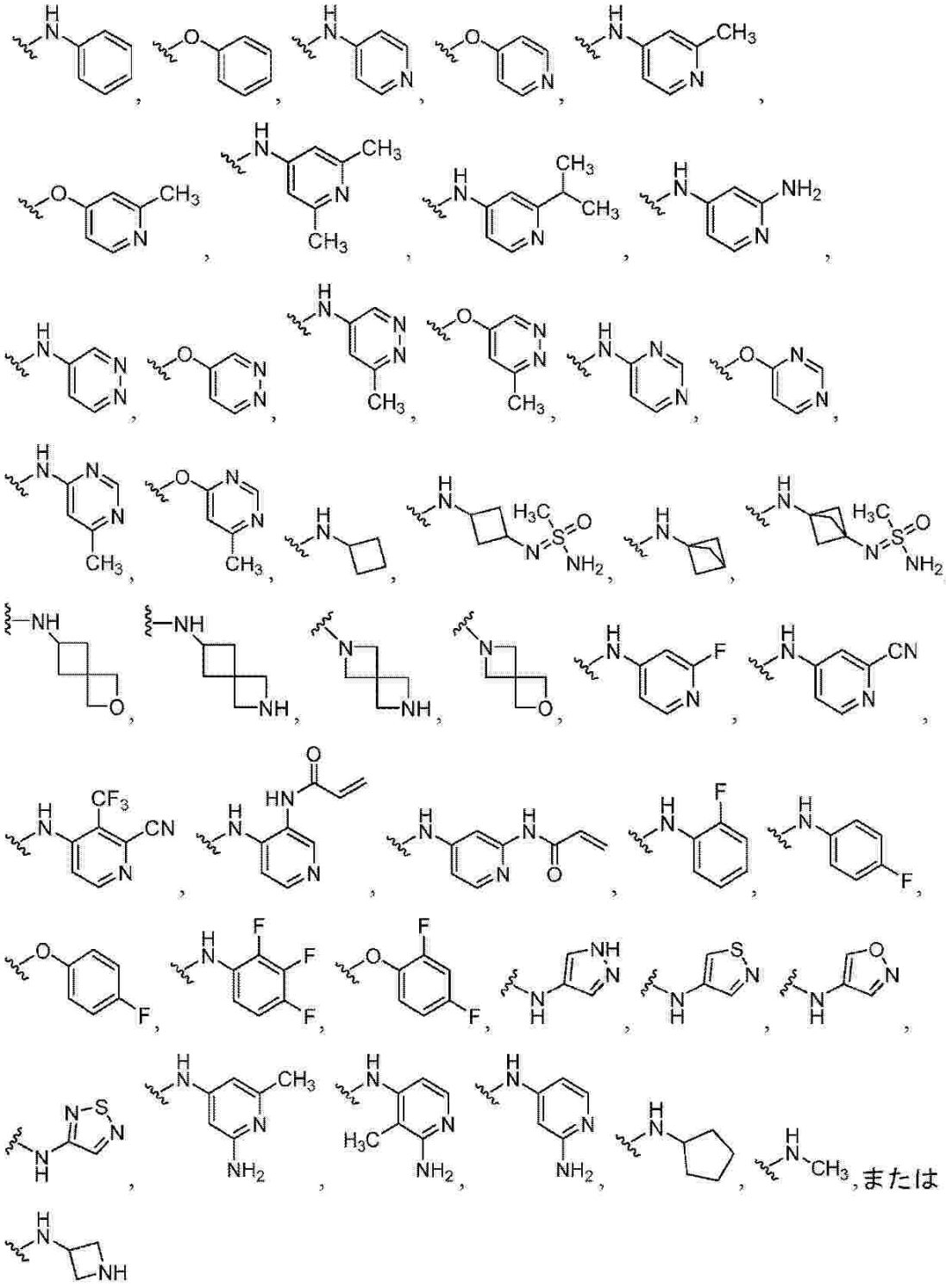
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１５７】



は、

【化１５８】

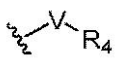


の構造を有する。

【０１２５】

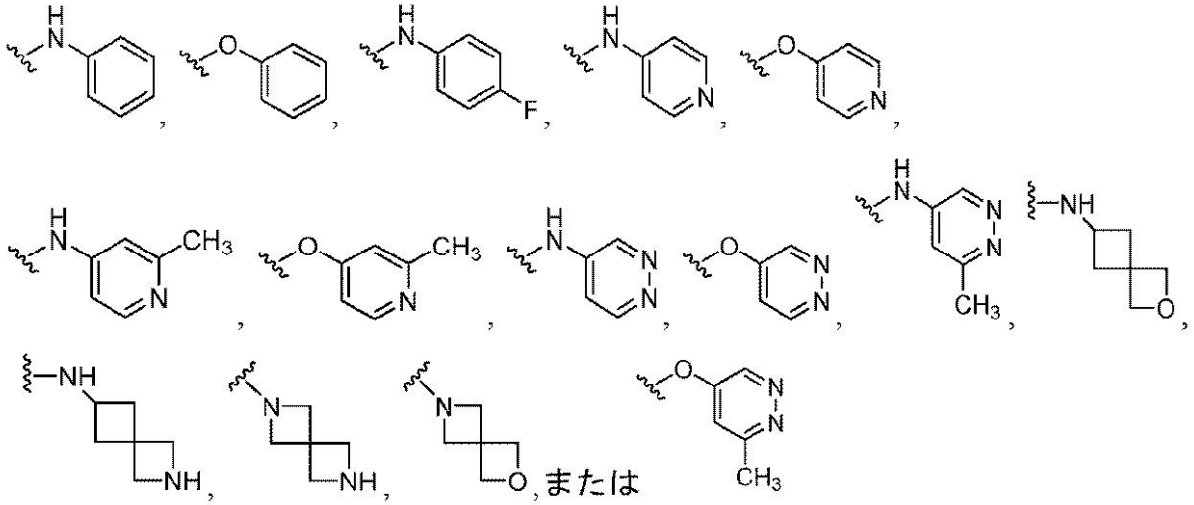
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１５９】



は、

【化１６０】

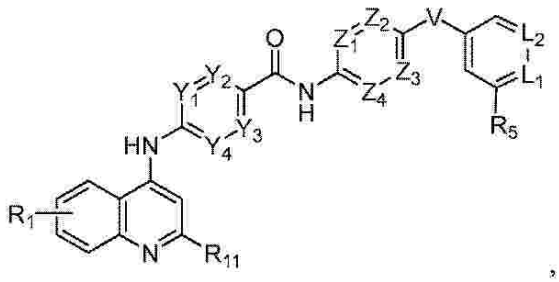
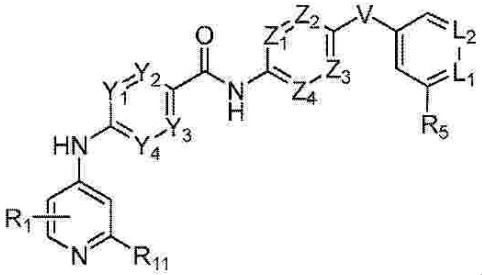
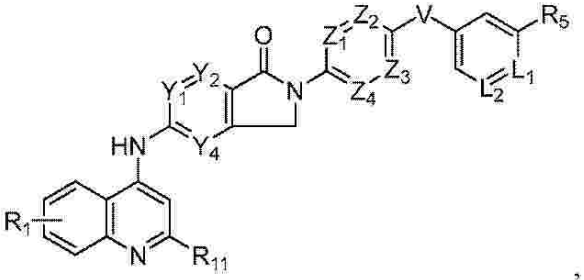
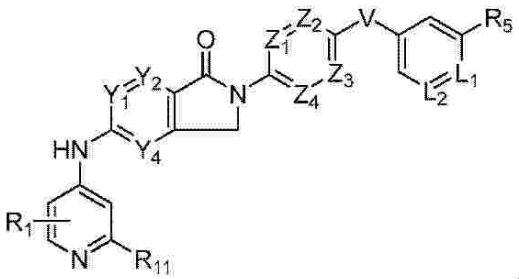
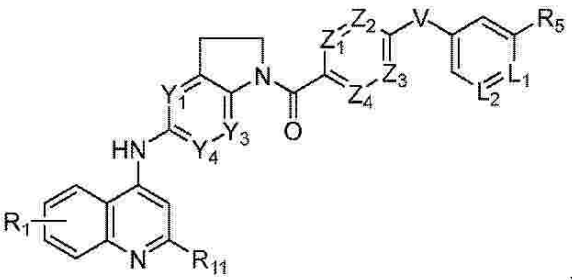
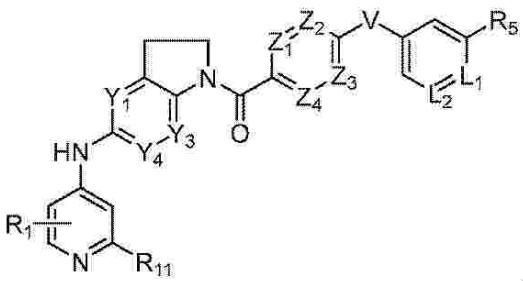
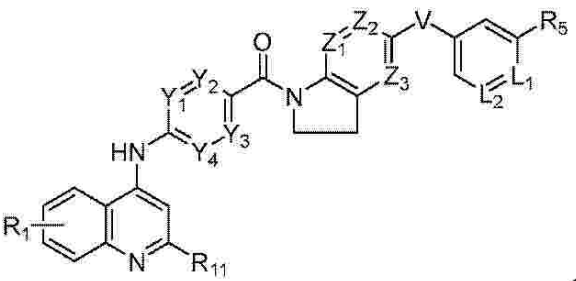
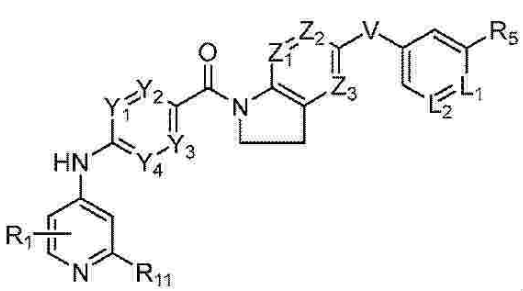


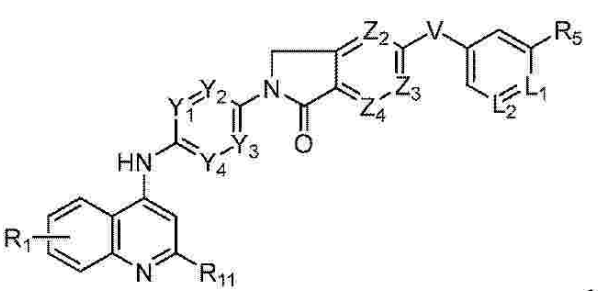
の構造を有する。

【０１２６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉａの化合物は、

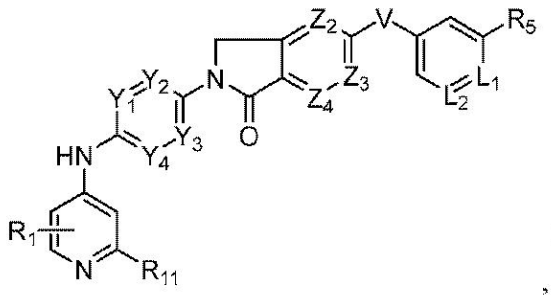
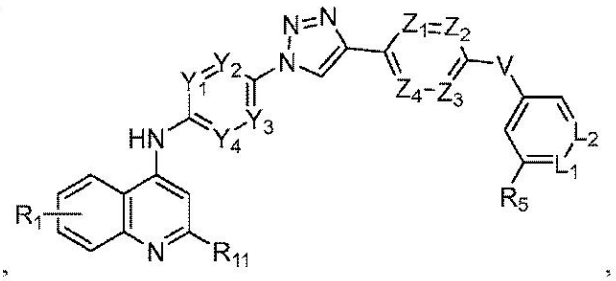
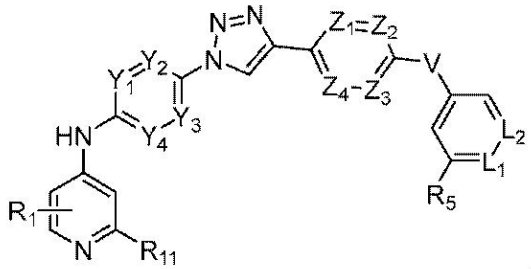
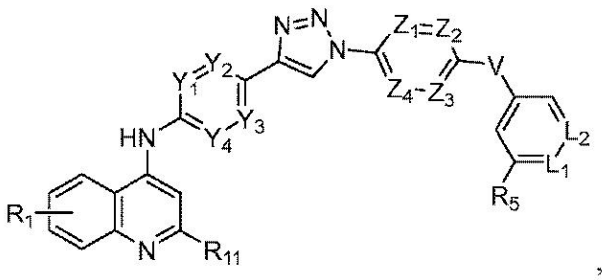
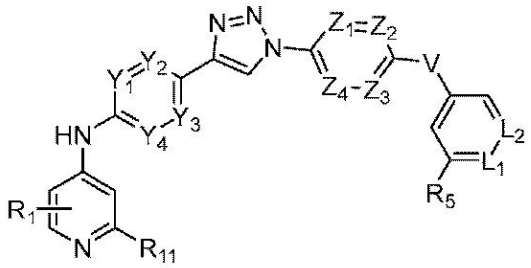
【化１６１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６２】

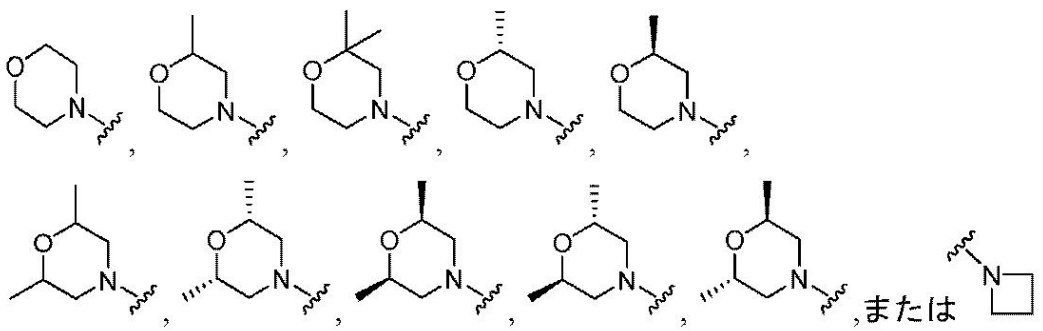

,

,

,

,

または

の構造を有し、R_1は、H、(C_1～C_6)アルキル、N(R_a)$_2$、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、(C_4～C_{14})トリシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、(C_3～C_7)シクロアルケニル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ビシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルケニル、(C_4～C_{14})トリシクロアルケニルまたは(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルケニルであり、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、L_1およびL_2は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、VはNHまたはOである。

【０１２７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1は、H、F、Cl、Br、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、NH_2、NMe_2、

【化１６３】


,

,

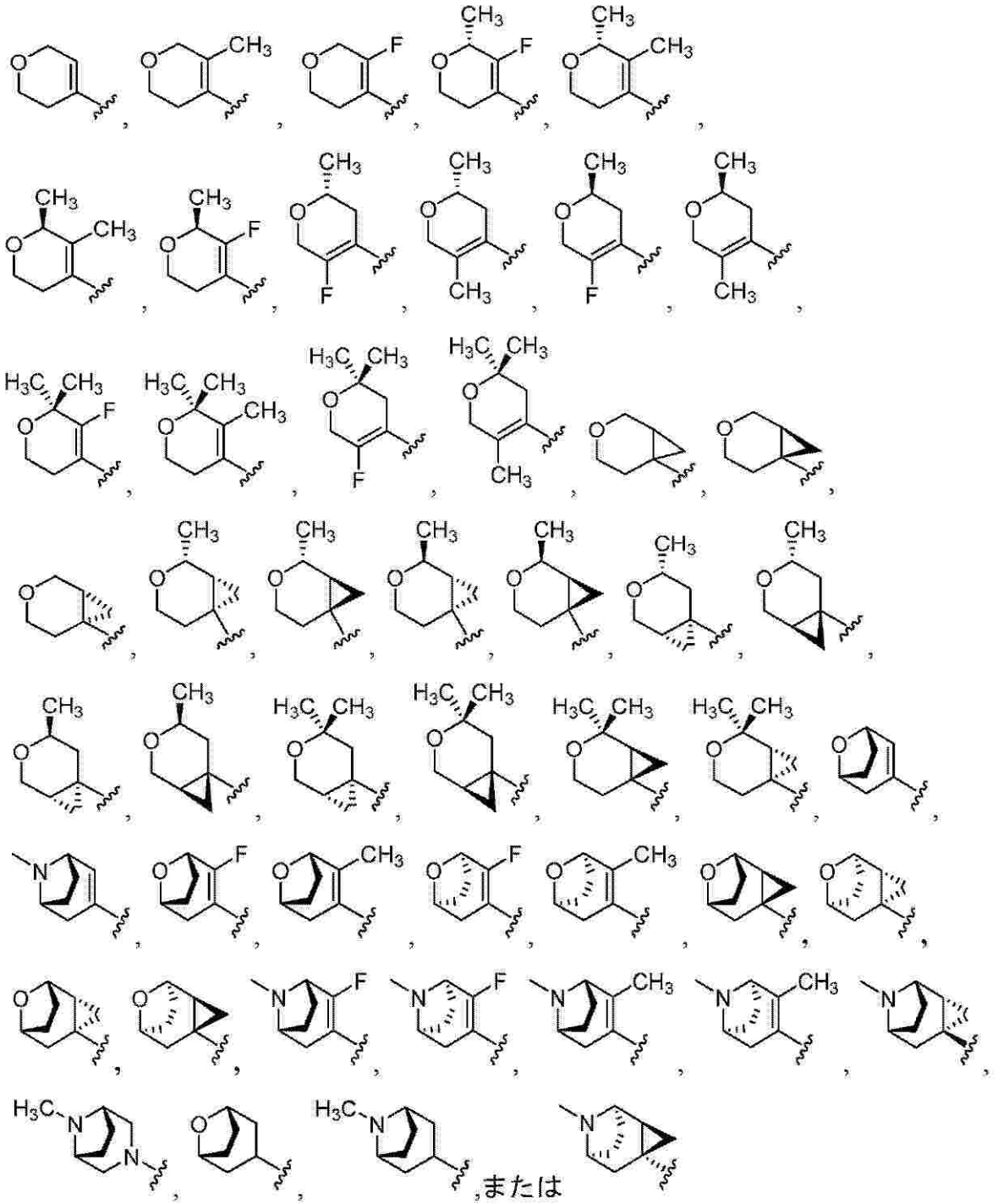
または

である。

【０１２８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1は、

【化１６４】

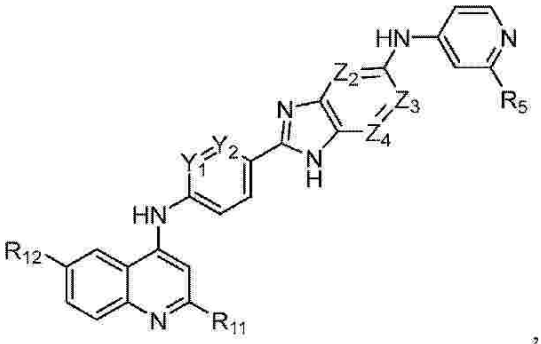
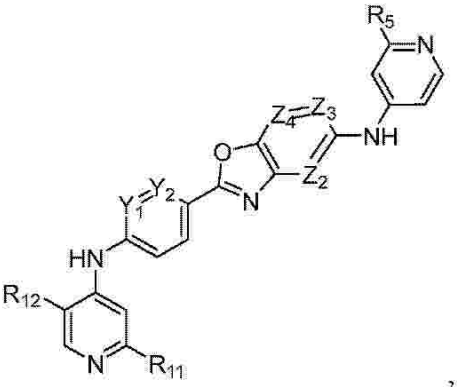
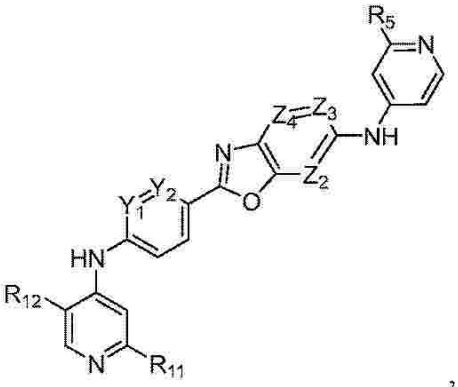
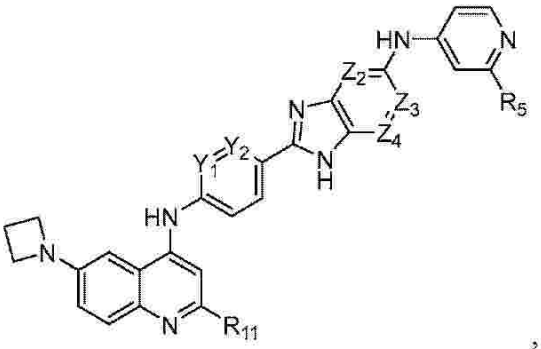
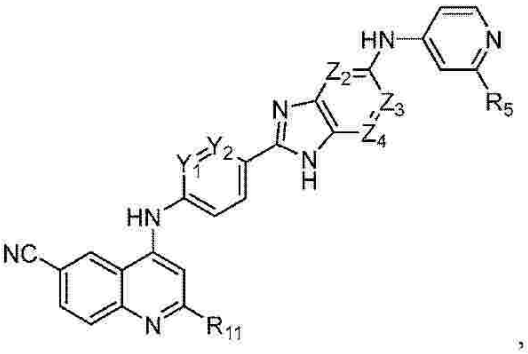
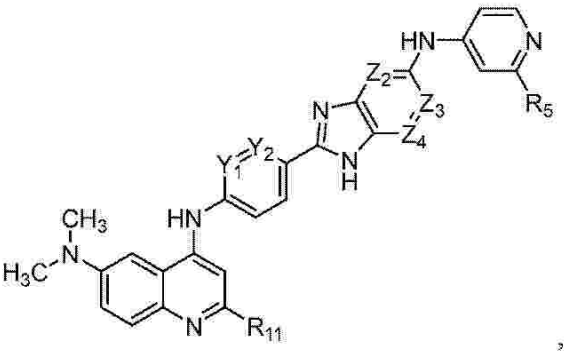


である。

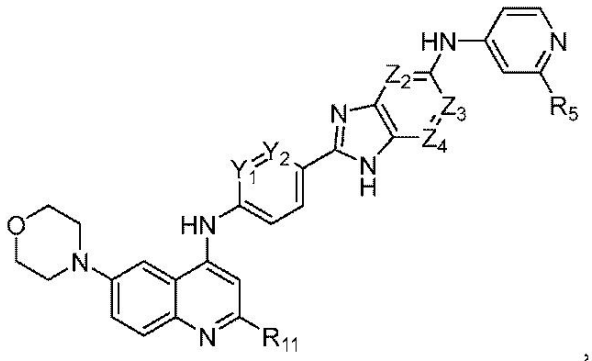
【０１２９】

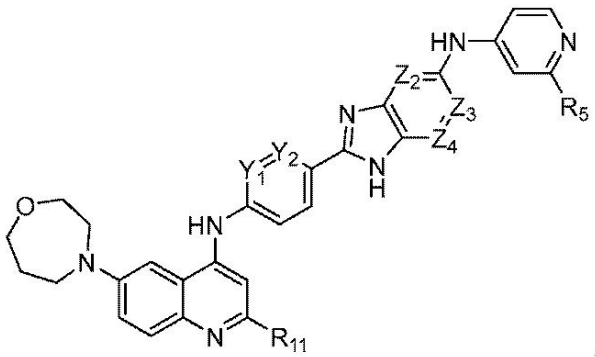
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉｂの化合物は、

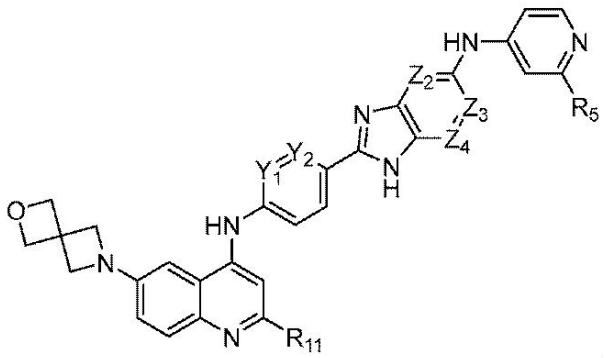
【化１６５】

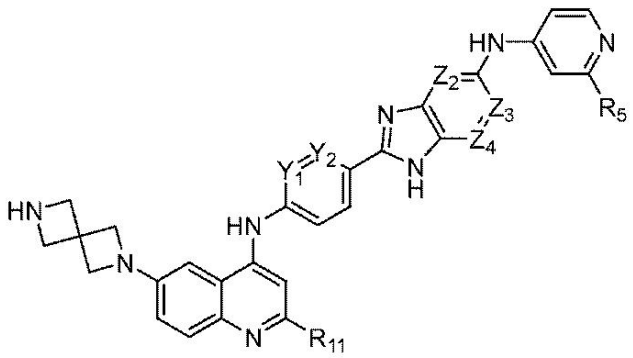

,

,

,

,

,

,

【化１６６】


,

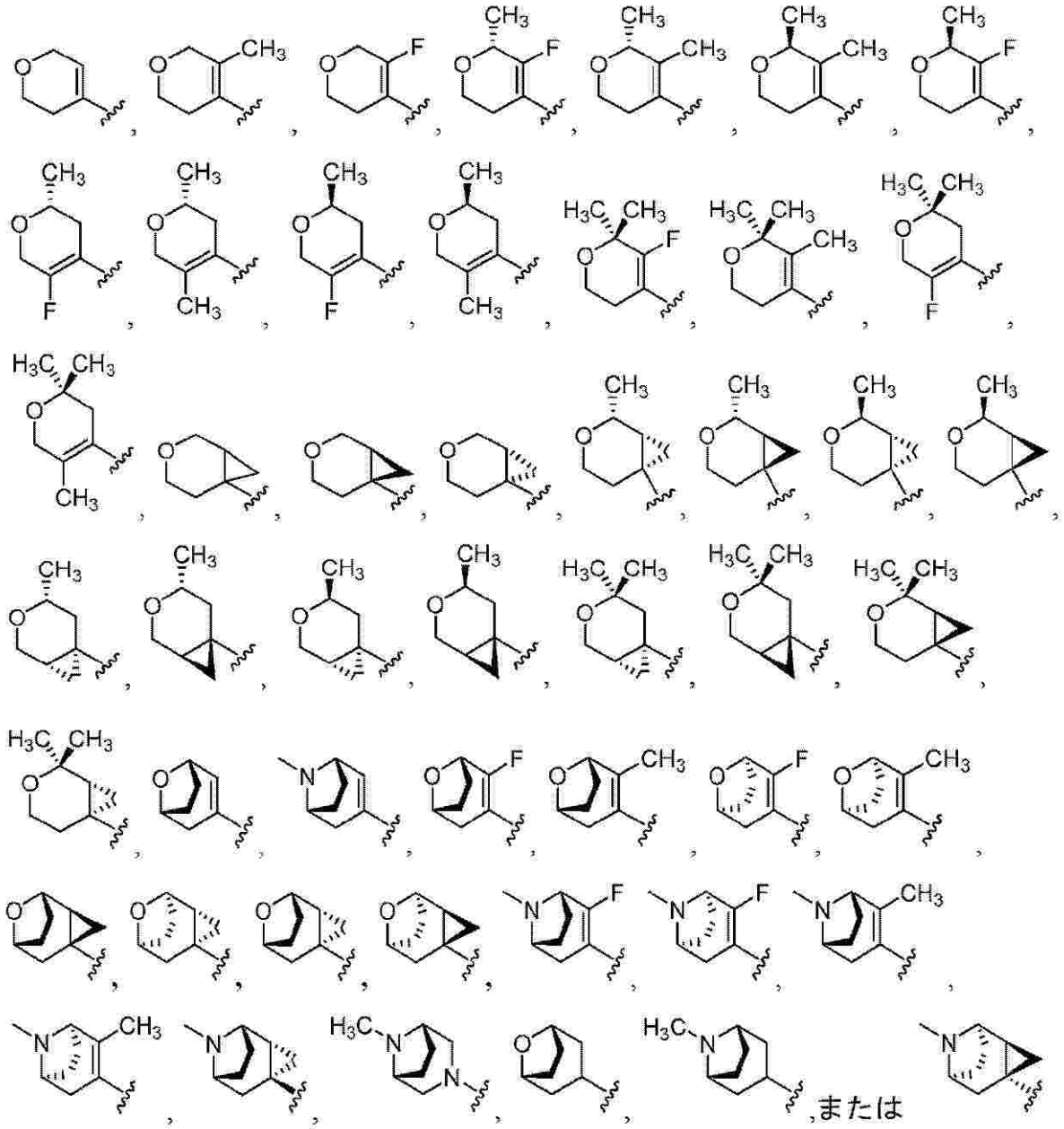

,


,または



の構造を有し、R_{11}およびR_5は、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、R_{12}は、H、ハロゲン、CH_3、

【化１６７】

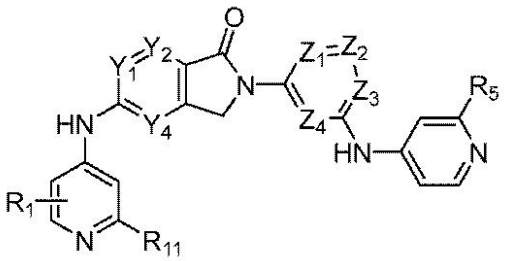


であり、Y_1、Y_2、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。

【０１３０】

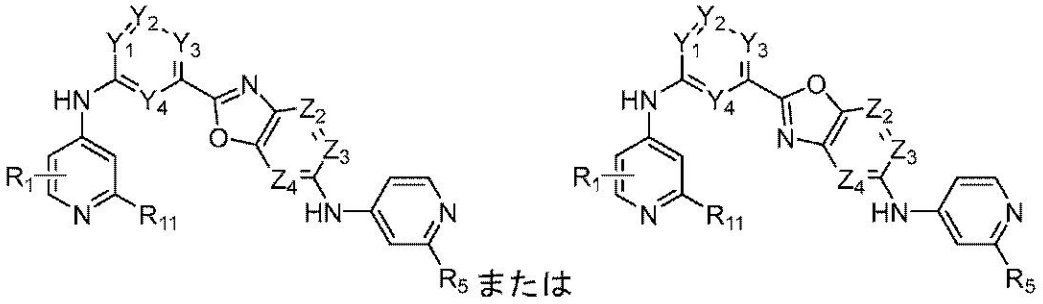
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式IIａの化合物は、

【化１６８】

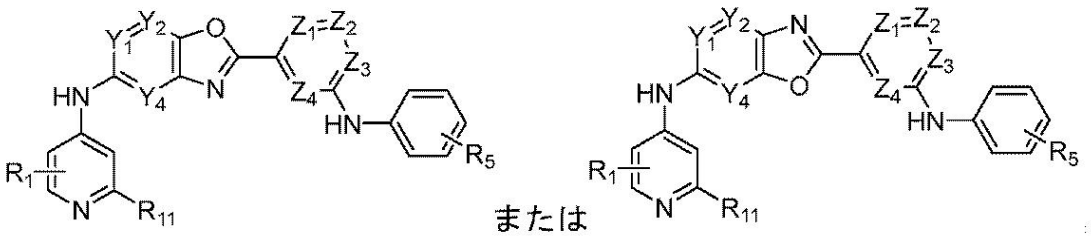


の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。

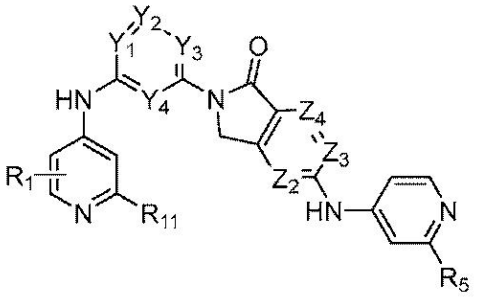
【０１３１】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式IIｂの化合物は、
【化１６９】



の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはＣＨ$_3$であり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。
【０１３２】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式IIｃの化合物は、
【化１７０】

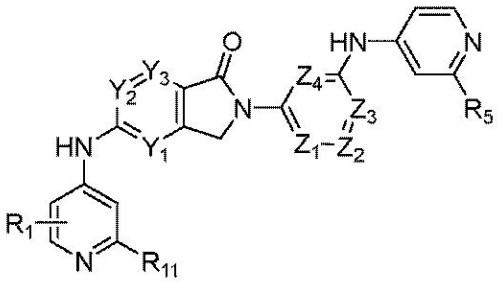


の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはＣＨ$_3$であり、Y_1、Y_2、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。
【０１３３】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式IIIａの化合物は、
【化１７１】



の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはＣＨ$_3$であり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。
【０１３４】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式IVａの化合物は、

【化１７２】

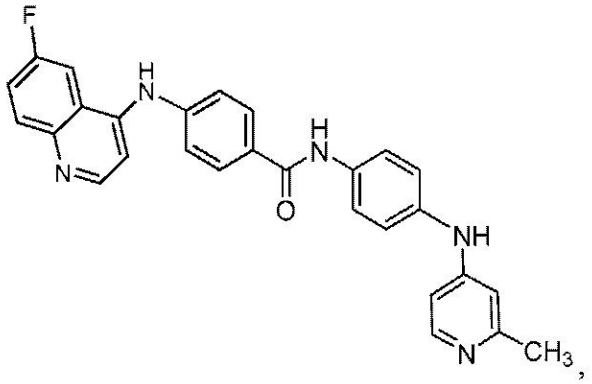


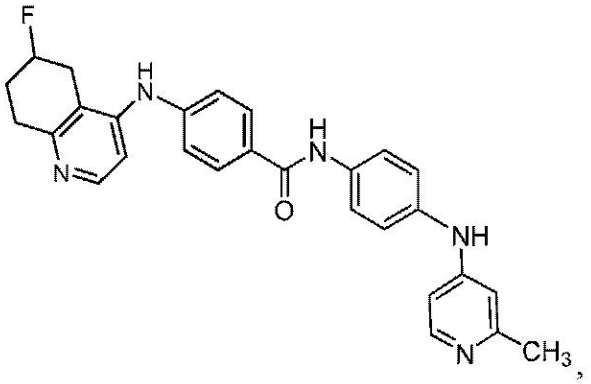
の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはＣＨ３であり、Y_1、Y_2、Y_3、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。

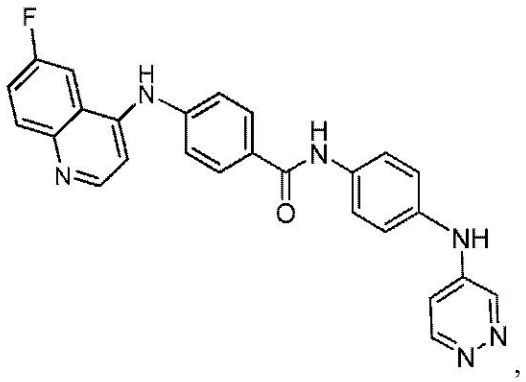
【０１３５】

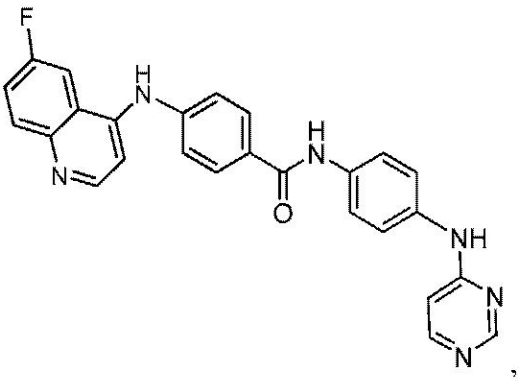
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉａの化合物は、

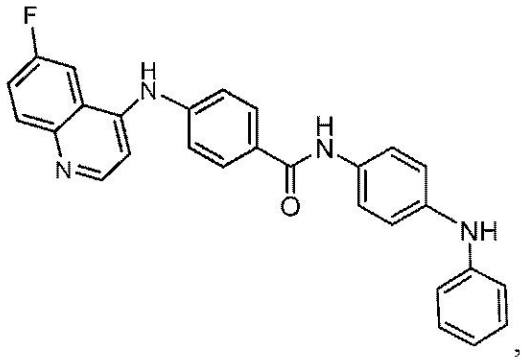
【化１７３】

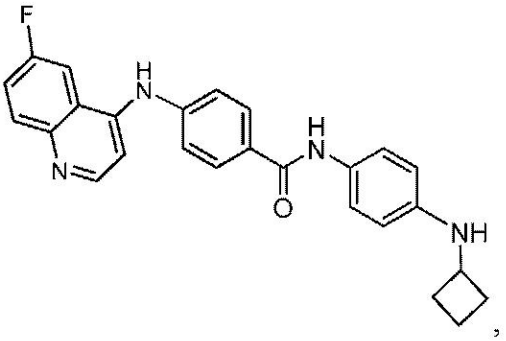




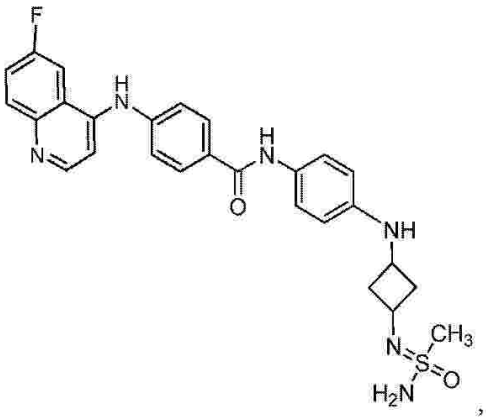
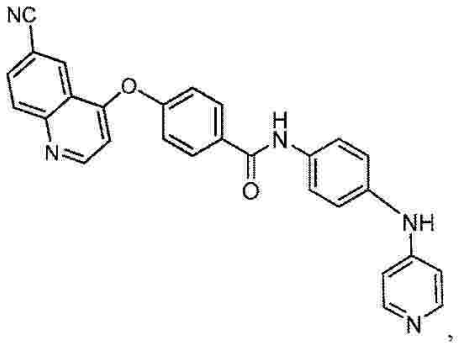
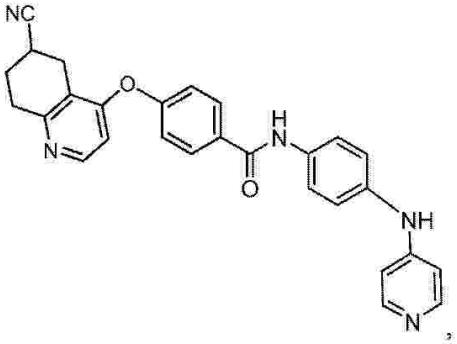
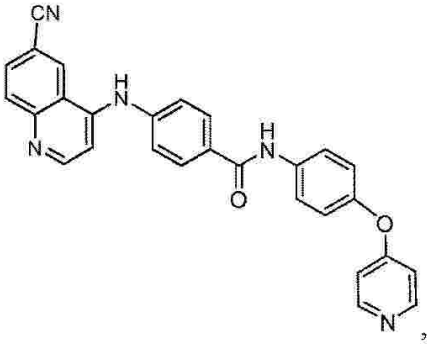
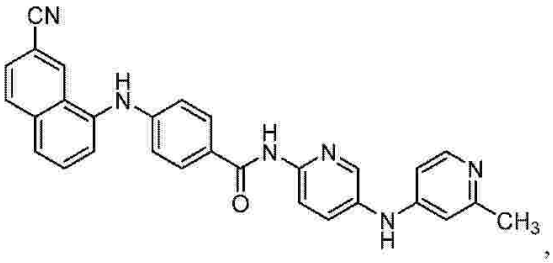
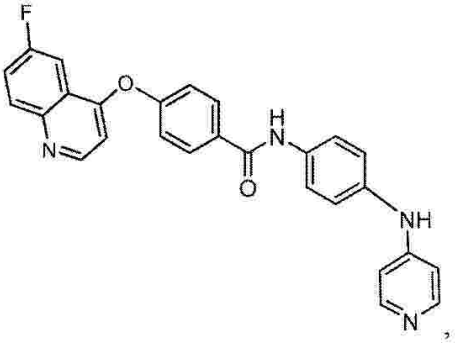
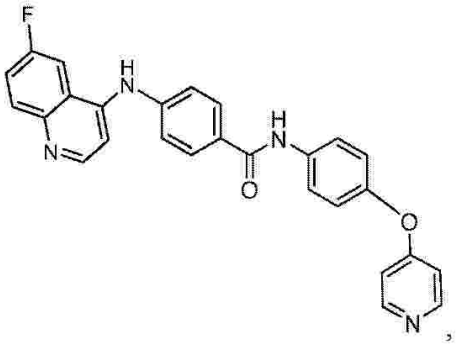
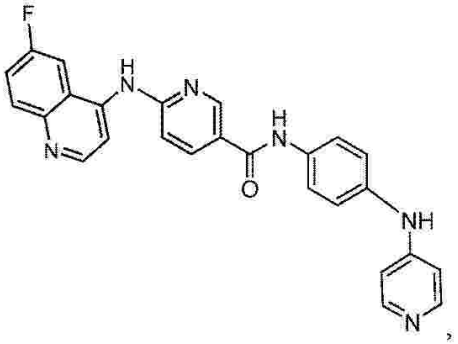




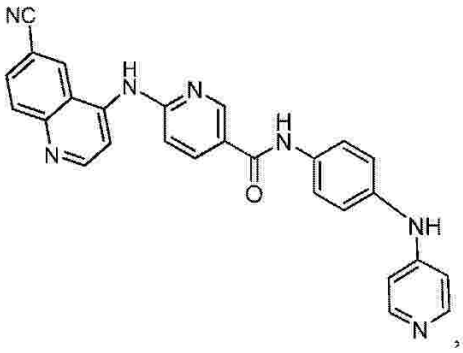
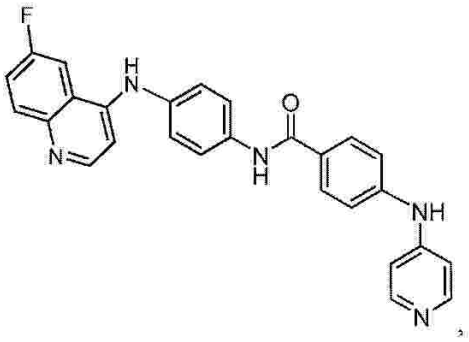
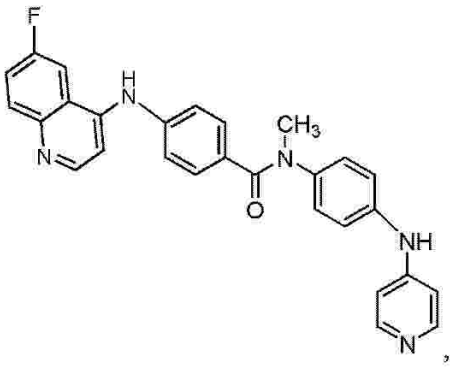
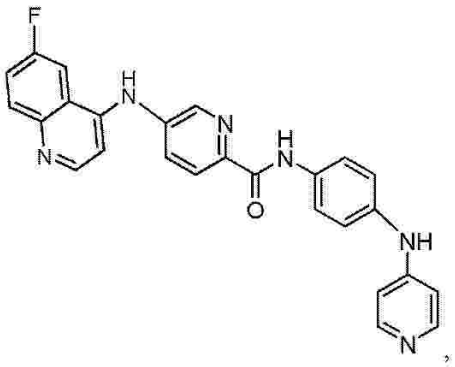
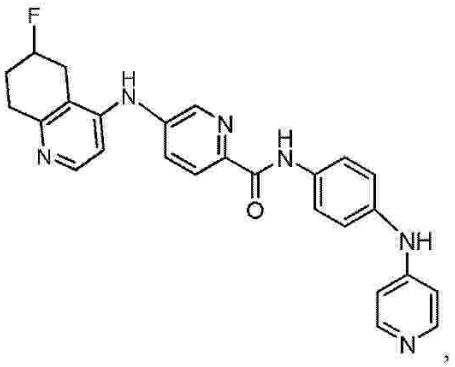
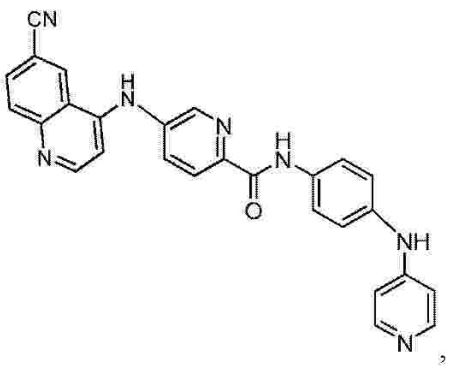
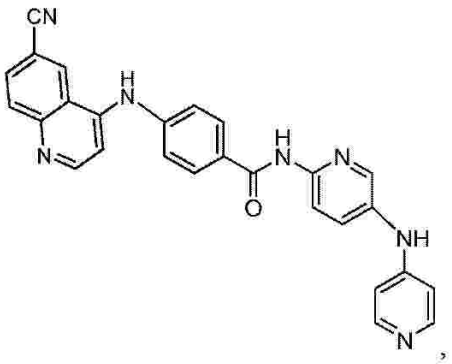
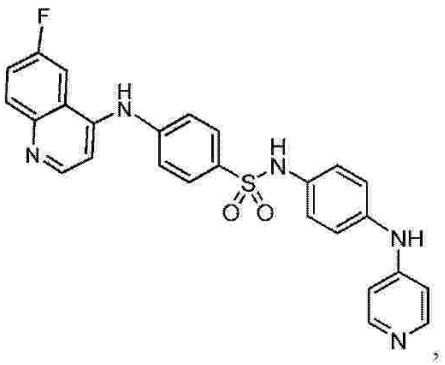




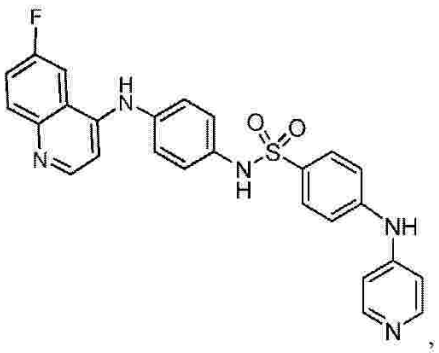
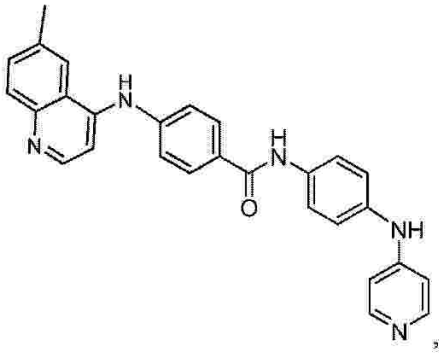
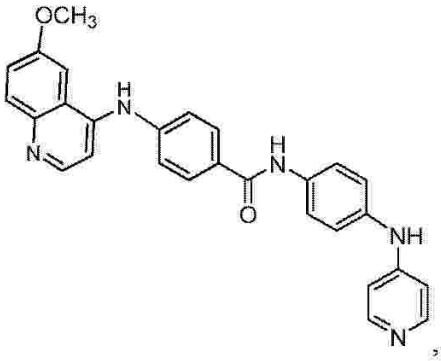
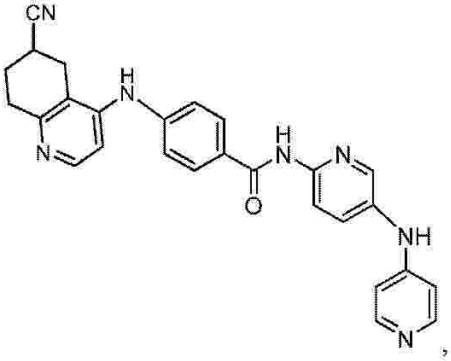
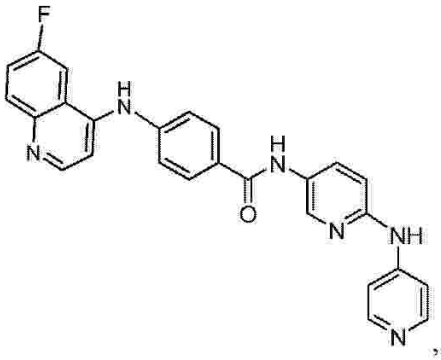
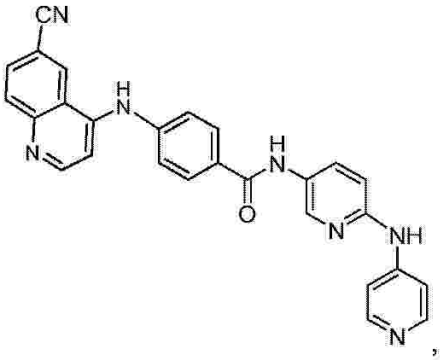
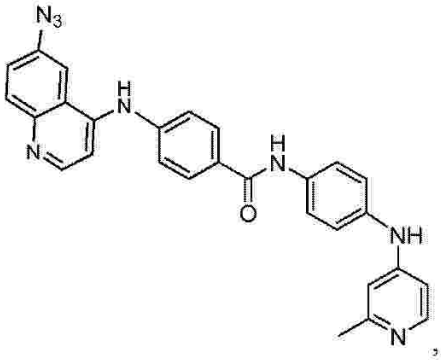
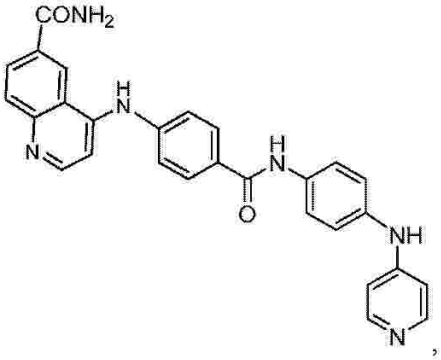
【化１７４】


,

,

,

,

,

,

,

,

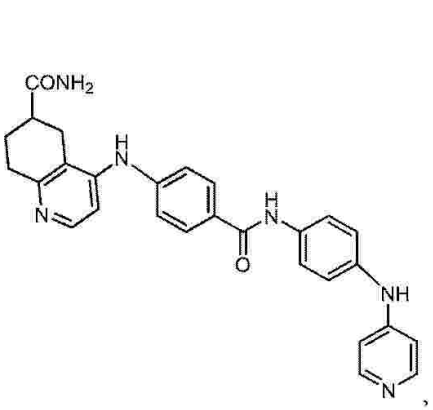
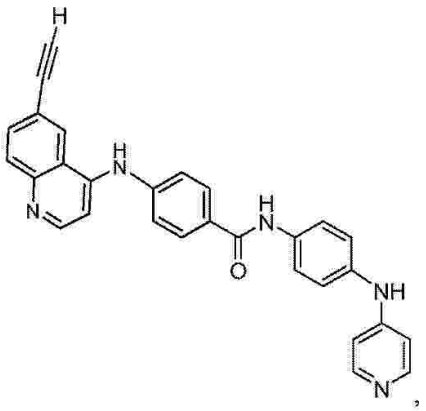
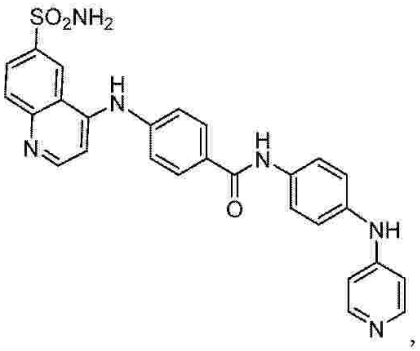
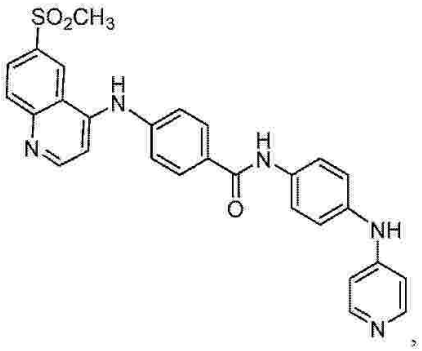
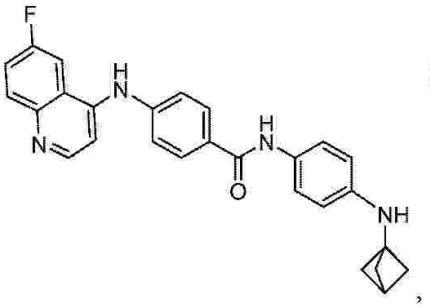
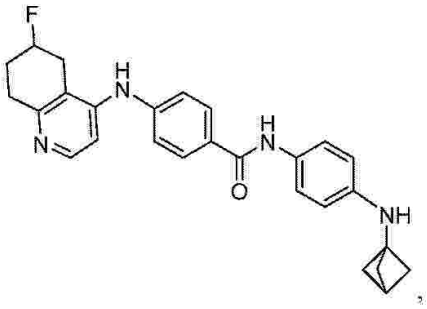
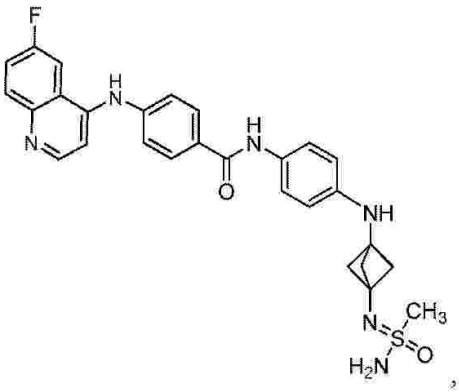
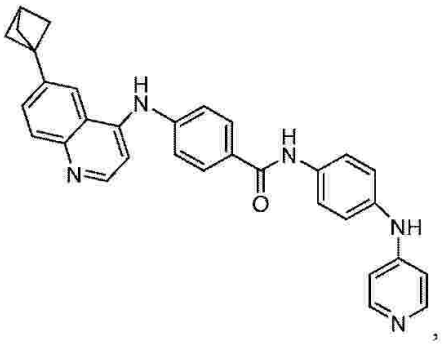
【化１７５】


,

,

,

,

,

,

,

,

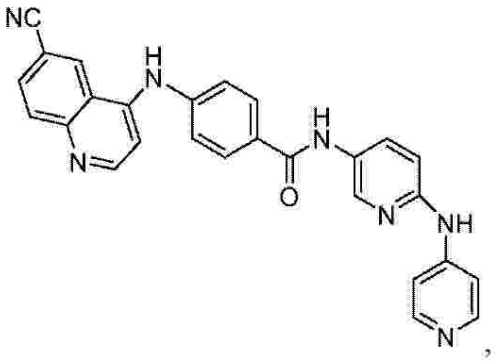
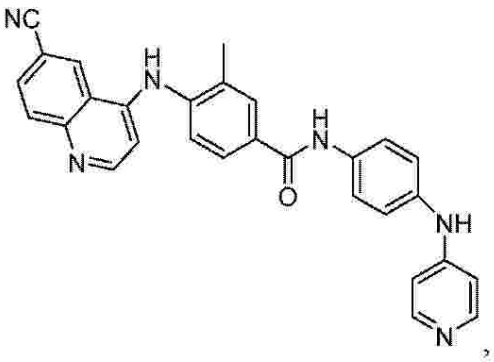
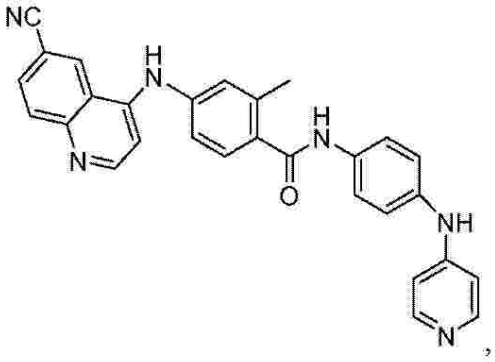
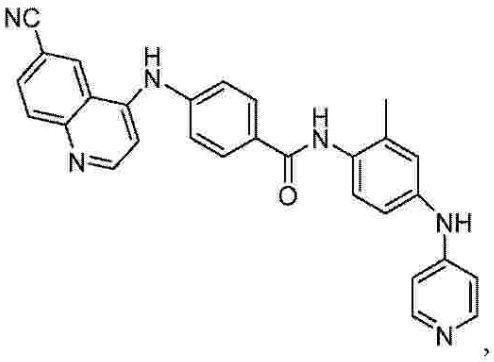
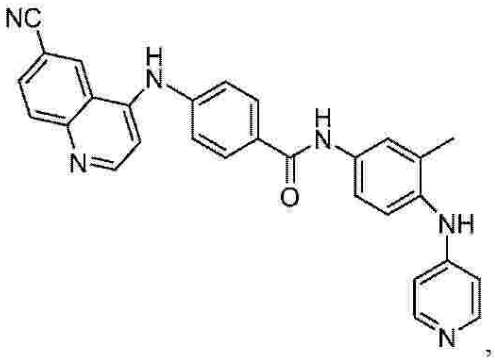
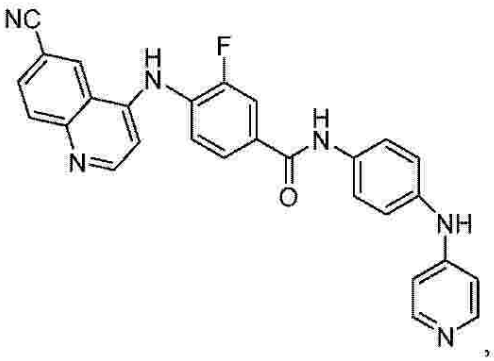
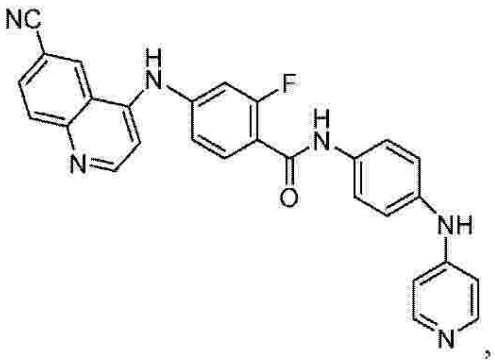
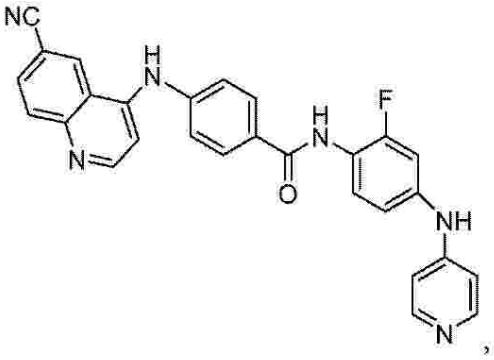
【化１７６】


,

,

,

,

,

,

,

,

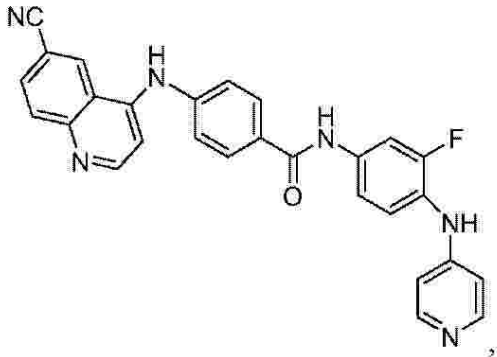
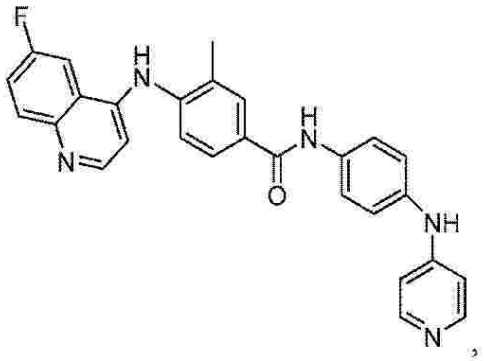
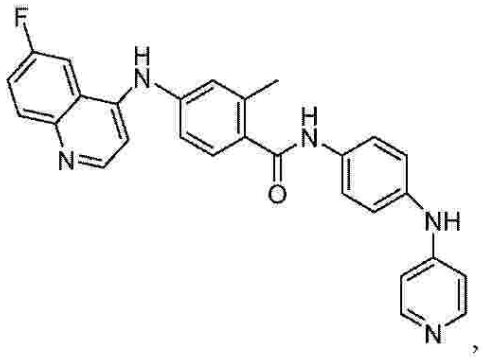
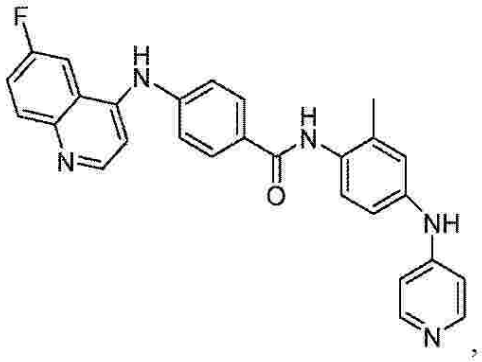
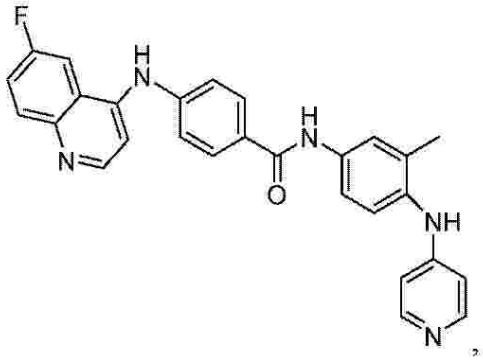
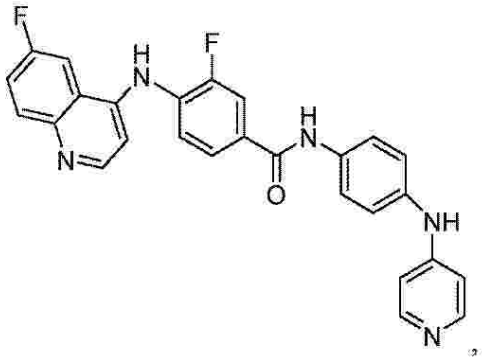
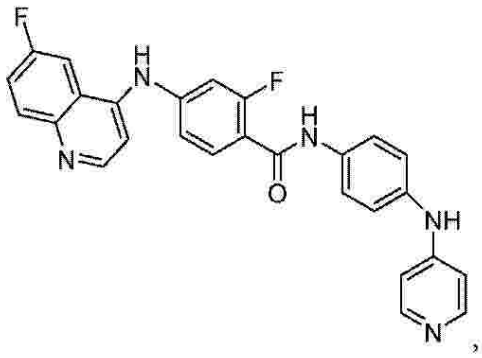
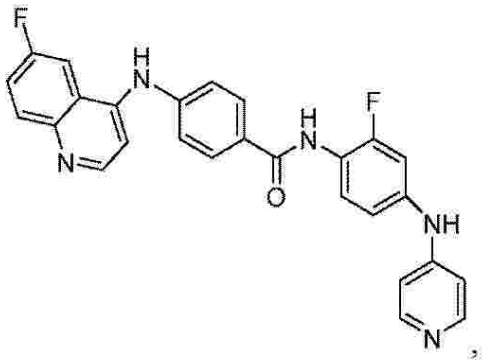
【化１７７】


,

,

,

,

,

,

,

,

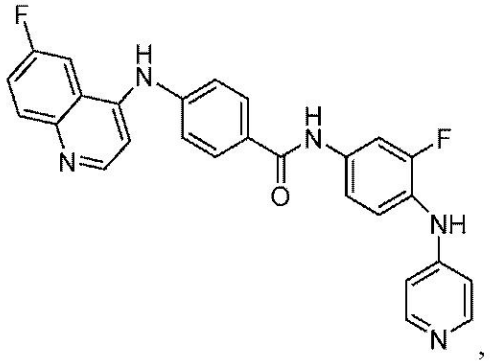
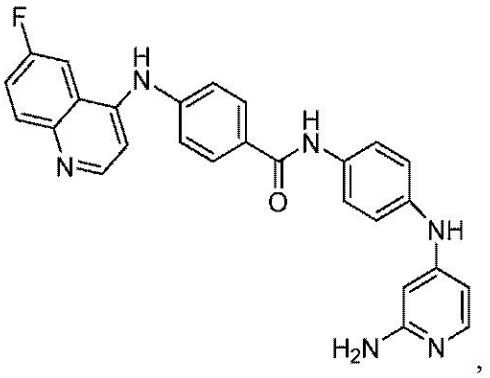
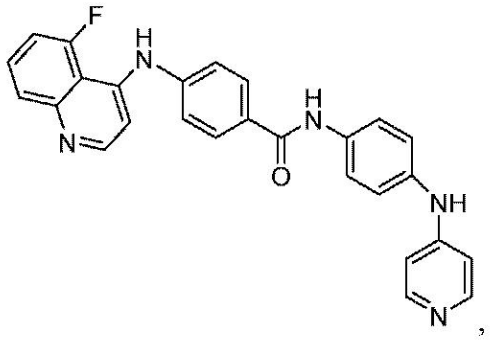
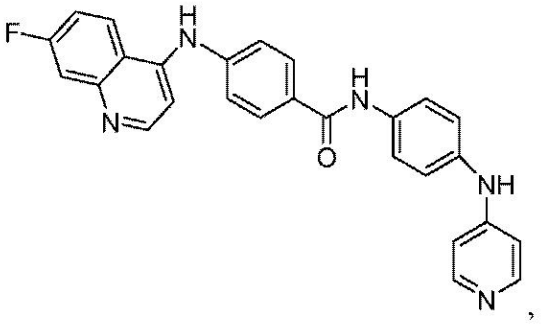
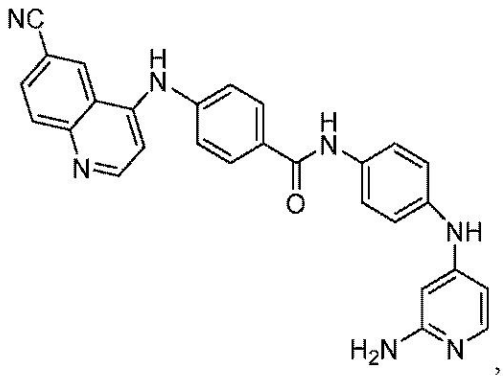
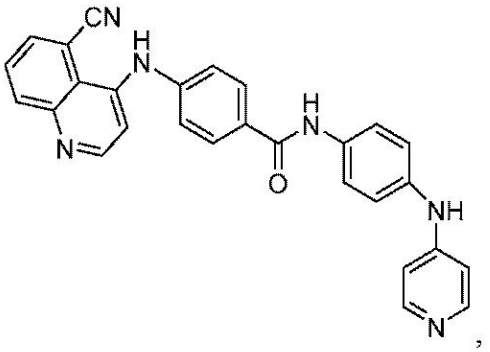
【化１７８】


,

,

,

,

,

,

,

,

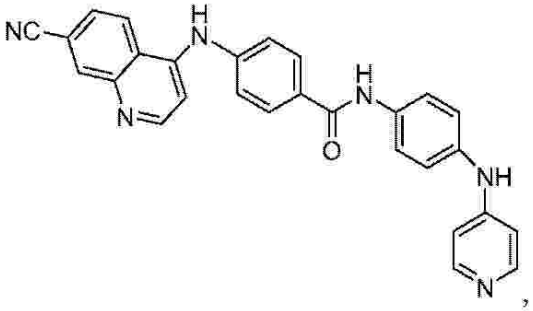
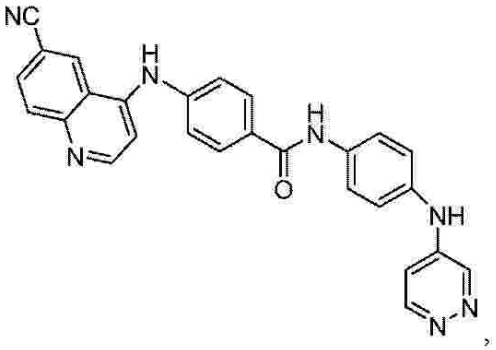
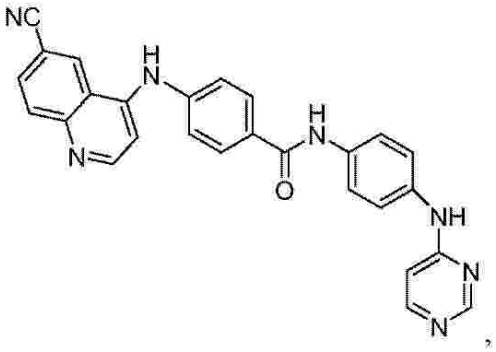
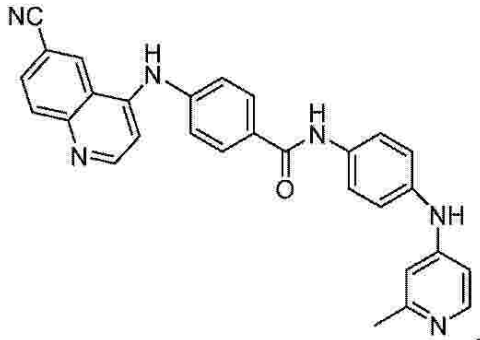
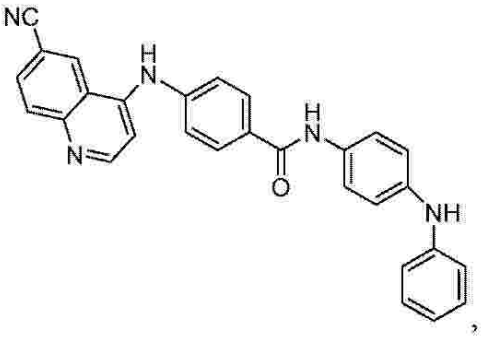
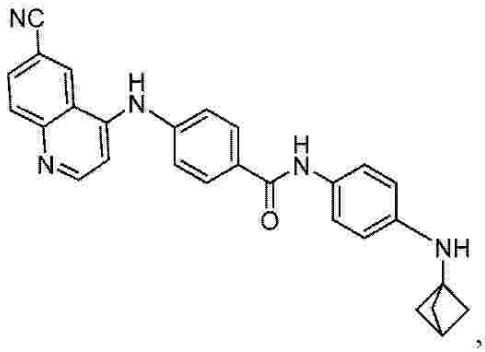
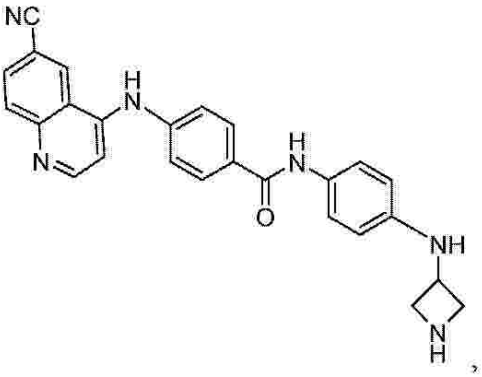
【化１７９】


,

,

,

,

,

,

,

,

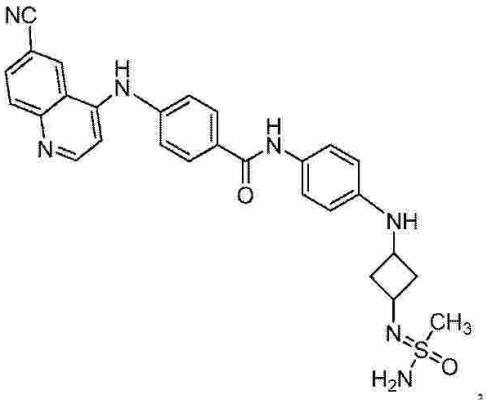
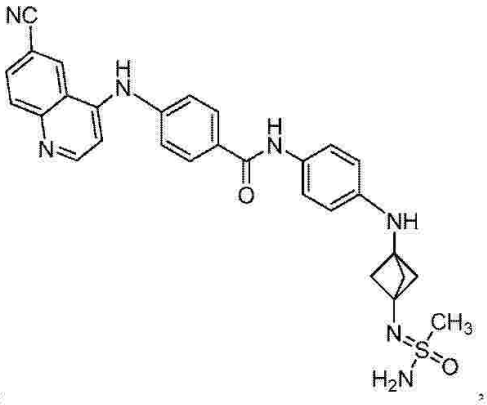
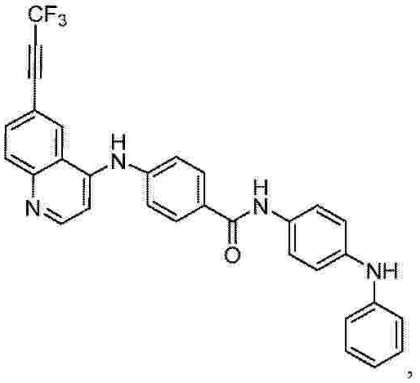
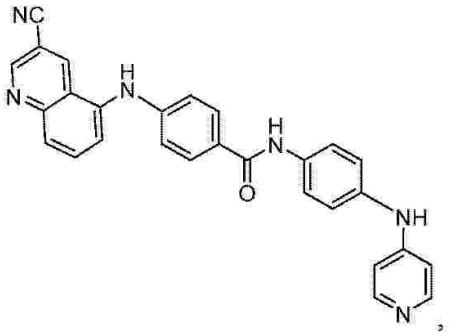
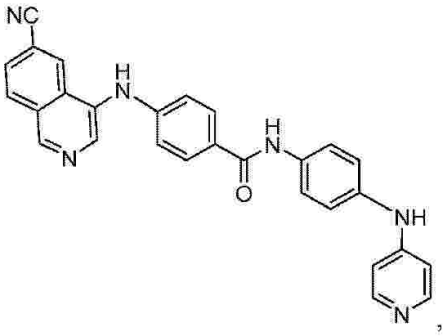
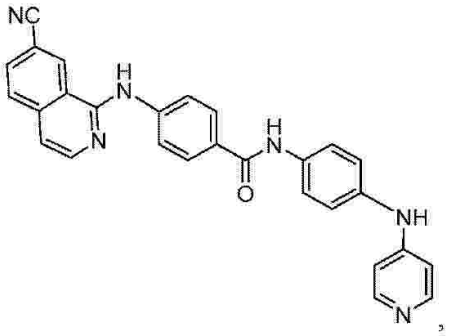
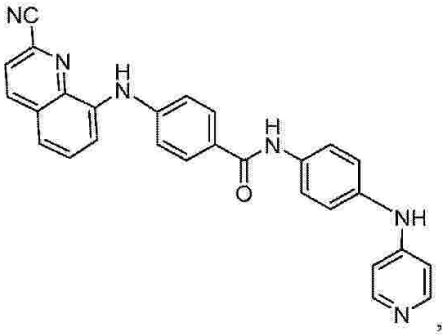
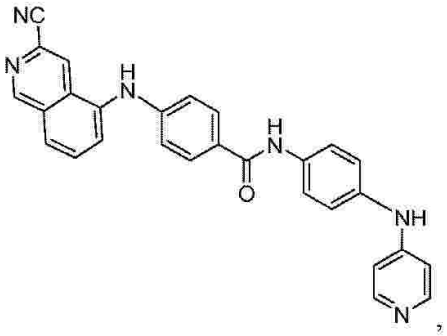
【化１８０】


,

,

,

,

,

,

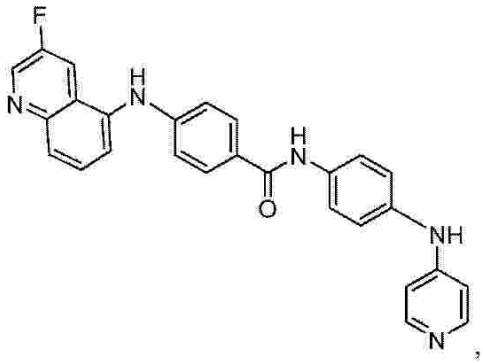
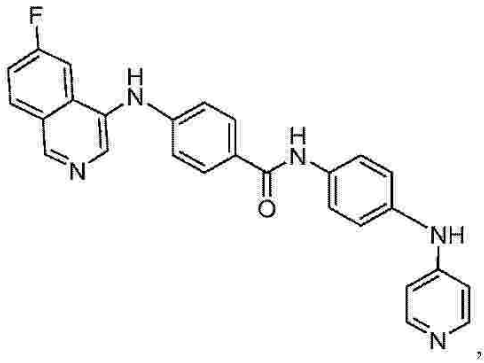
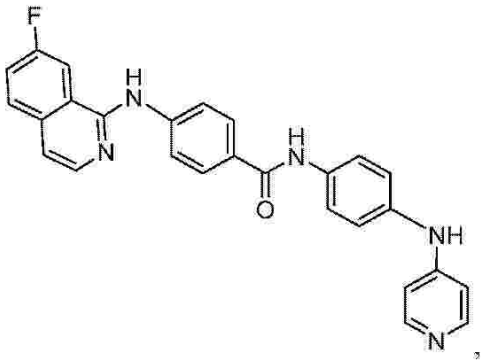
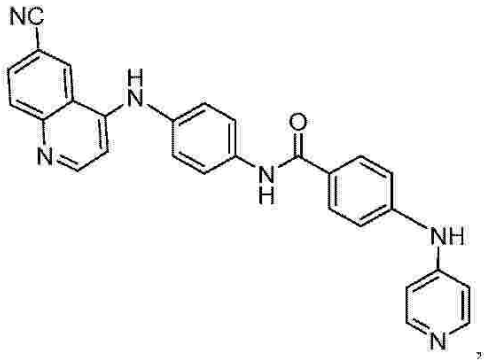
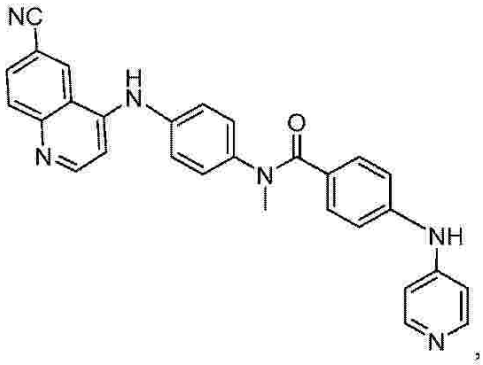
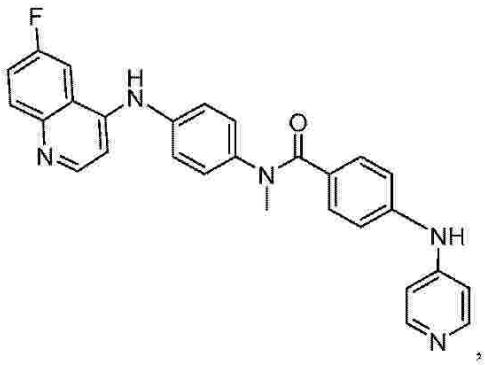
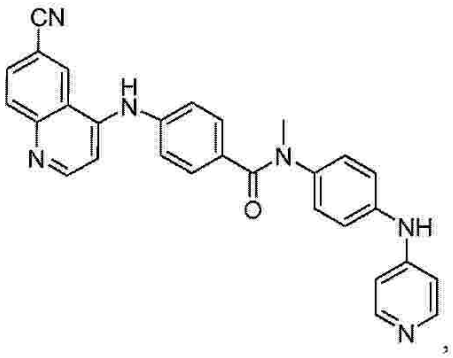
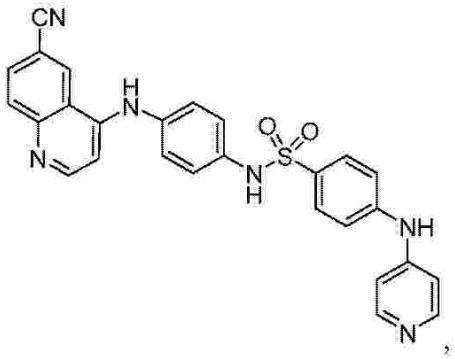
【化１８１】


,

,

,

,

,

,

,

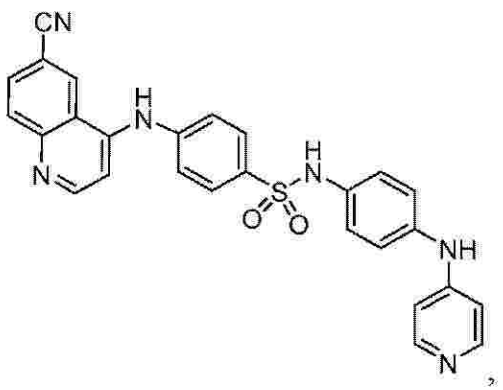
【化１８２】

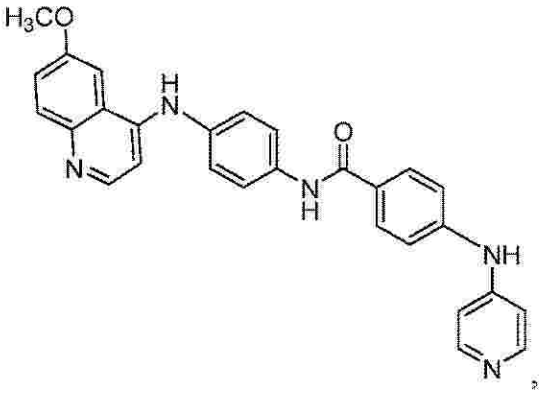

,

,

,

,

,

,

,

,

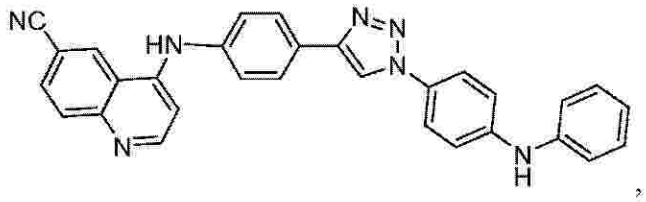
【化１８３】

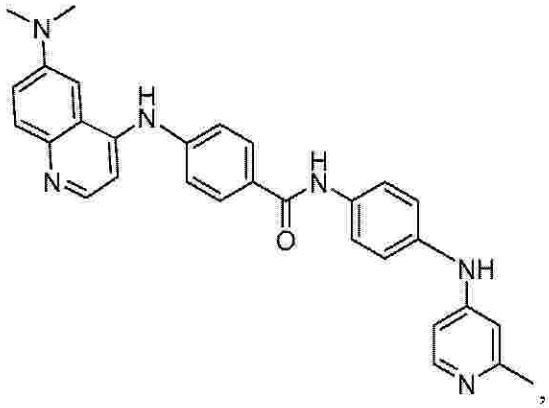

,

,

,

,

,

,

,

,

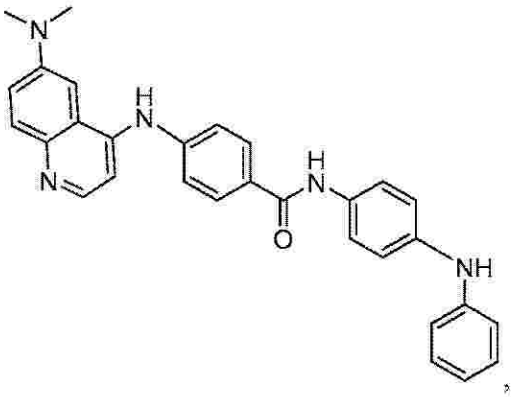
【化１８４】

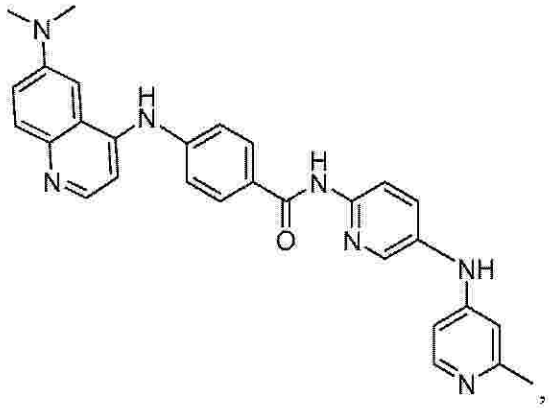


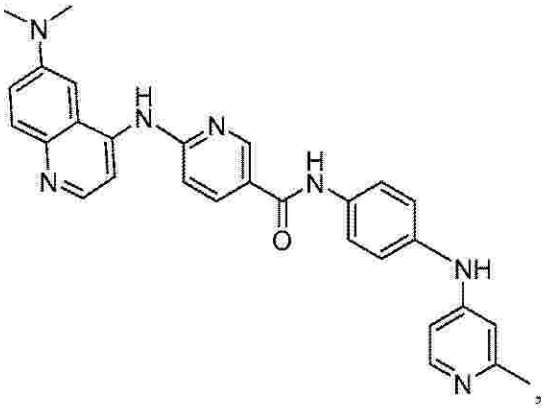




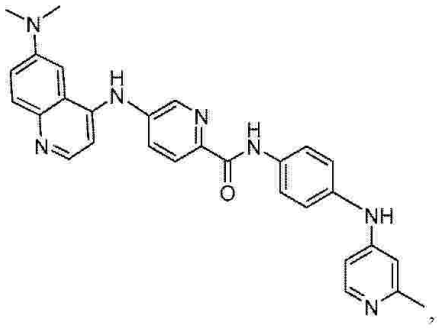
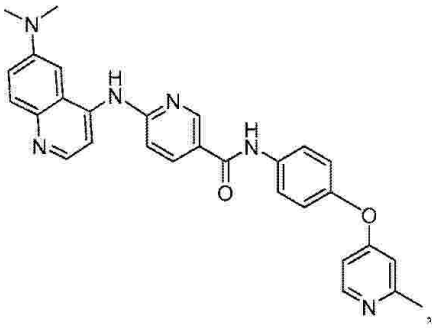
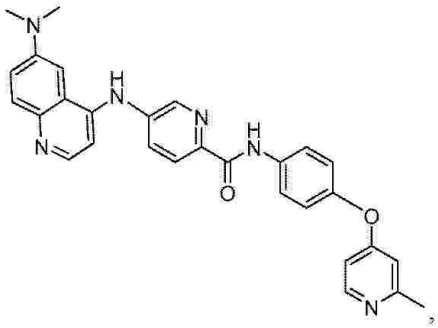
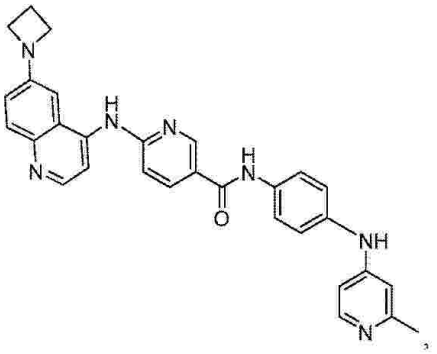
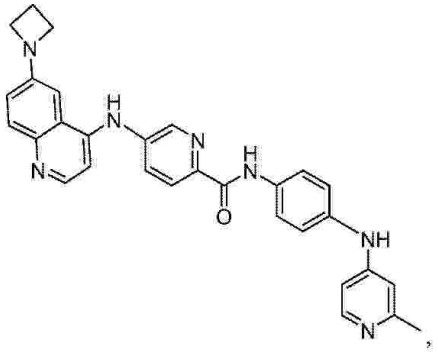
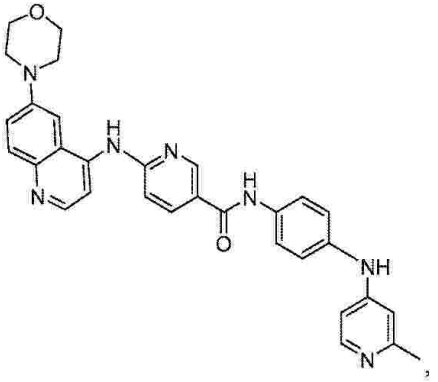
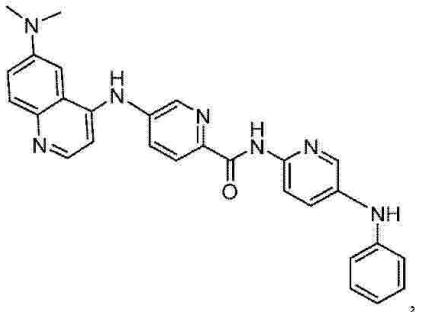
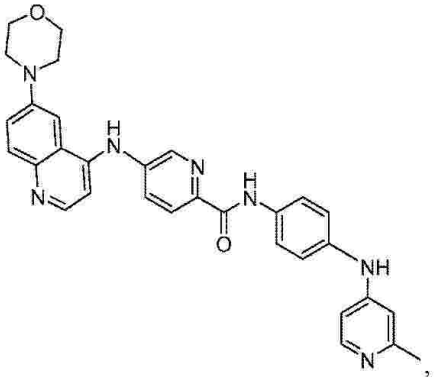




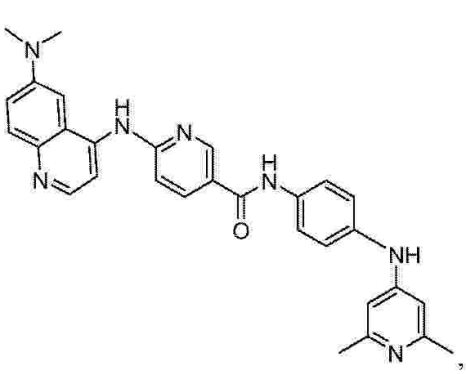
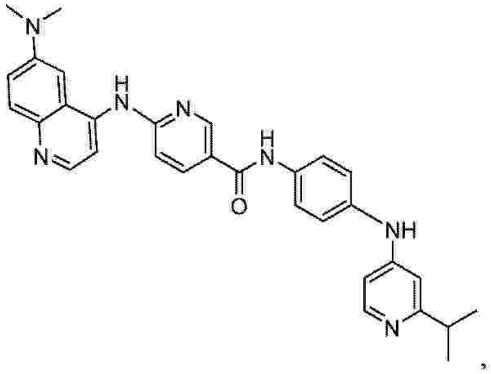
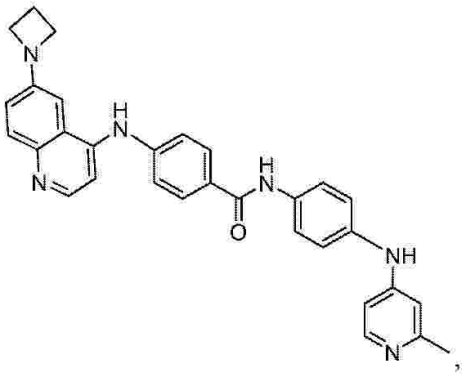
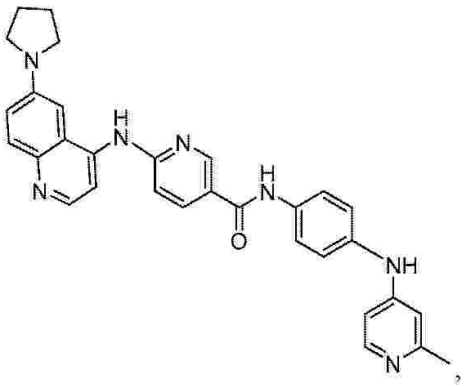
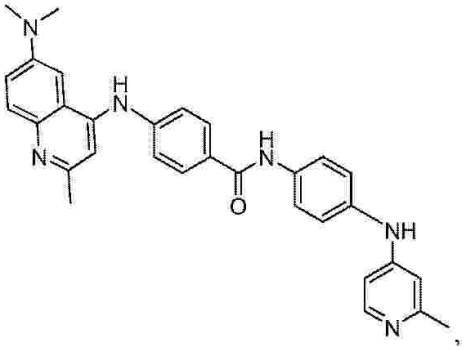
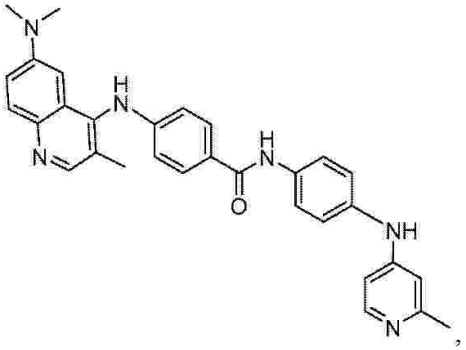
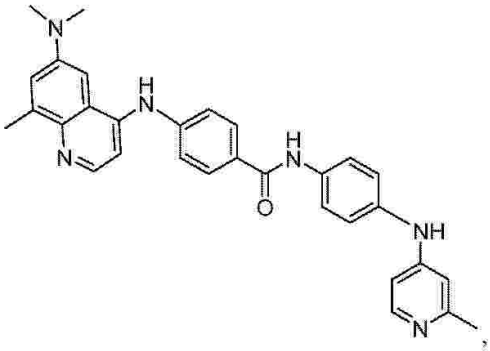
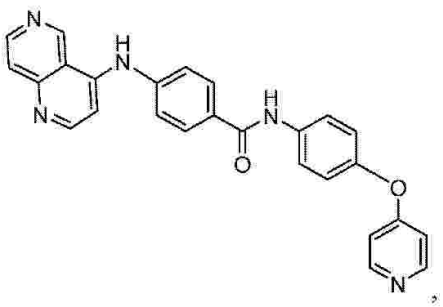




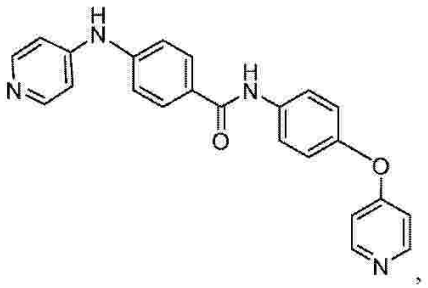
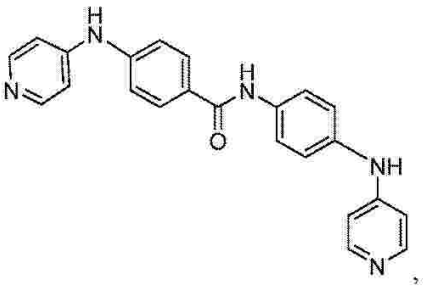
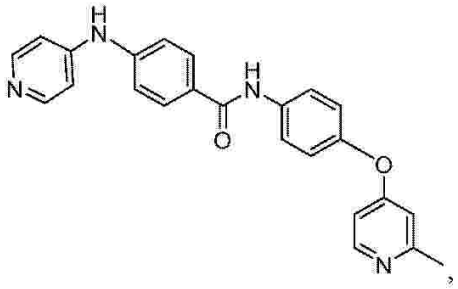
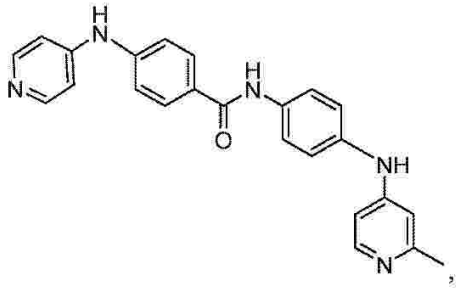
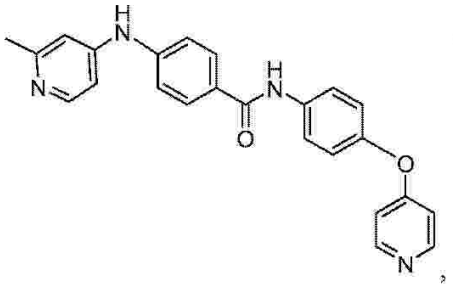
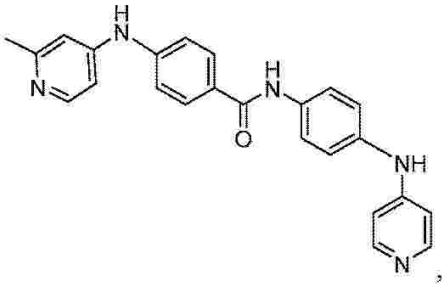
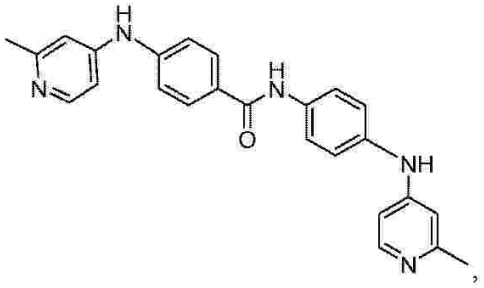
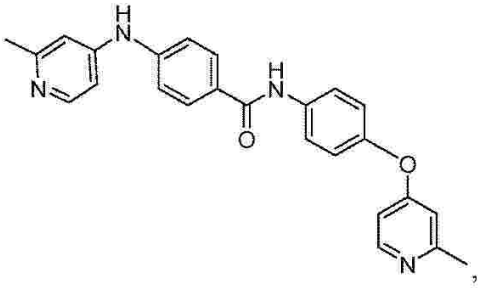
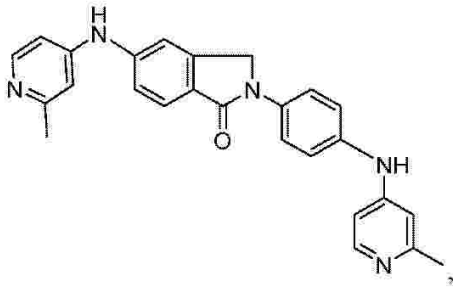
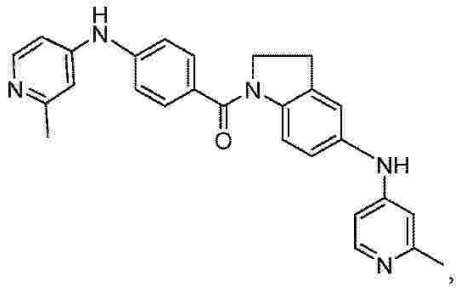
【化１８５】


,

,

,

,

,

,

,

,

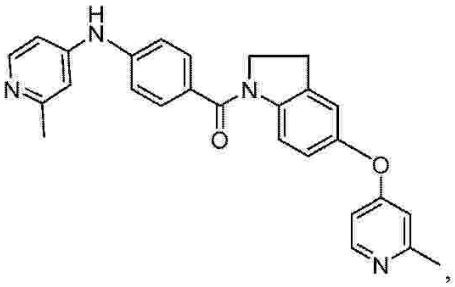
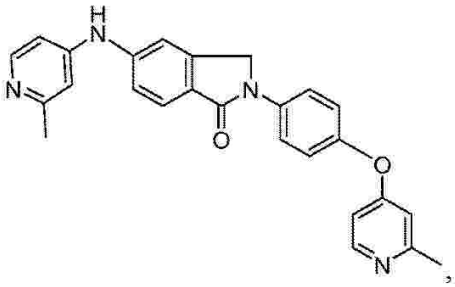
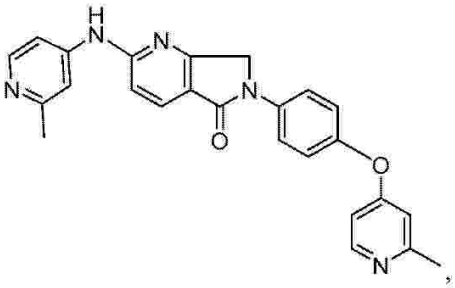
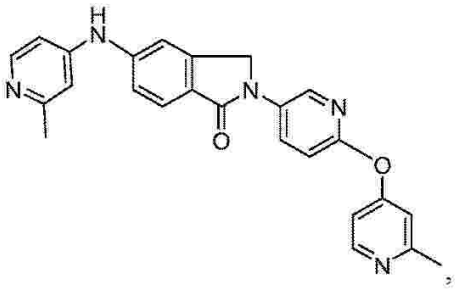
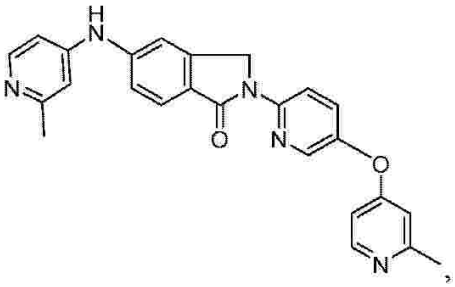
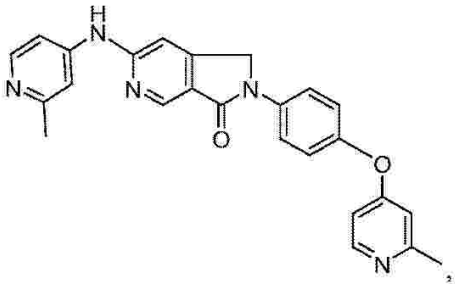
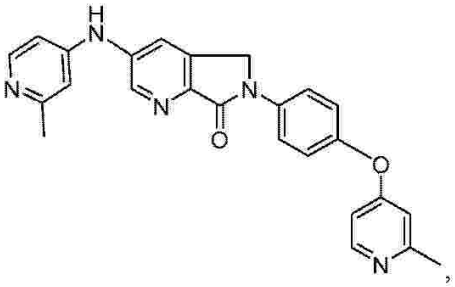
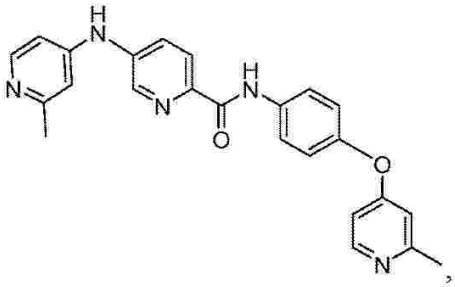
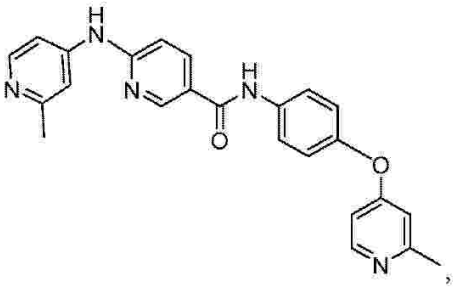
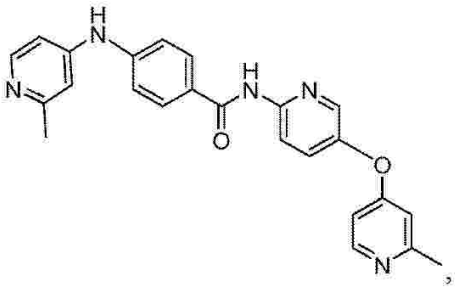
【化１８６】


,

,

,

,

,

,

,

,

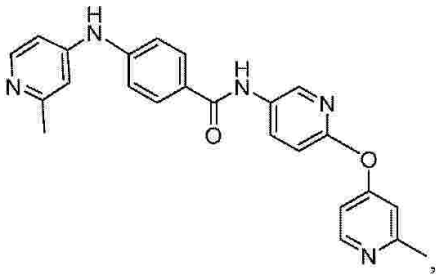
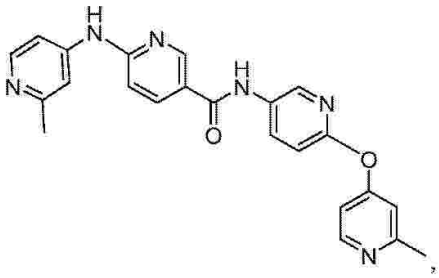
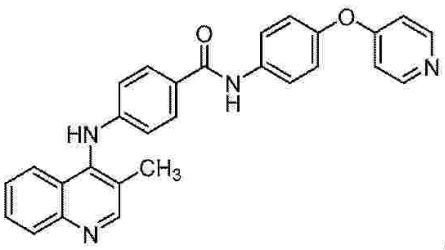
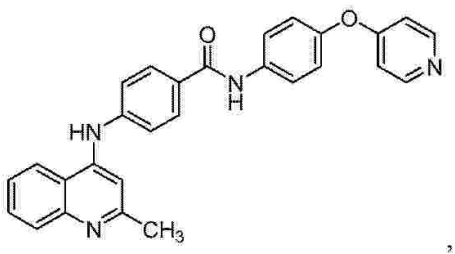
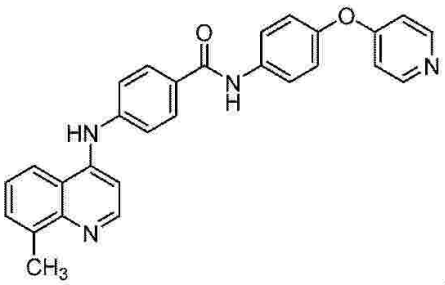
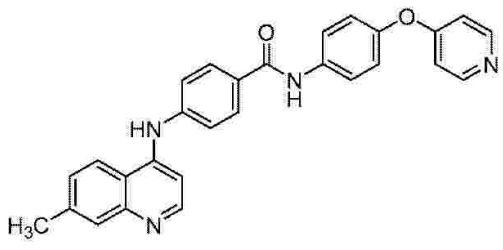
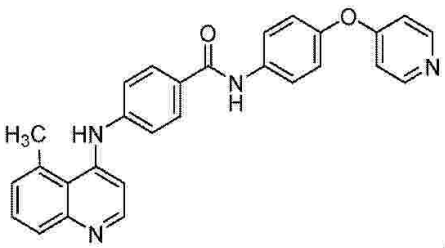
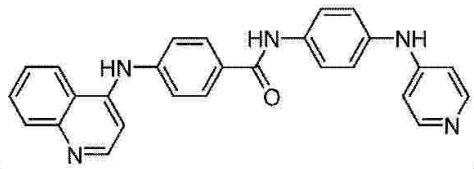
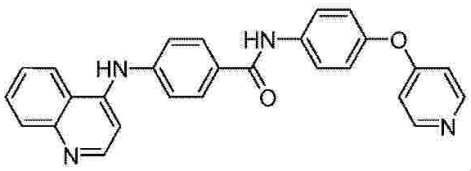
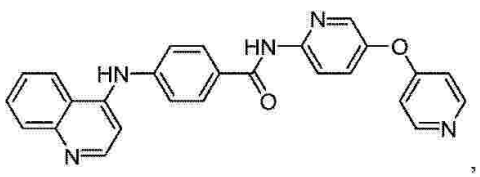
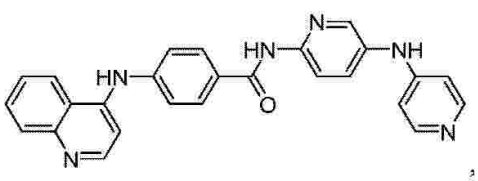
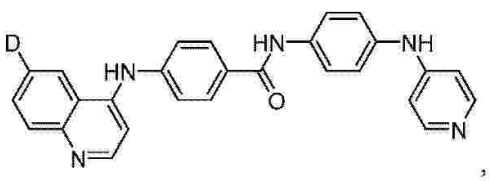
【化１８７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１８８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

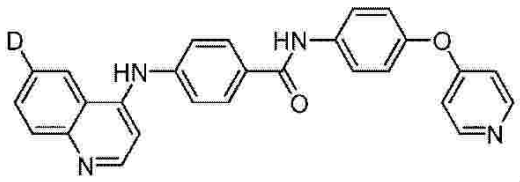
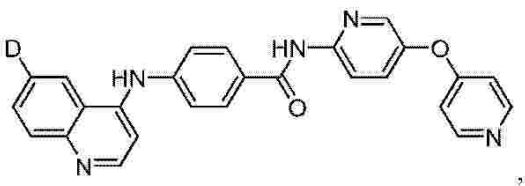
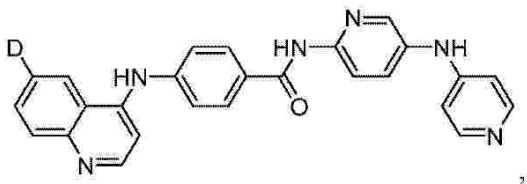
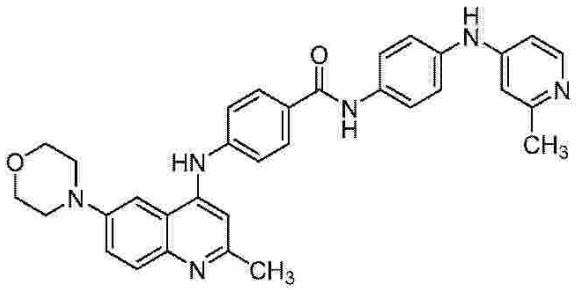
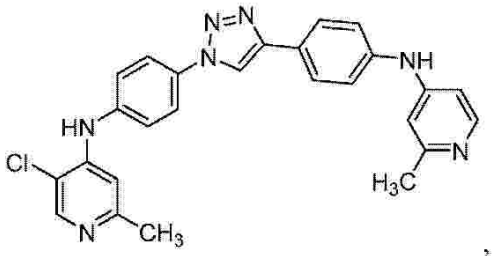
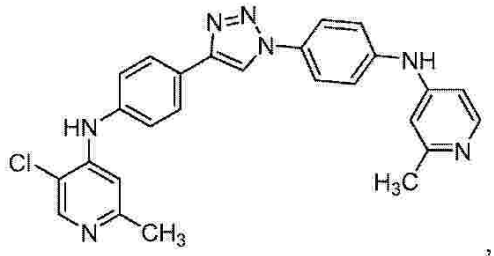
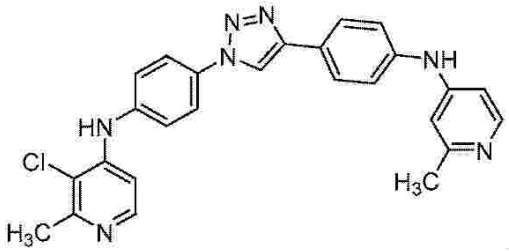
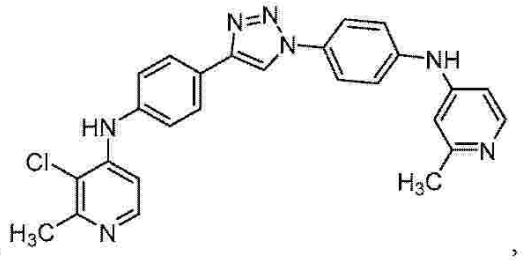
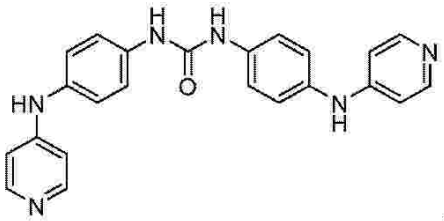
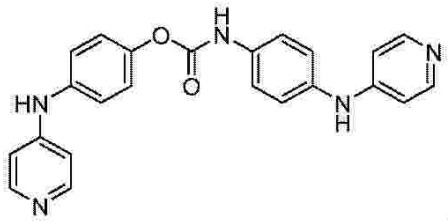
【化１８９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１９０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

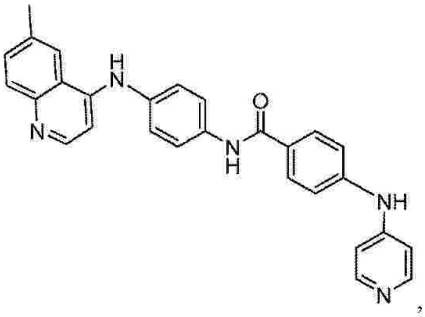
20

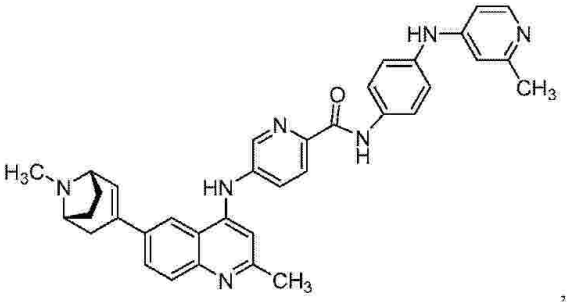
30

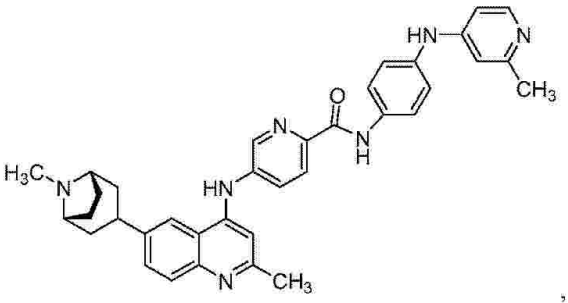
40

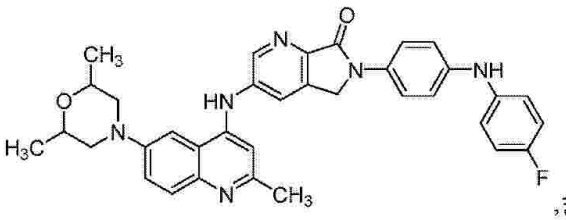
50

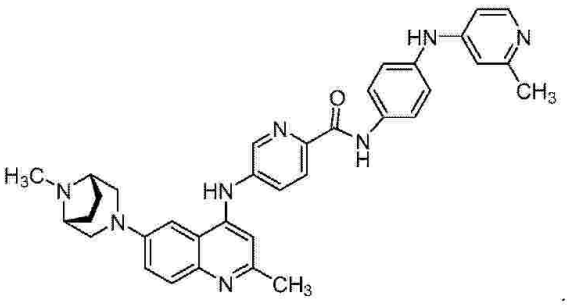
【化１９１】


,


,


,


,または

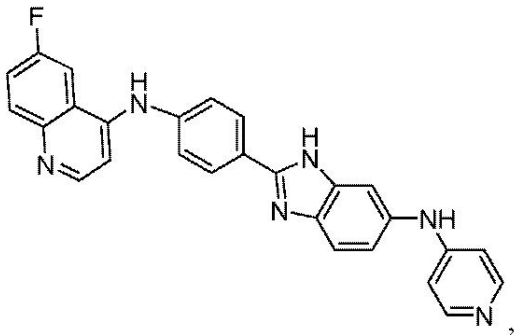
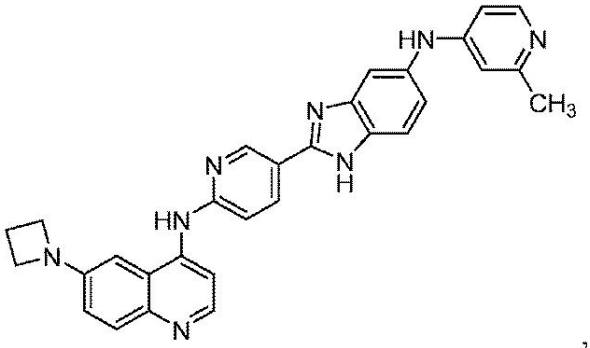
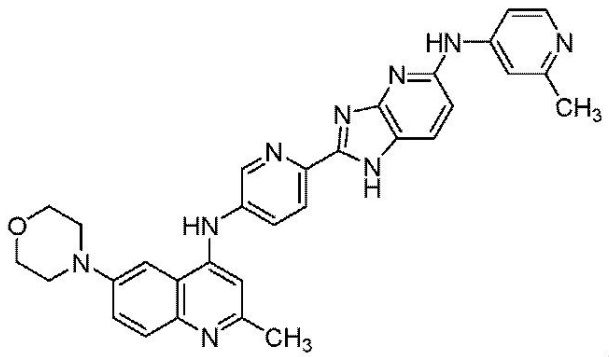
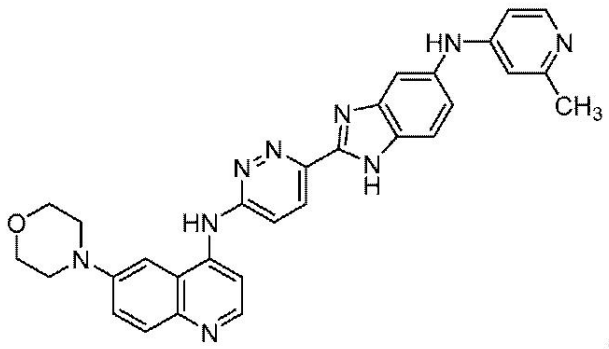
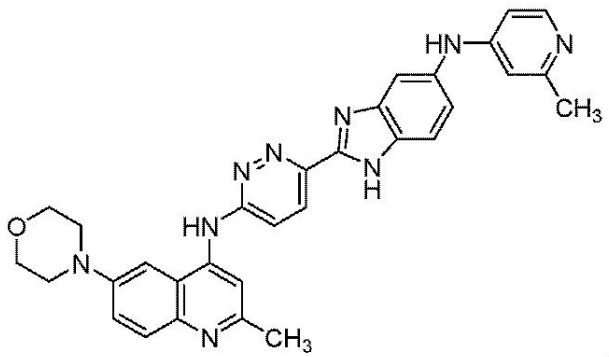

.

である。

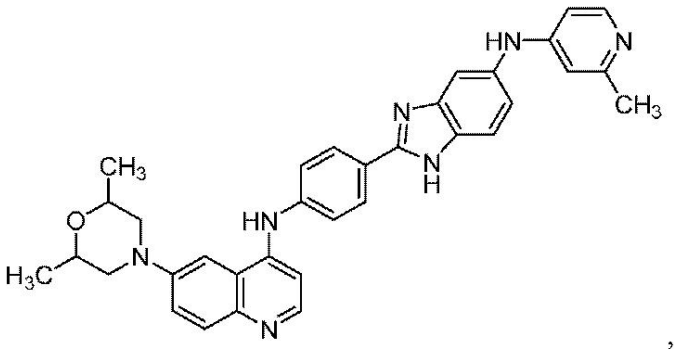
【０１３６】

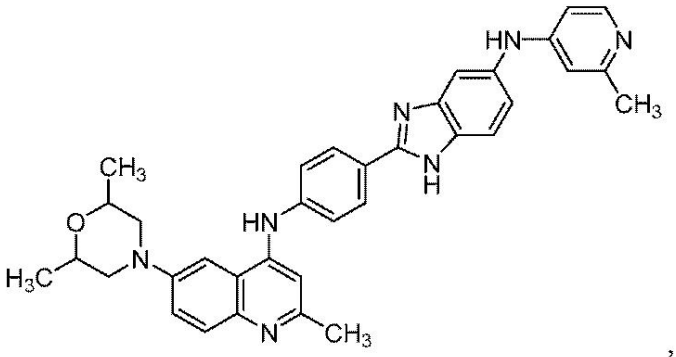
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉｂの化合物は、

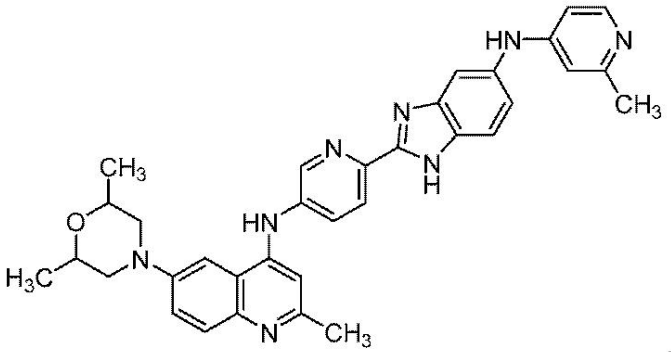
【化１９２】

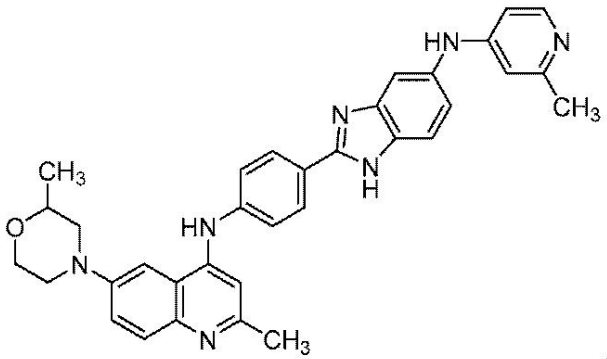

,

,

,

,

,

【化１９３】

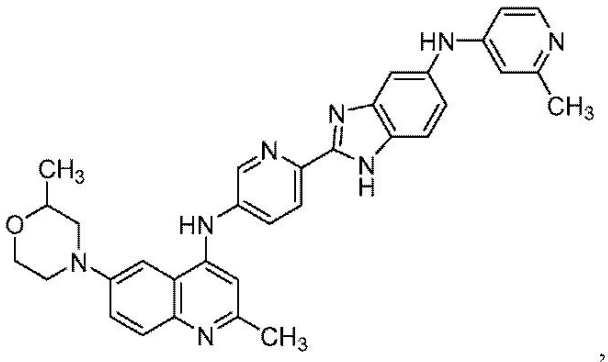

,

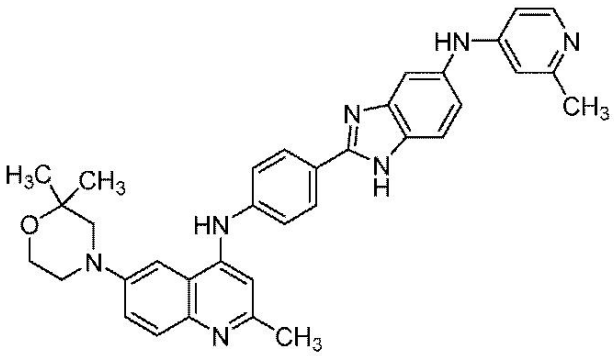

,

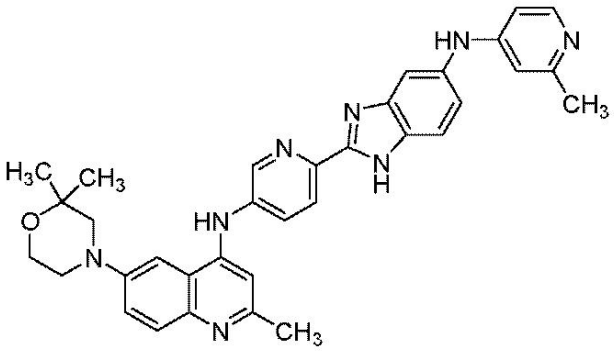

,

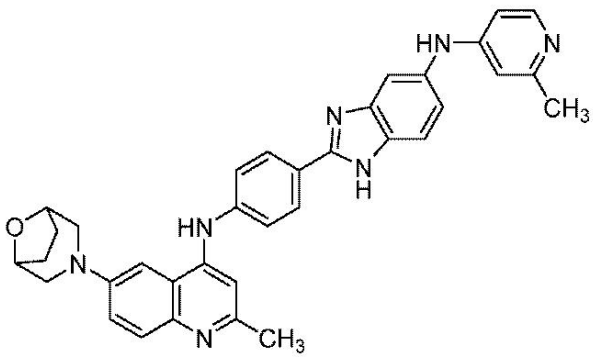

,

【化１９４】

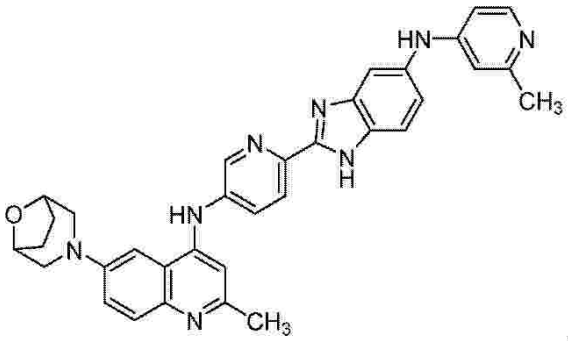
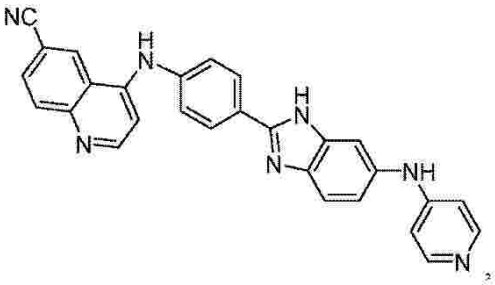
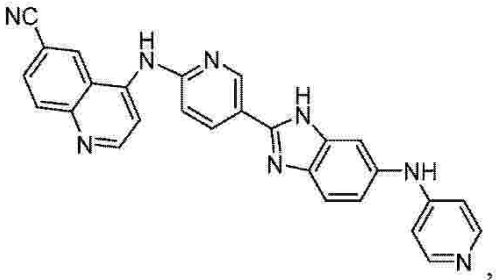
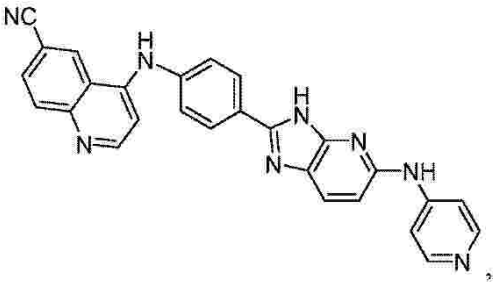
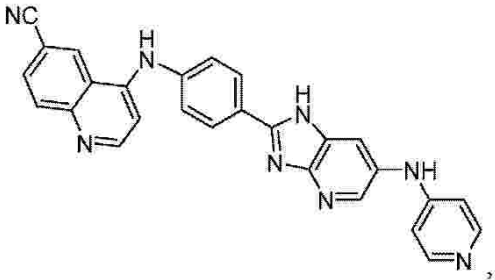
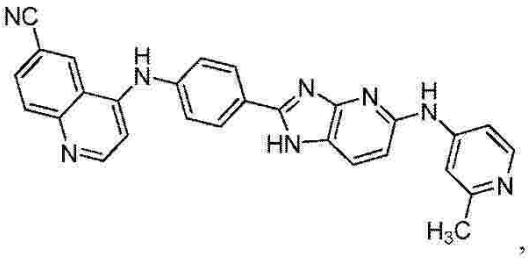
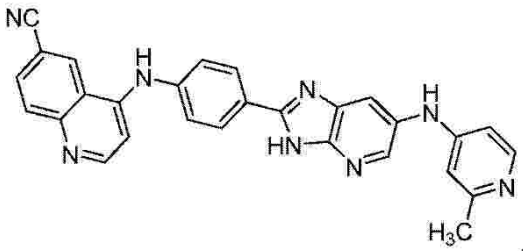
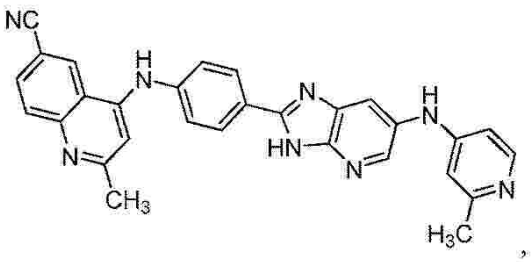
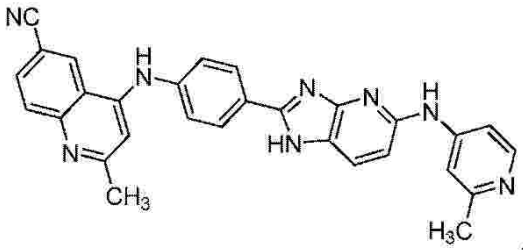
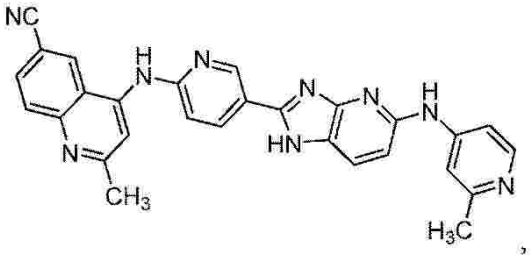

,


,


,


,

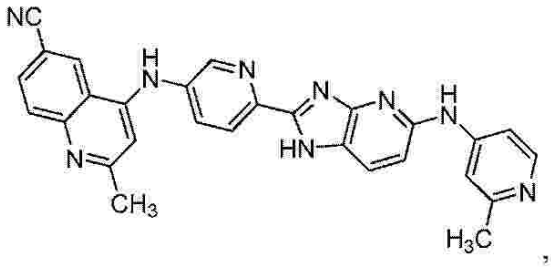
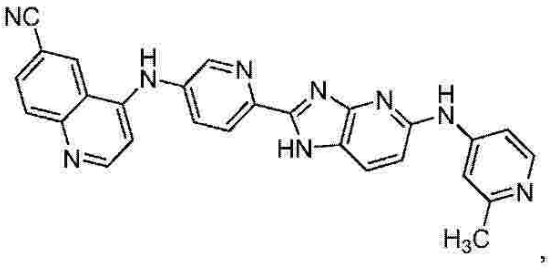
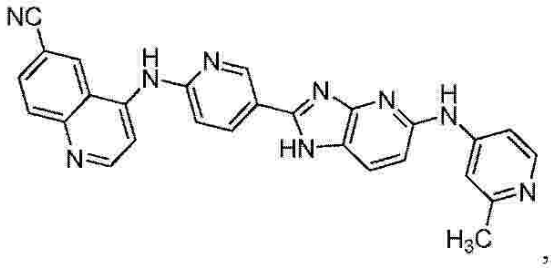
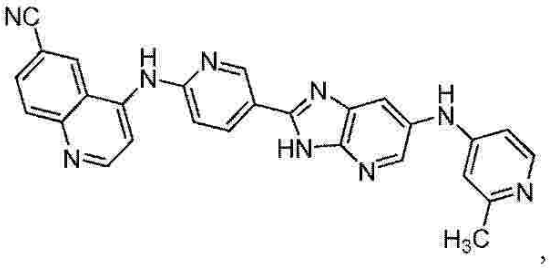
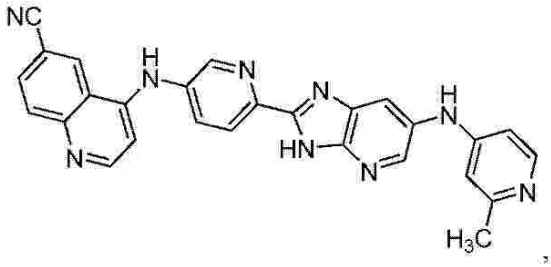
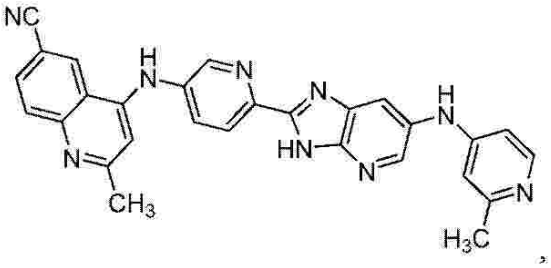
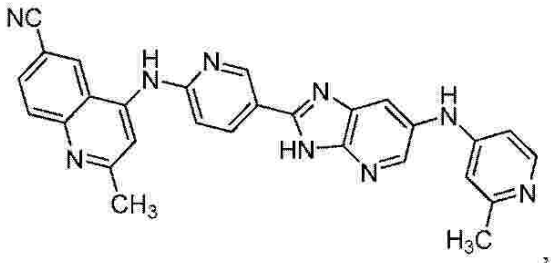
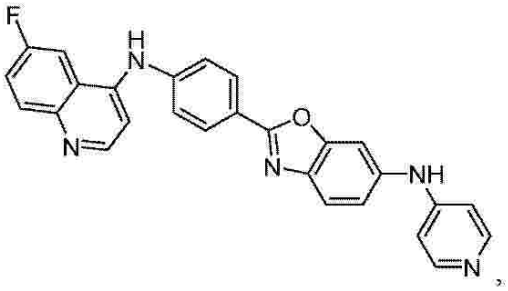
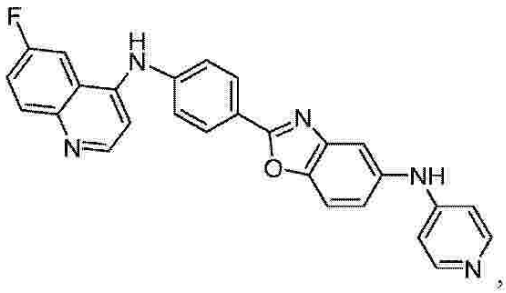
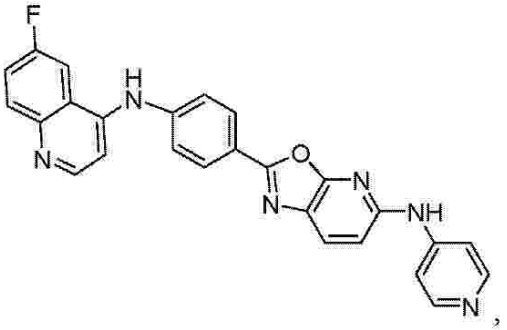
【化１９５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

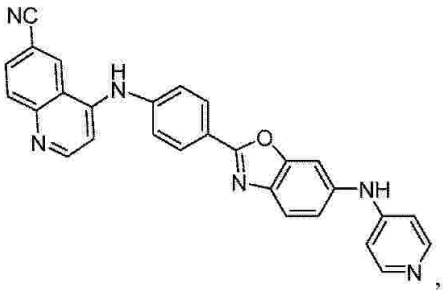
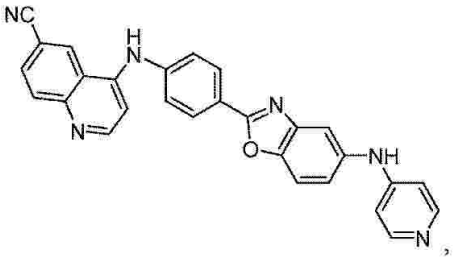
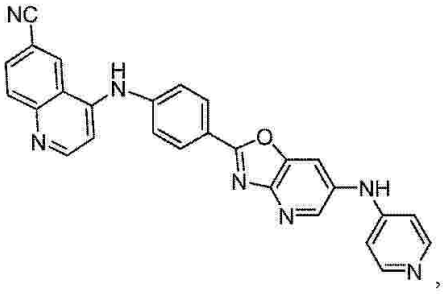
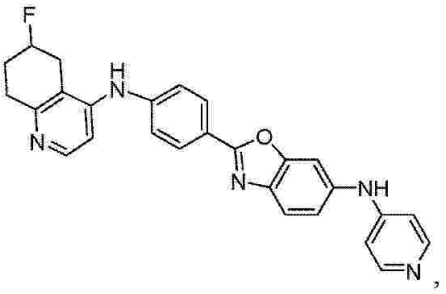
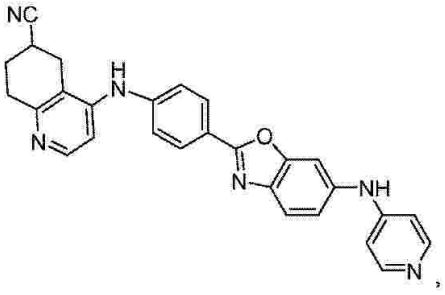
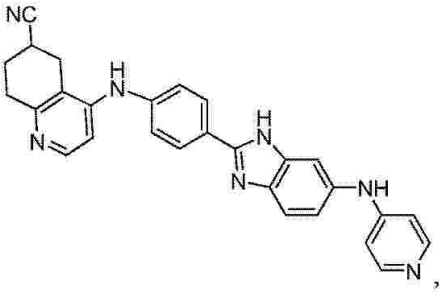
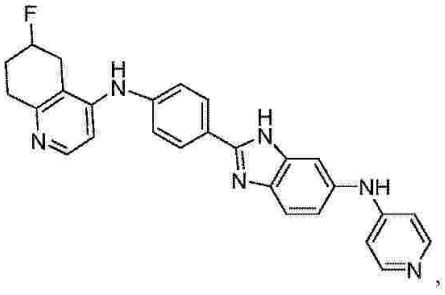
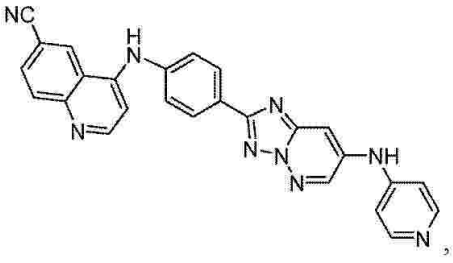
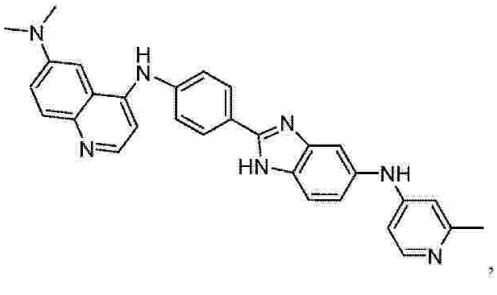
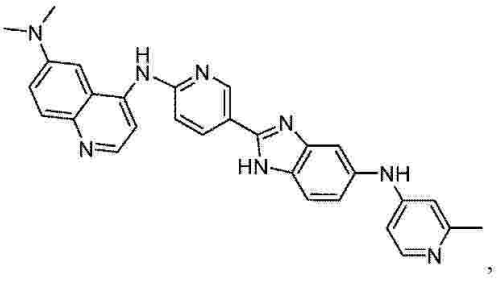
,

,

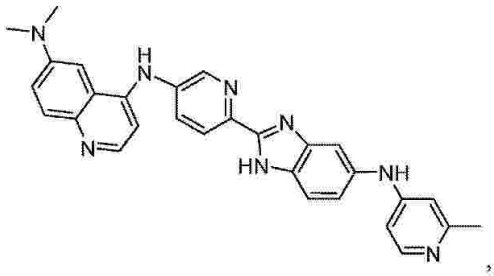
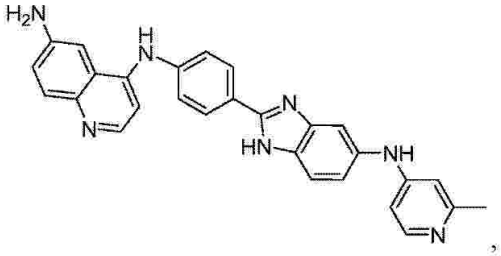
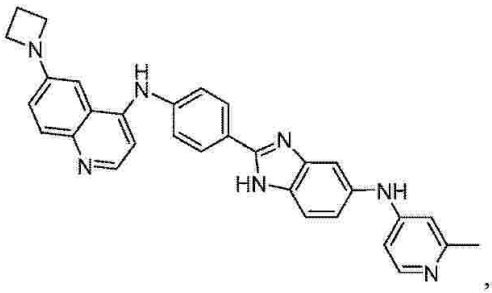
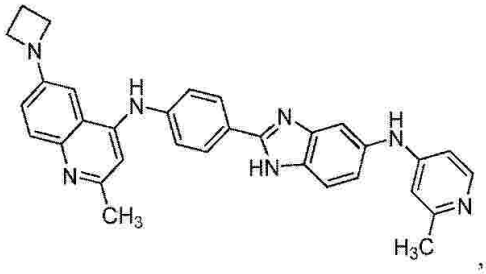
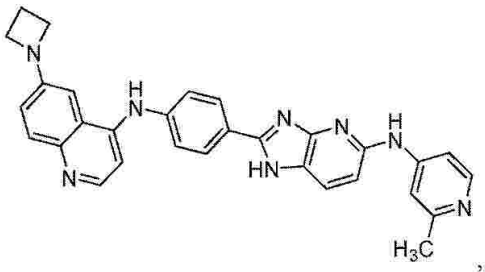
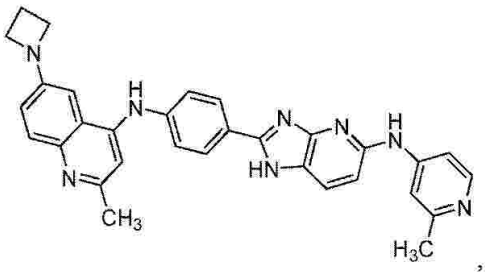
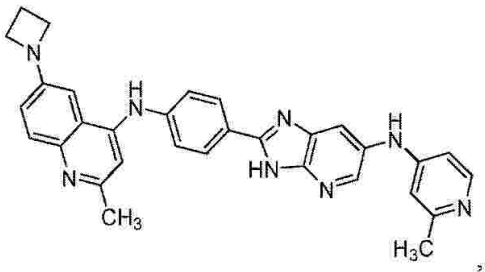
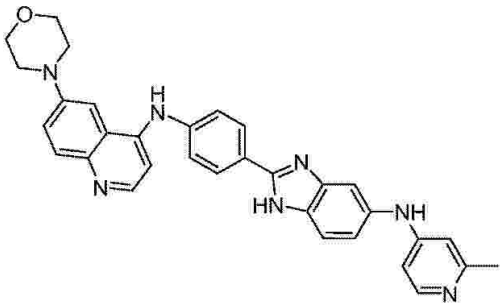
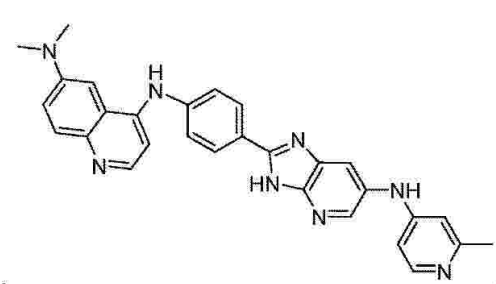
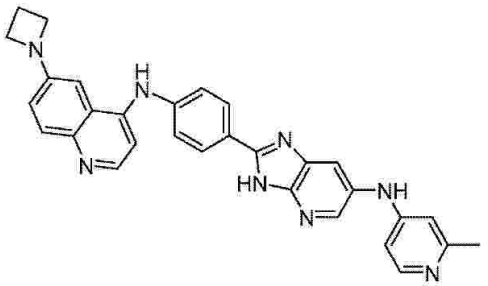
【化１９６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１９７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１９８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

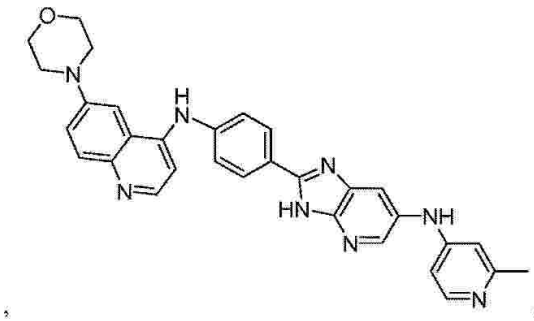
20

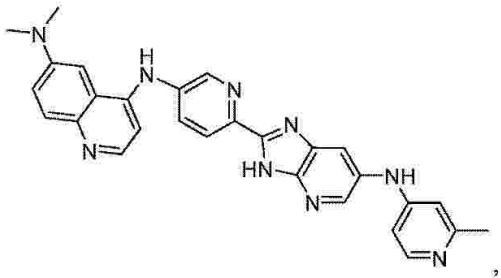
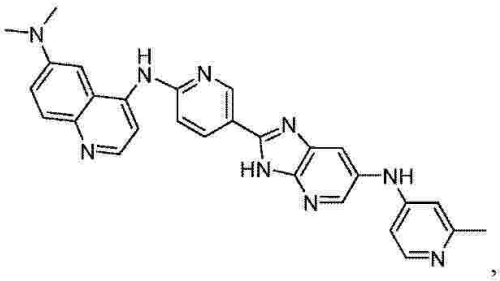
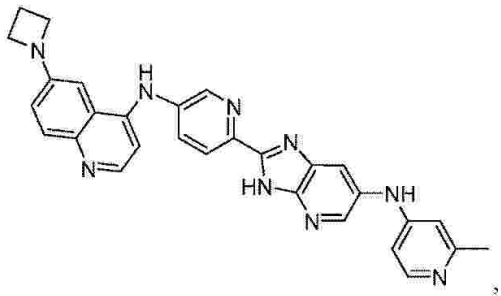
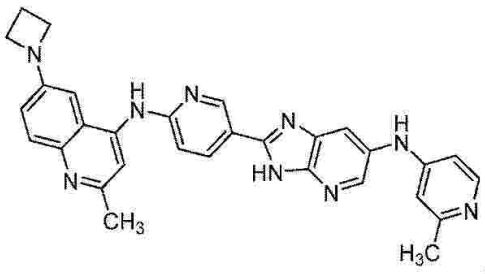
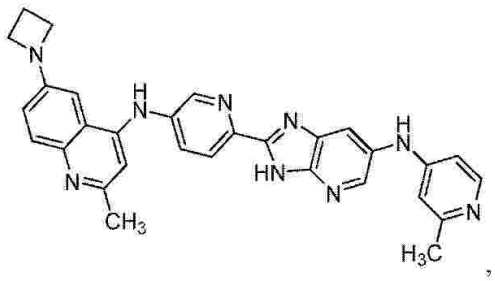
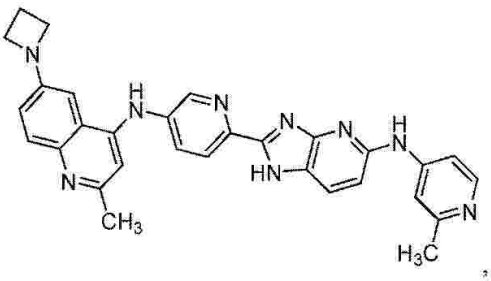
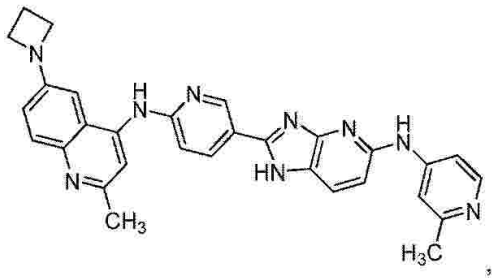
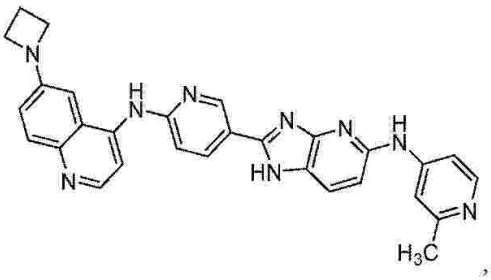
30

40

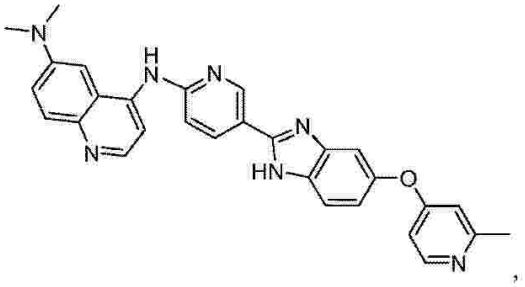
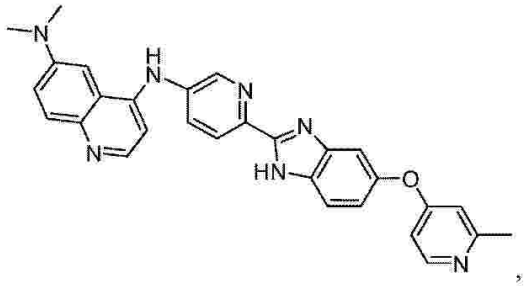
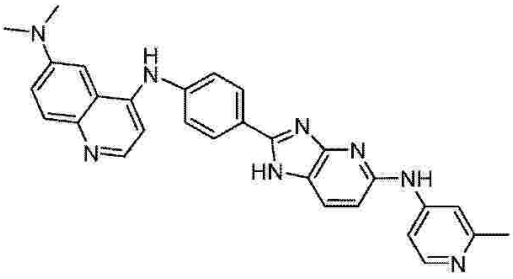
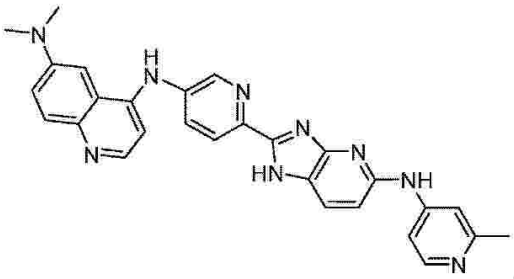
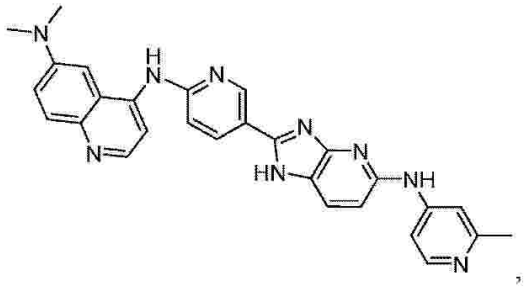
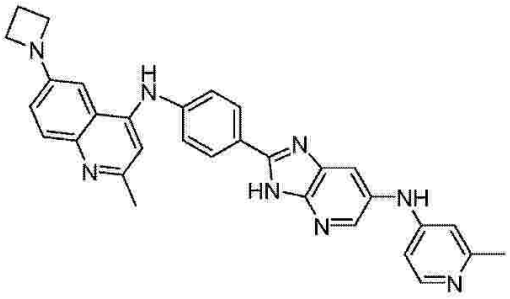
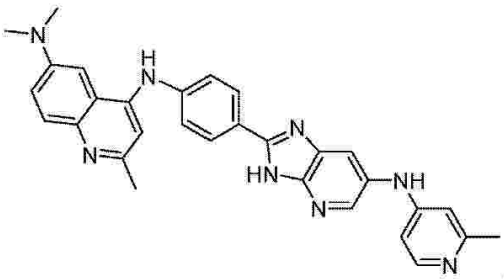
50

【化１９９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化２００】

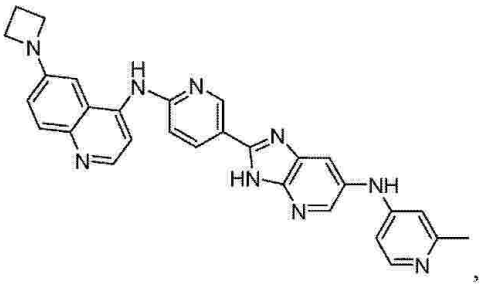
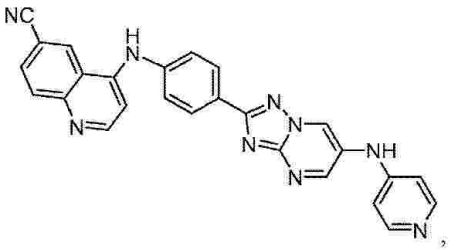
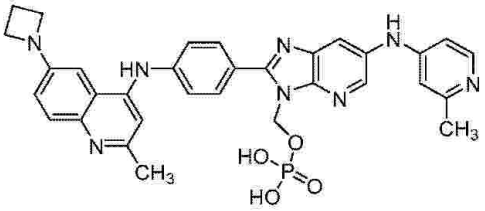
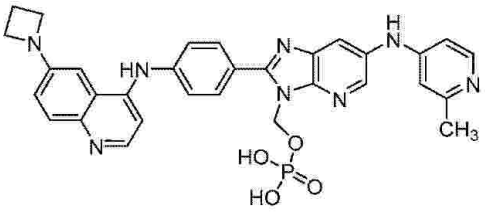
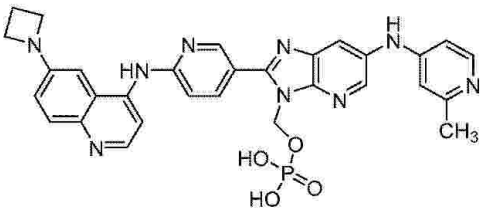
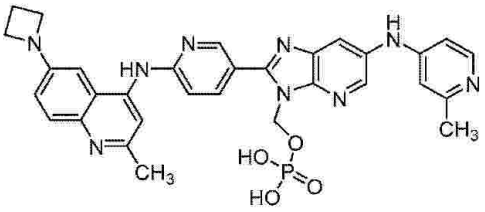
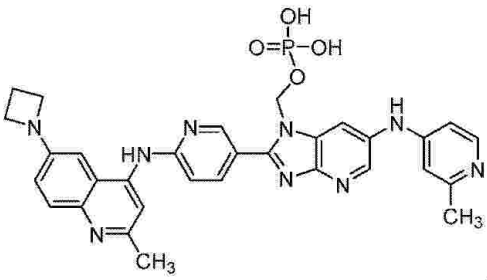

,

,

,

,

,

,

,

,

,

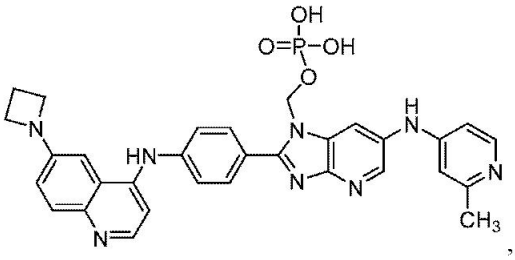
,

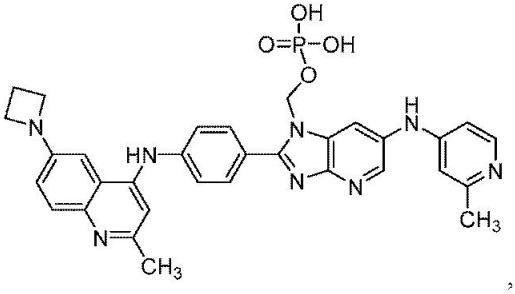
,

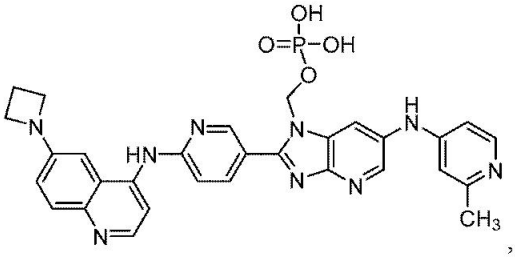
【化２０１】

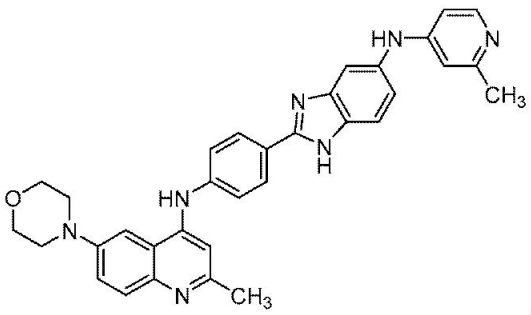

,

,

,

,

,

,

,

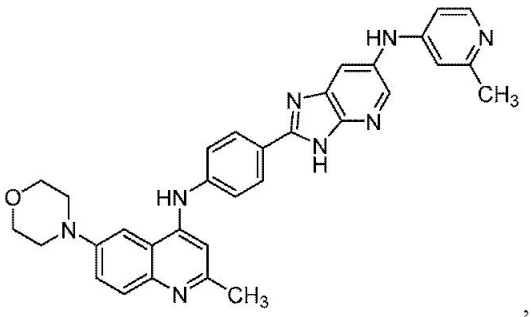
【化２０２】


,

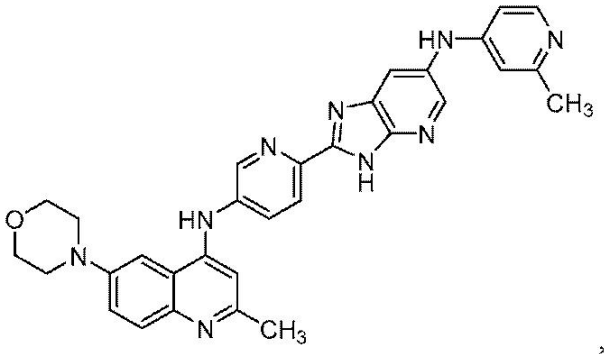

,

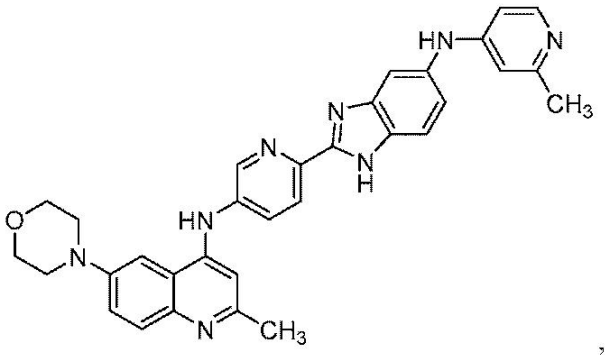

,

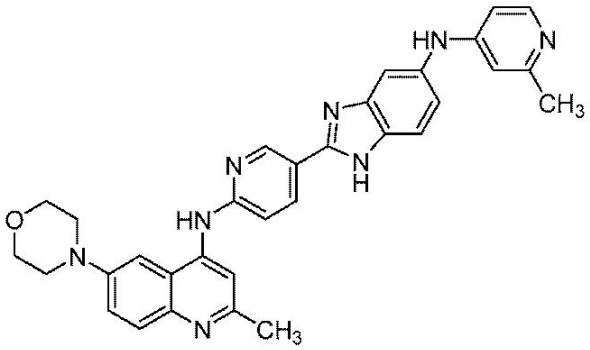

,

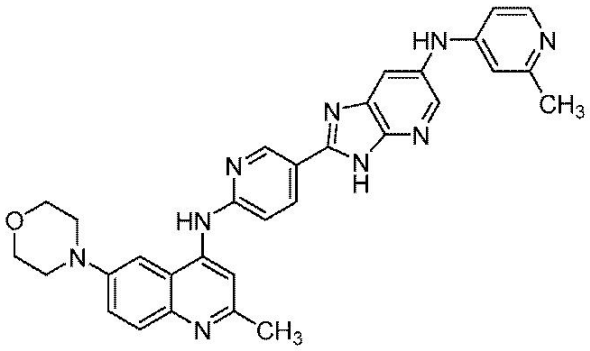

,

【化２０３】

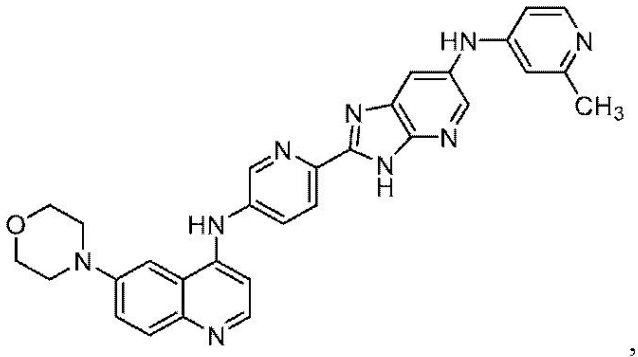

,

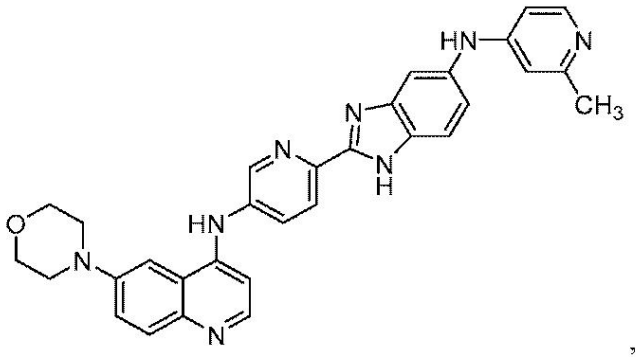

,

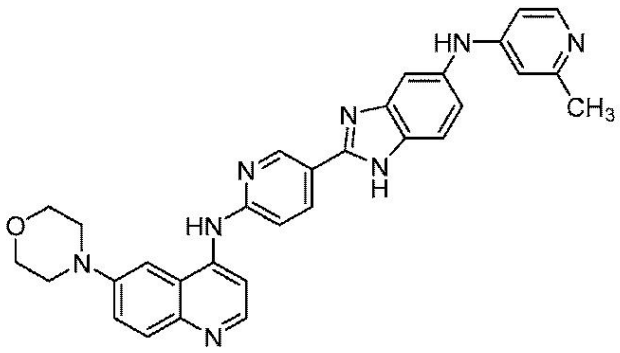

,

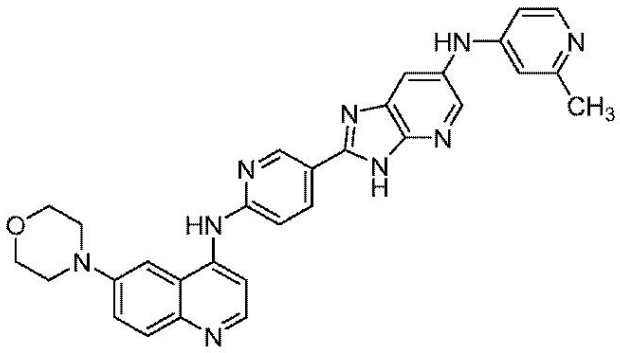

,

【化２０４】

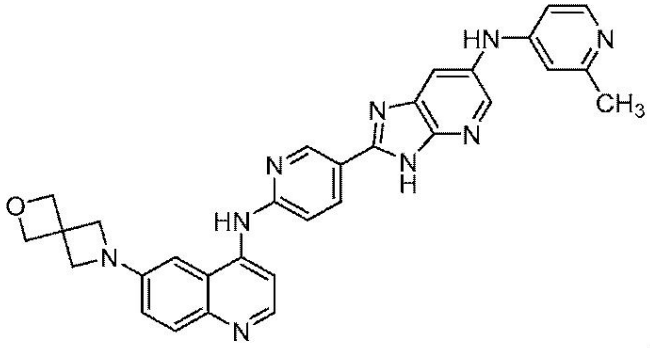

,

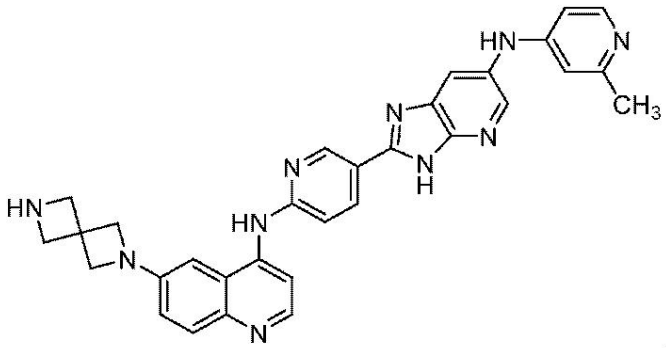

,

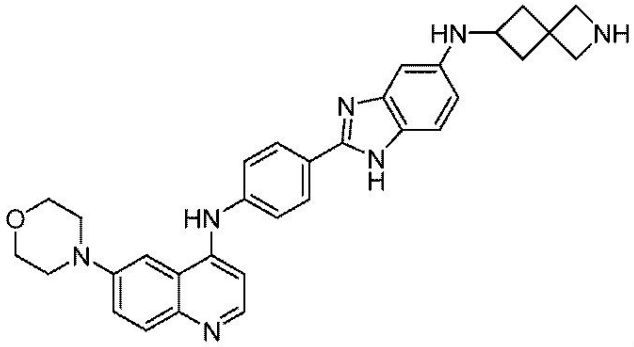

,

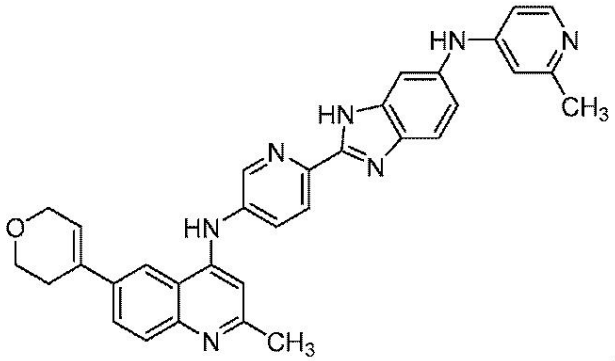

,

【化２０５】

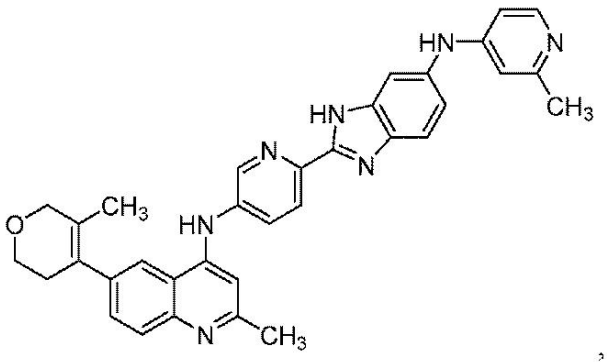

,

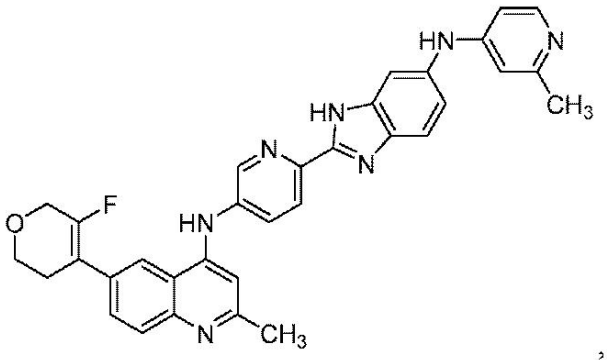

,

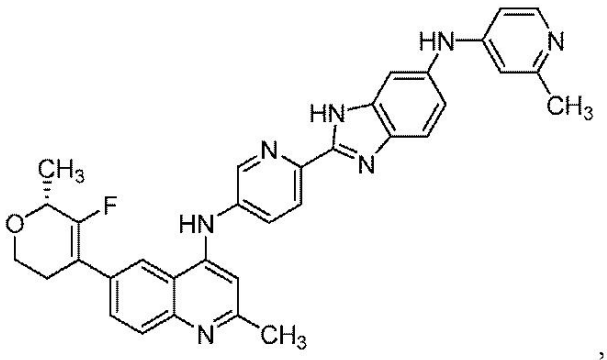

,

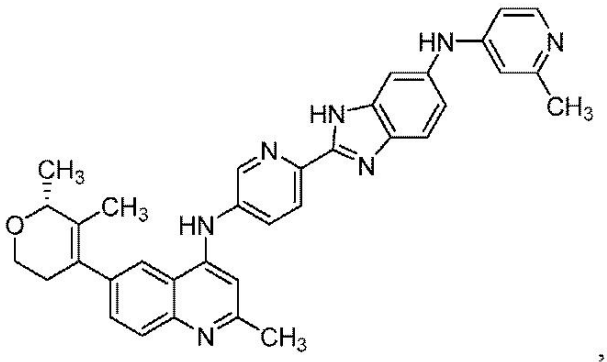

,

【化２０６】

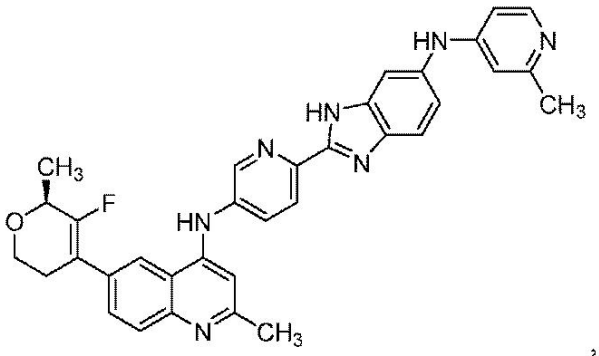

,

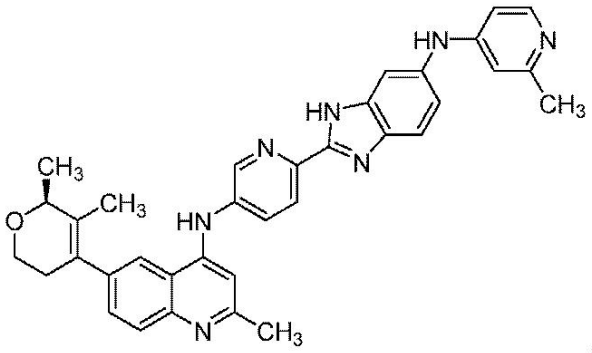

,

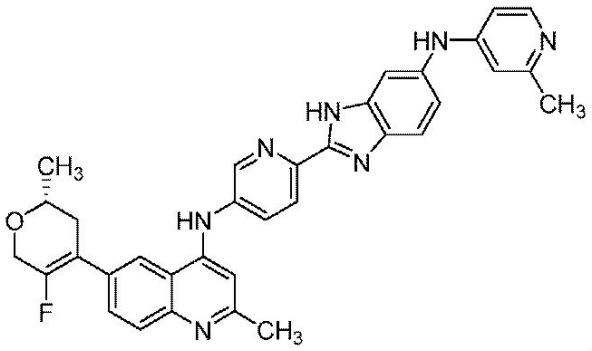

,

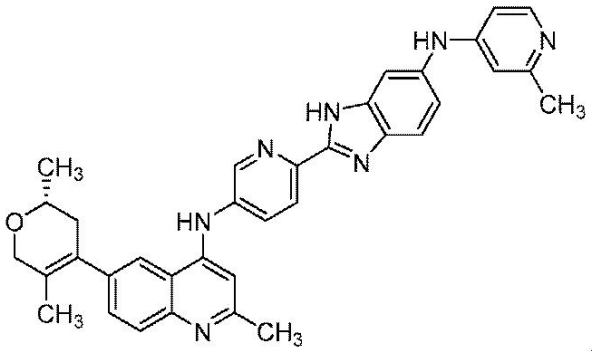

,

【化２０７】

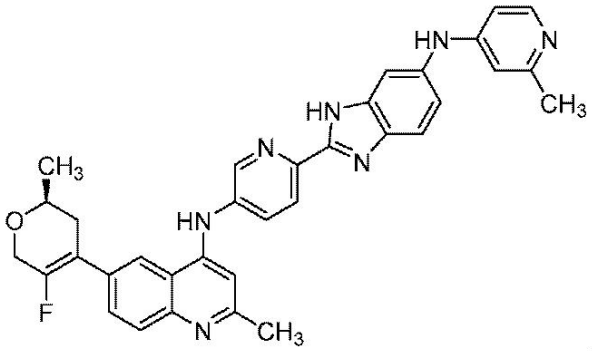

,

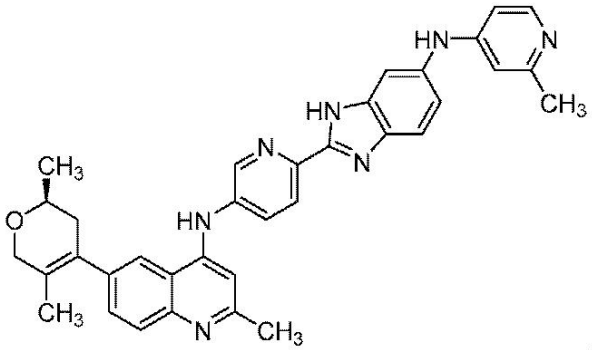

,

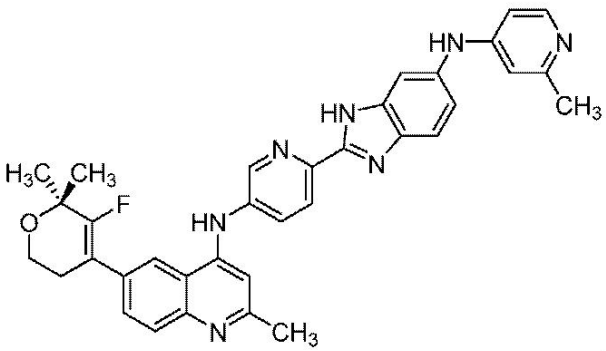

,

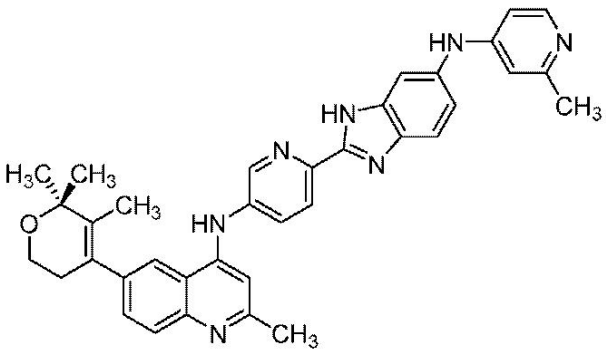

,

【化２０８】

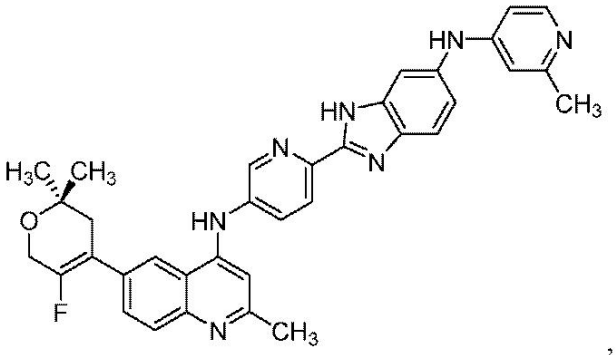

,

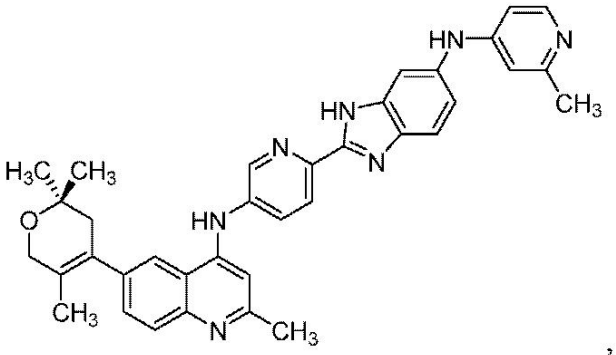

,

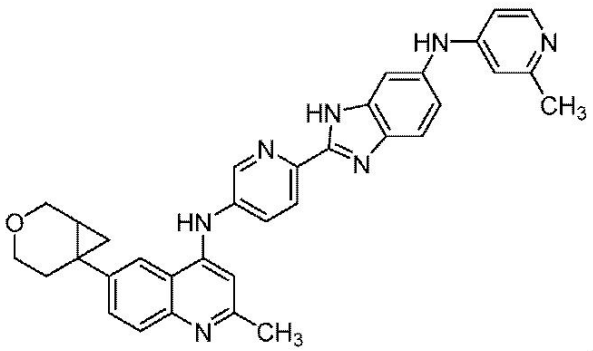

,

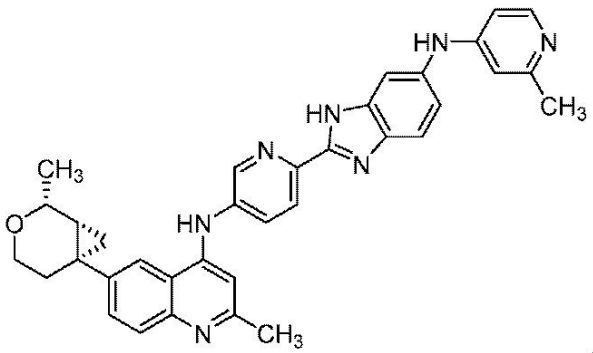

,

【化２０９】

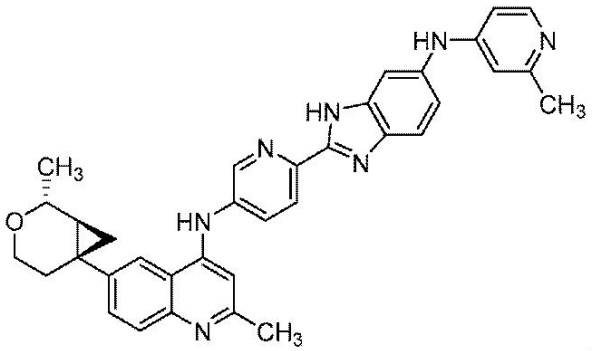

,

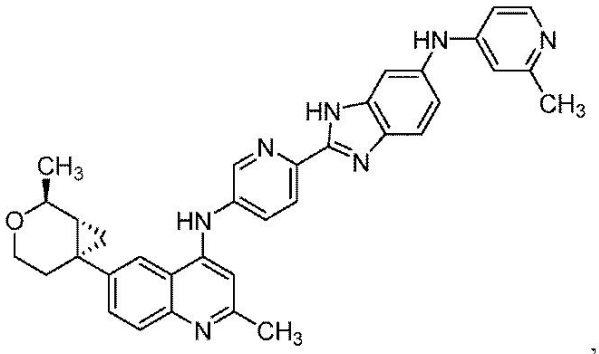

,

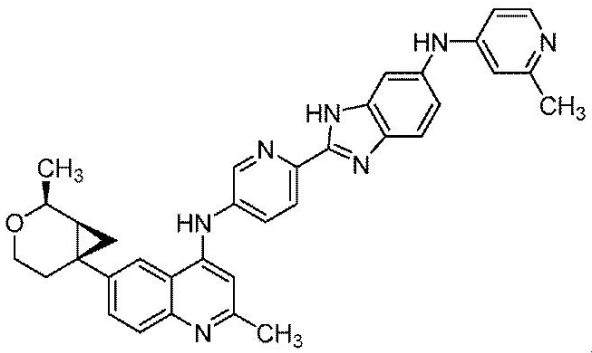

,

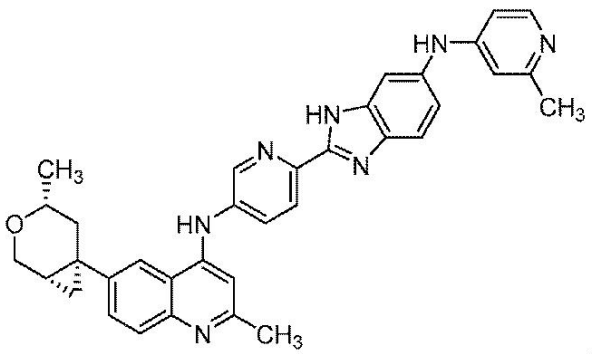

,

【化２１０】

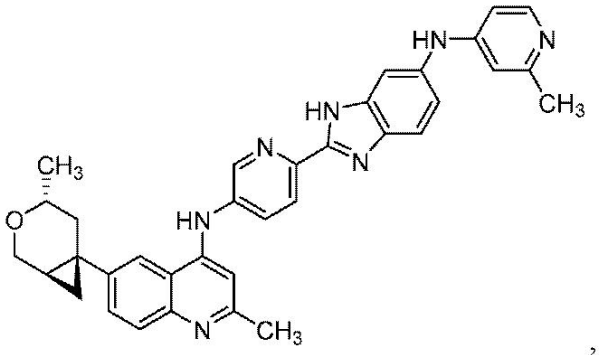

,

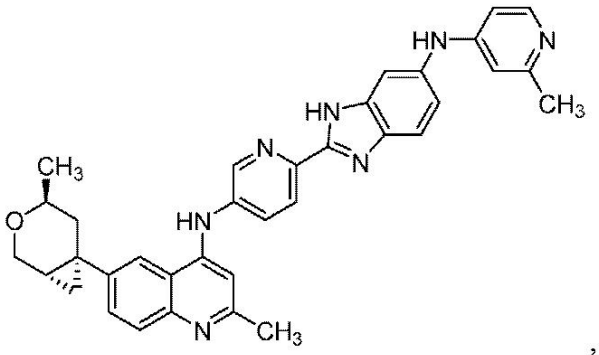

,

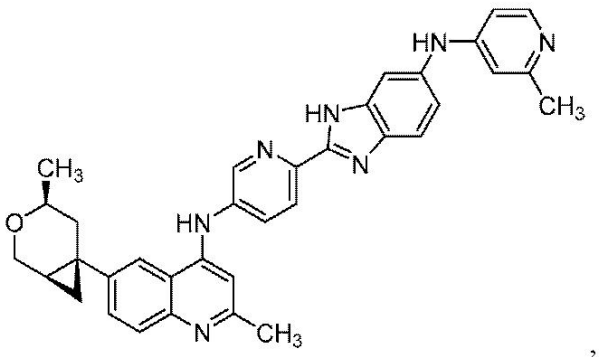

,

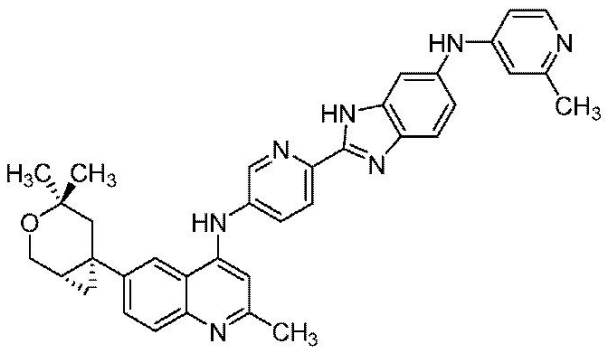

,

【化２１１】

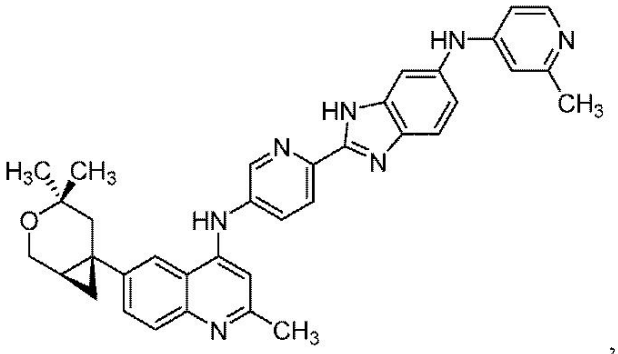

,

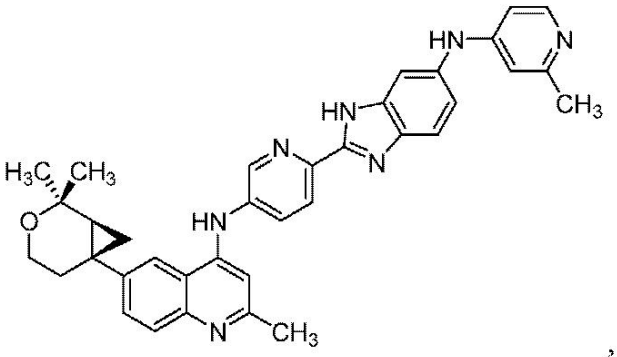

,

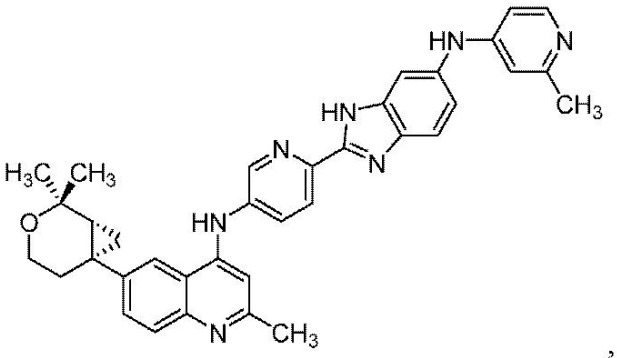

,

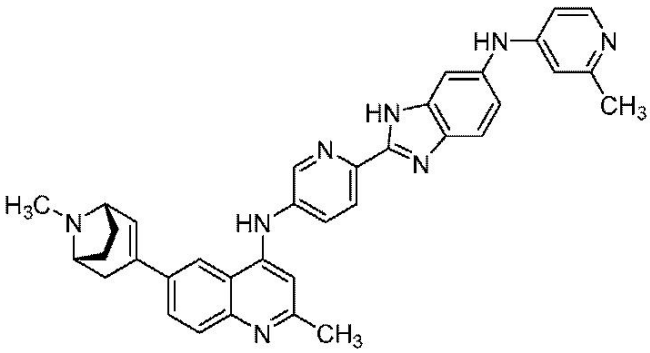

,

【化２１２】

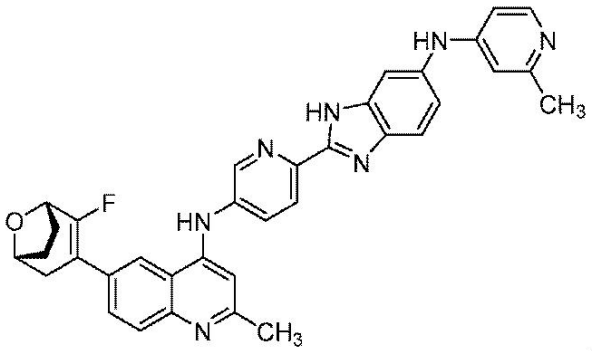

,

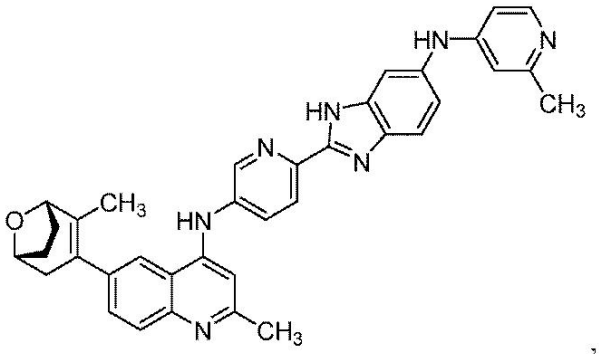

,

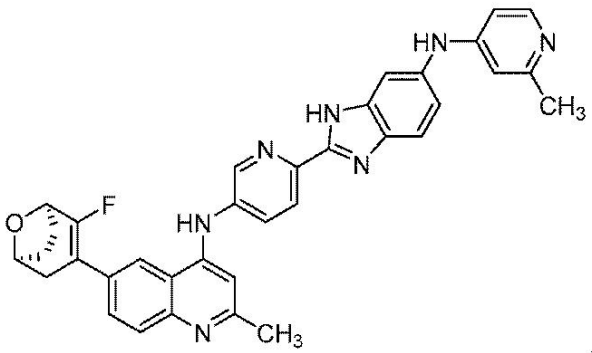

,

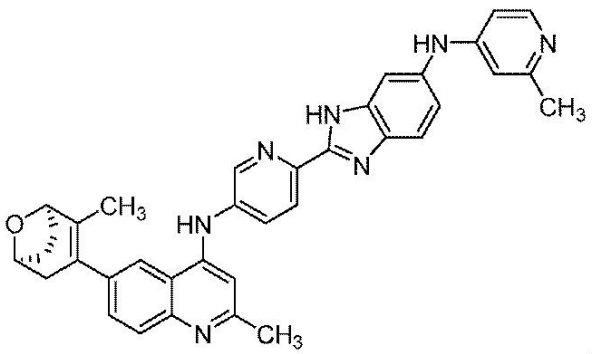

,

【化２１３】

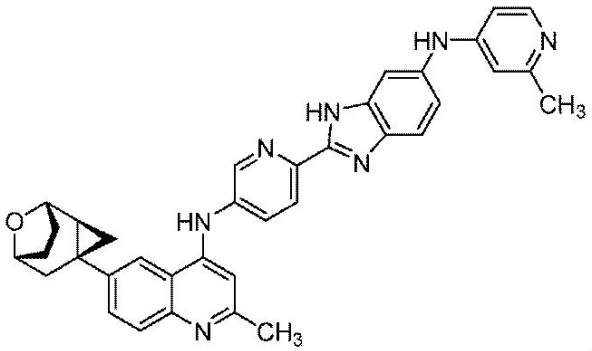

,

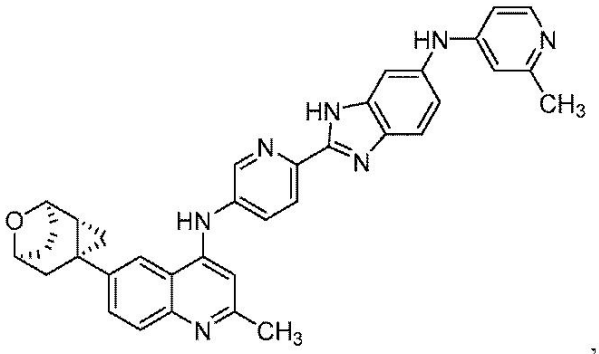

,

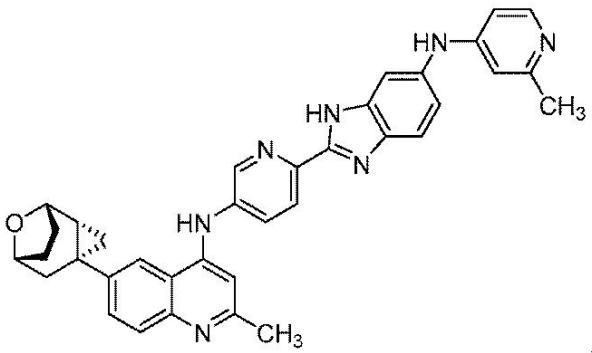

,

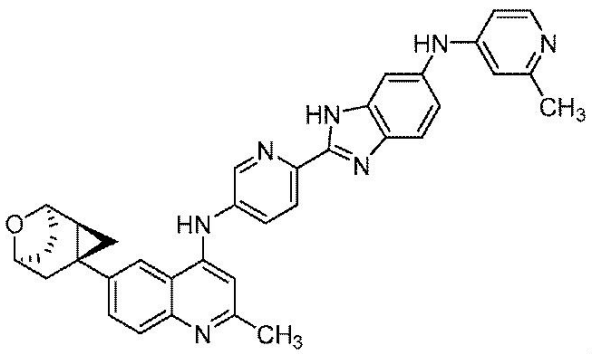

,

【化２１４】

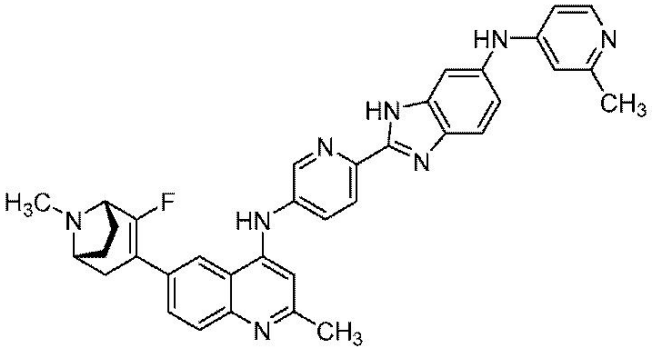

,

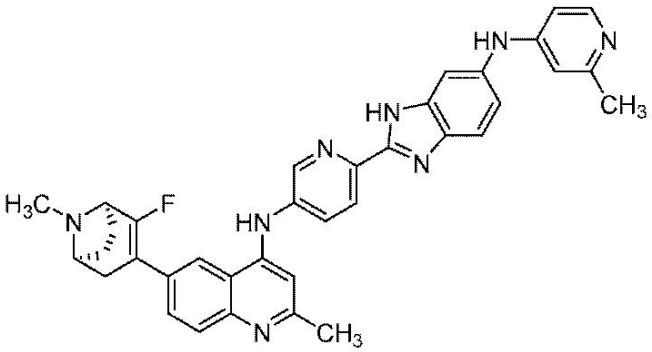

,

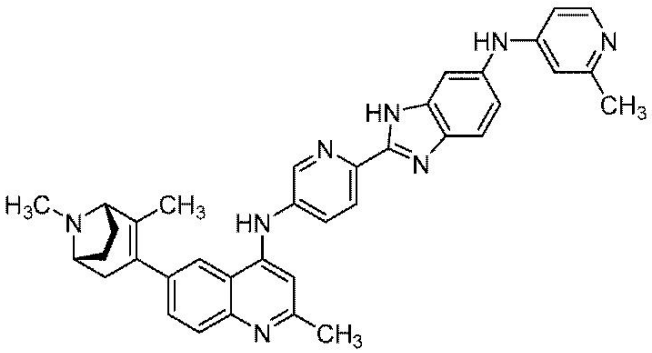

,

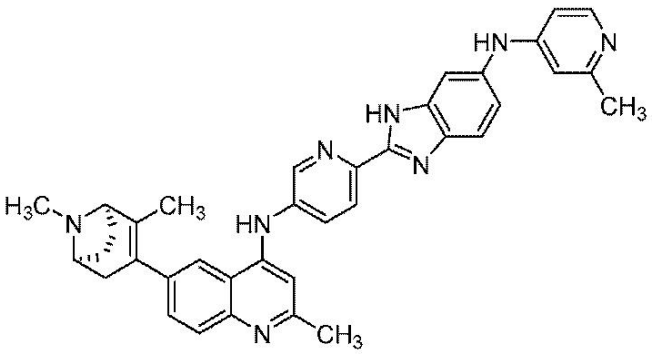

,

【化２１５】

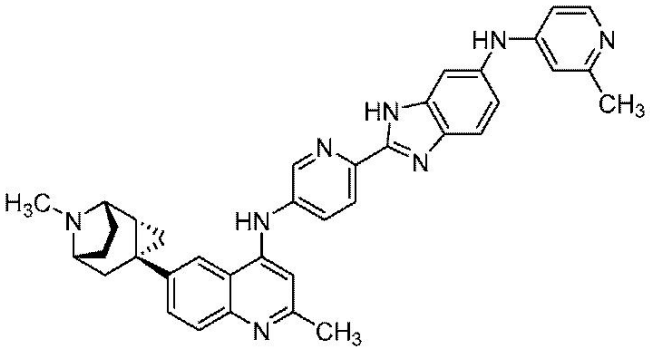

,

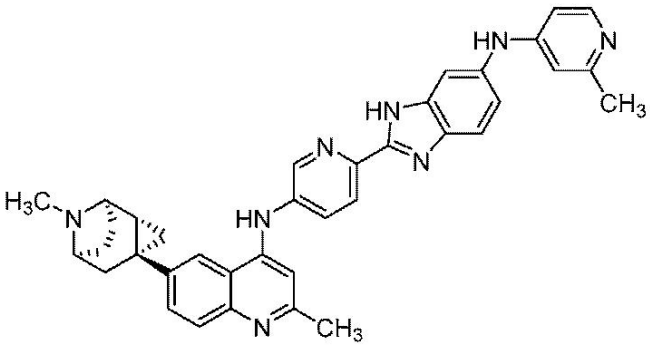

,

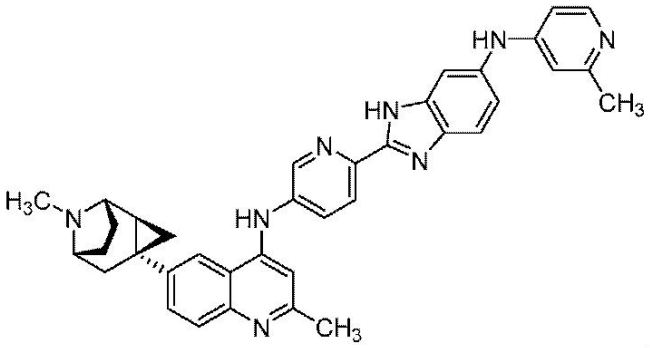

,

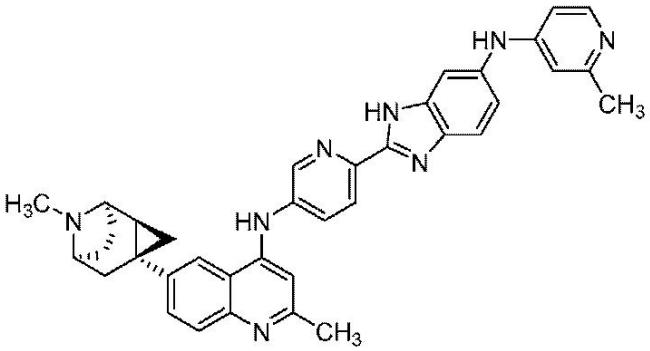

,

【化２１６】

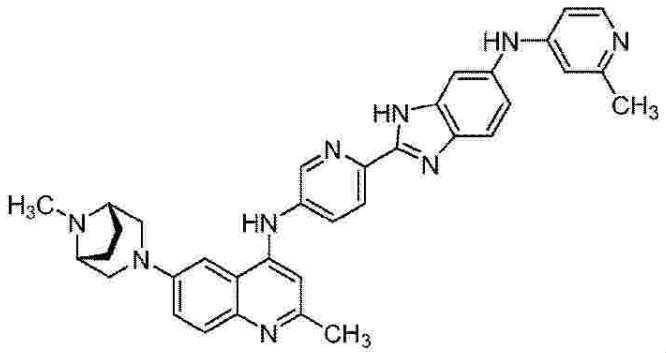

,

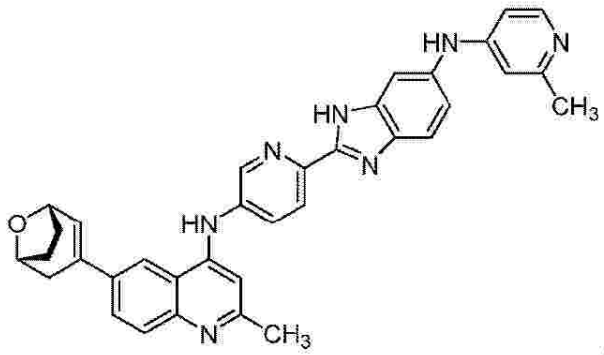

,

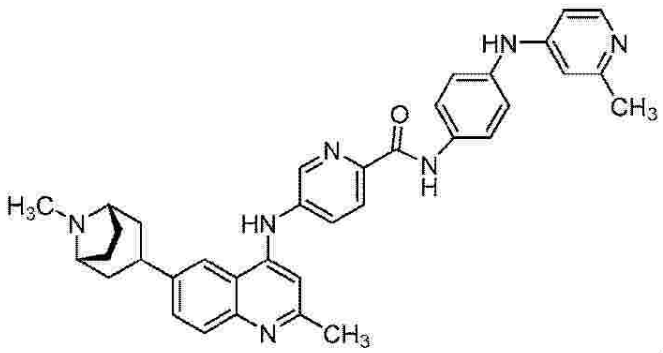

,

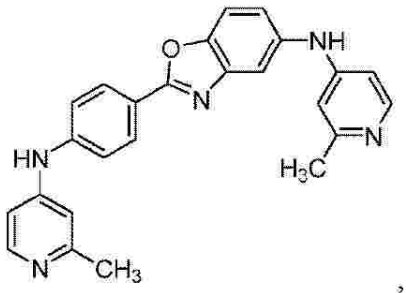

,

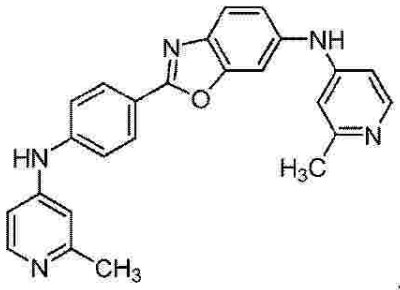
【化２１７】

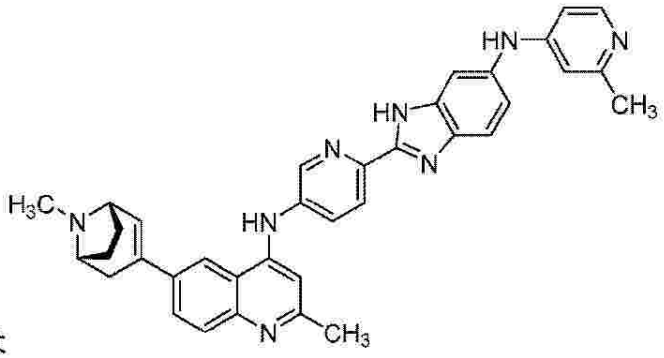

,


,


,


,


,または

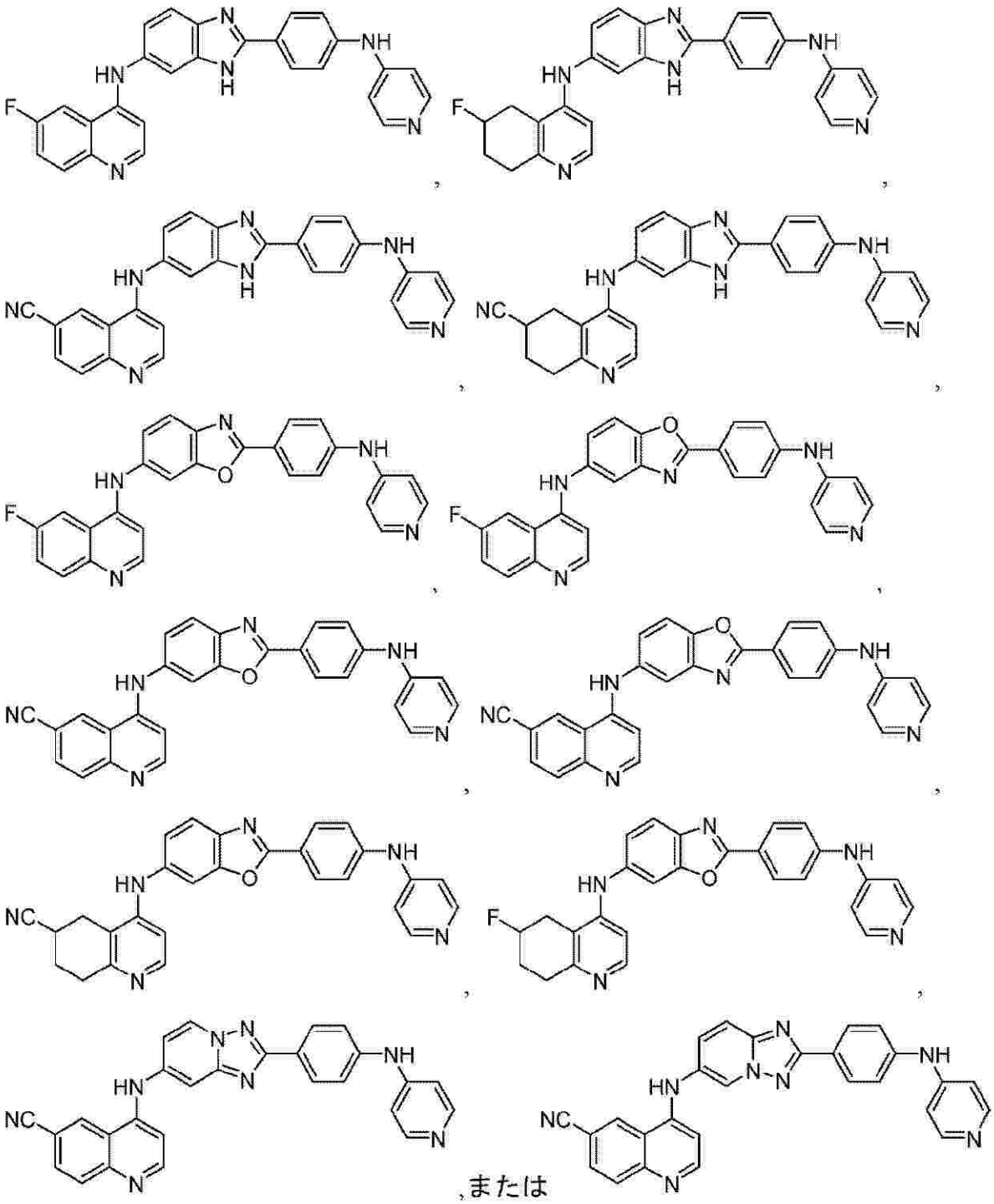


である。

【０１３７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉｃの化合物は、

【化２１８】

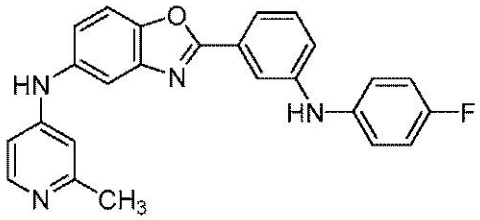


である。

【０１３８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式IIｃの化合物は、

【化２１９】

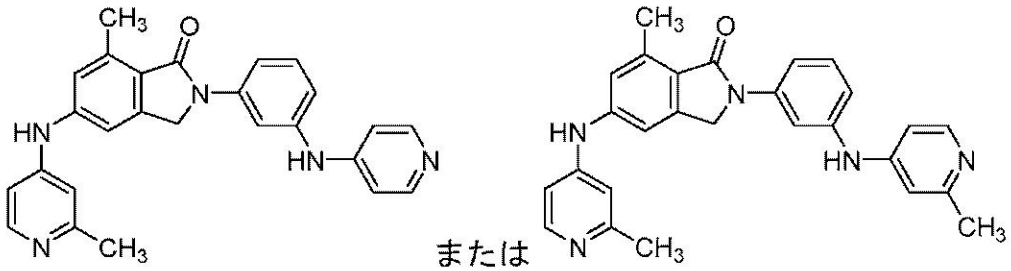


である。

【０１３９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、式IVａの化合物は、

【化２２０】



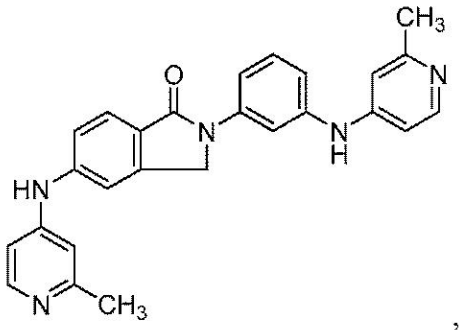
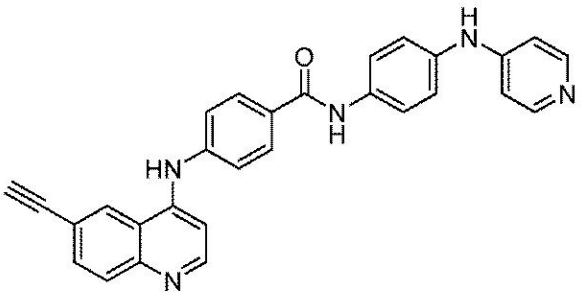
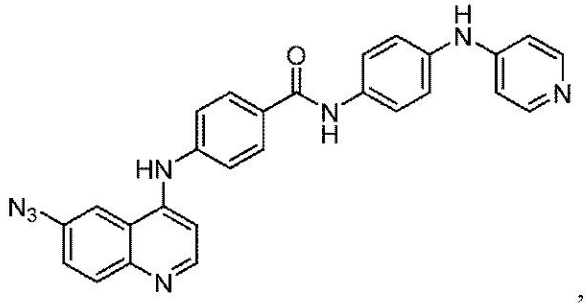
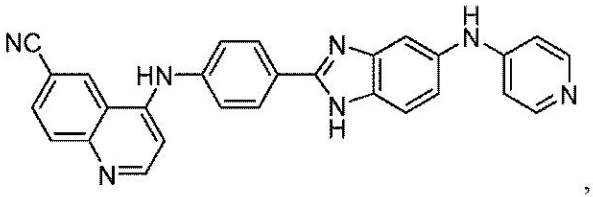
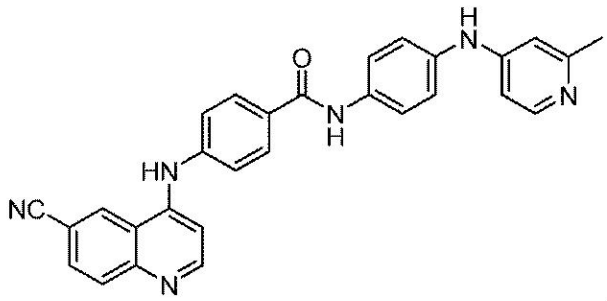
または

である。

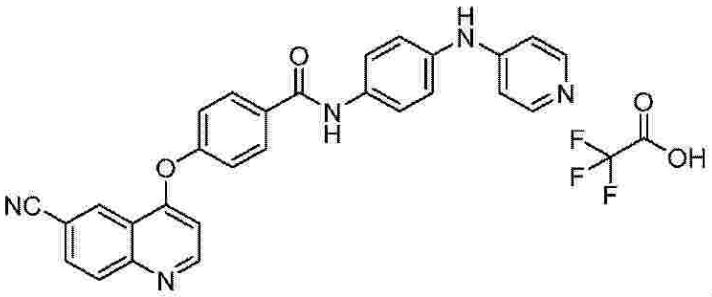
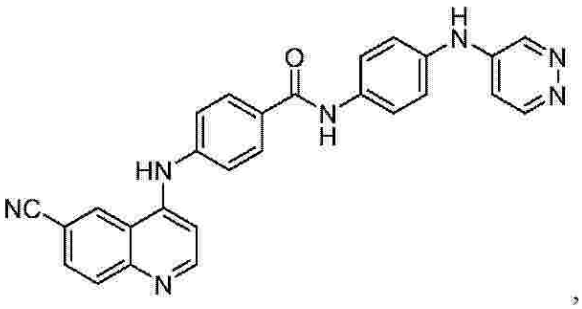
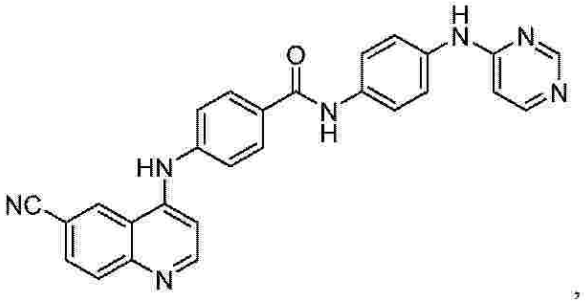
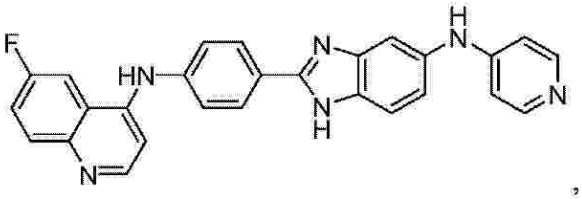
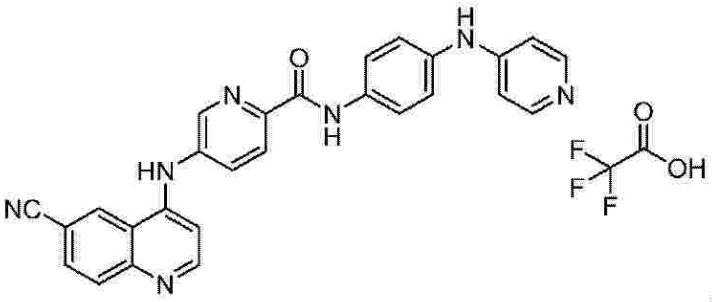
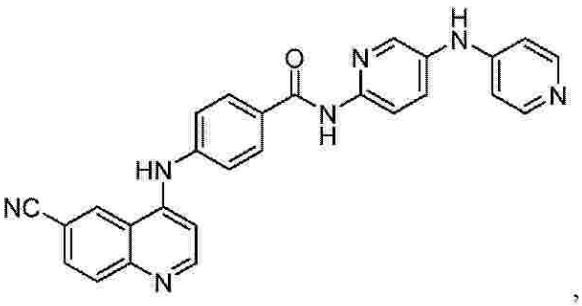
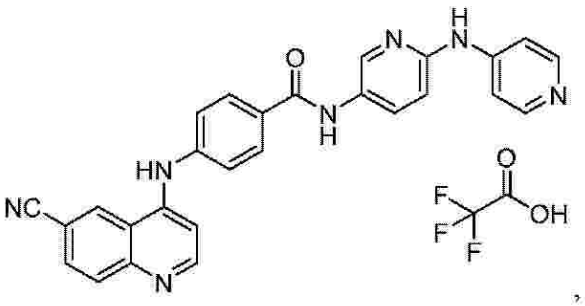
【０１４０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、

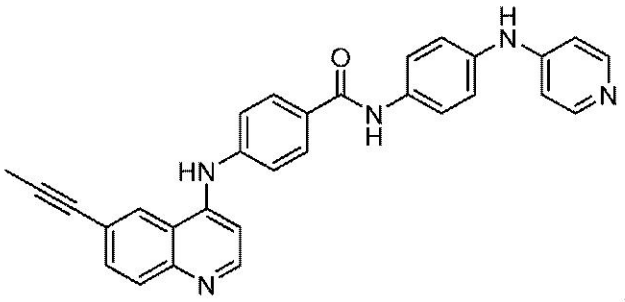
【化２２１】


,

,

,

,

,

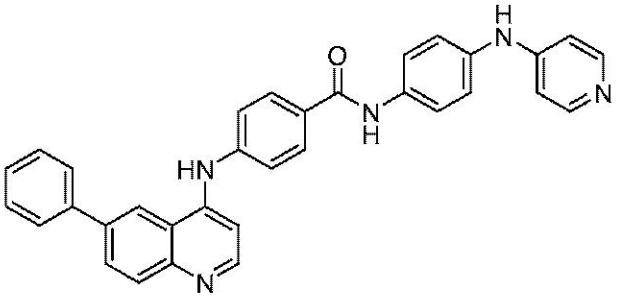
【化２２２】


,

,

,

,

,

,

,

【化２２３】



,または

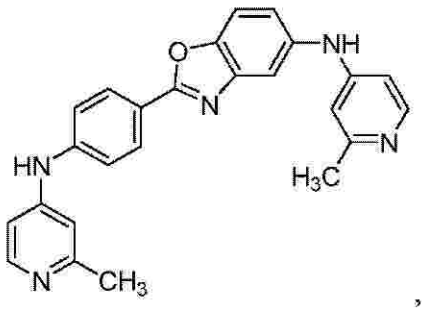
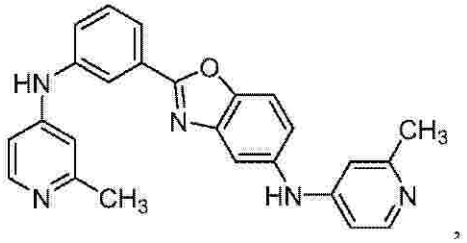
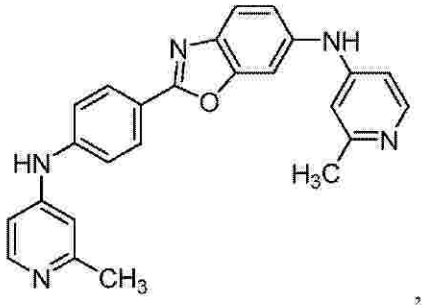
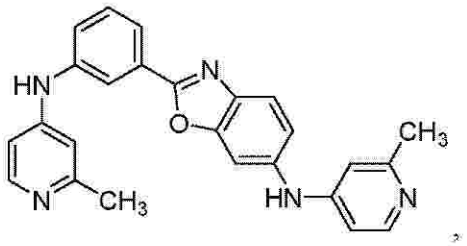
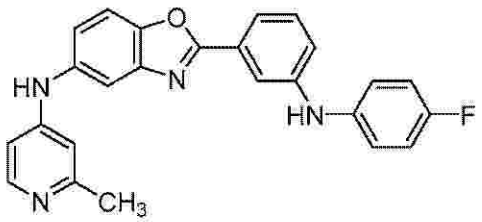
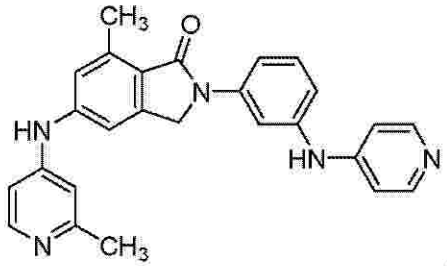
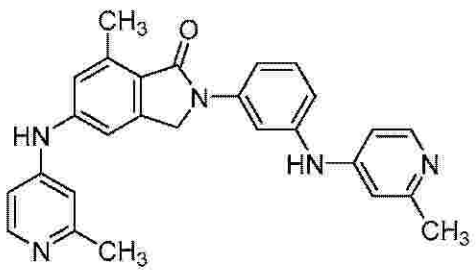


である。

【０１４１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、

【化２２４】


,

,

,

,

,

,または


である。

【０１４２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、実施例２～９、１１～１４、３０および３２～１４５の化合物２～９、１１～１４、３０および３２～１４５からなる群からそれぞれ選択される。

【０１４３】

別の態様では、治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、本明細書で開示されている実施形態のいずれか１つの化合物の有効量を対象に投与することを含む方法が記載されている。

【０１４４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は、神経変性疾患、悪液質、食欲不振症、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘発性炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０１４５】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は神経変性疾患である。

【０１４６】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘発性神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、プリオン病、脊髄小脳変性症、家族性アミロイド多発ニューロパシー、多発性硬化症およびこれらの組合せからなる群から選択される。
【０１４７】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は悪液質または食欲不振症である。
【０１４８】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は肥満または肥満の合併症である。
【０１４９】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、肥満の合併症は、耐糖能障害、脂肪肝、脂質異常症およびこれらの組合せからなる群から選択される。
【０１５０】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は炎症性疾患である。
【０１５１】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、炎症性疾患は、アトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびこれらの組合せからなる群から選択される。
【０１５２】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患はウイルス誘発性炎症反応である。
【０１５３】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ウイルス誘発性炎症反応はＳＡＲＳ誘発性炎症性肺炎、新型コロナウイルス感染症(ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ　ｄｉｓｅａｓｅ　２０１９)またはこれらの組合せである。
【０１５４】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は湾岸戦争症候群または結節性硬化症である。
【０１５５】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は網膜色素変性症または移植片拒絶である。
【０１５６】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である。
【０１５７】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患はがんである。
【０１５８】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、がんは、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、膀胱、脳、乳房、子宮頸部、結腸直腸、食道、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、膵臓、前立腺、皮膚、胃、子宮、卵巣および精巣がんからなる群から選択される。
【０１５９】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、がんは白血病である。
【０１６０】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、白血病は成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫である。
【０１６１】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫はヒトＴ細胞リンパ向性ウイルスにより引き起こされる。

【０１６２】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は自己免疫疾患である。
【０１６３】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、自己免疫疾患は、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗腎糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、内耳自己免疫病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんま疹、軸索およびニューロンのニューロパシー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛、線維化肺胞炎、巨細胞動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症(hypogammalglobulinemia)、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバートイートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、リニアＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムーシャハーベルマン病、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少、疫痕性眼類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性神経精神疾患、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パーソネージ－ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑、フォークト小柳原田病およびこれらの組合せからなる群から選択される。
【０１６４】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は免疫細胞においてＡｋｔ３をモジュレートする。
【０１６５】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、免疫細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞からなる群から選択される。
【０１６６】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、グリア細胞は、アストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイトである。
【０１６７】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｔ細胞は制御性Ｔ細胞である

。

【０１６８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を活性化する。

【０１６９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を阻害する。

【０１７０】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、制御性Ｔ細胞の活性または産生を増加させる。

【０１７１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、制御性Ｔ細胞の活性または産生を低減させる。

【０１７２】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、方法は、第２の治療剤を対象に投与することをさらに含む。

【０１７３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、第２の治療剤は、栄養素補給、化学療法薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、コリンエステラーゼ阻害剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、リルゾール、エダラボン(edavarone)、ドーパミンアゴニスト、ＭＡＯＢ阻害剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン作用薬、抗痙攣薬、テトラベナジン、カルビドパ－レボドパ、鎮痙薬、抗体、融合タンパク質、酵素、核酸、リボ核酸、抗増殖剤、細胞毒性剤、食欲刺激薬、５－ＨＴ３アンタゴニスト、Ｃｏｘ－２阻害剤およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０１７４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、本方法は、免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、ケモカイン因子、腫瘍溶解性ウイルス、生物製剤、ワクチン、小分子、標的療法、抗炎症剤、細胞療法、化学療法または放射線療法を用いて対象を治療することをさらに含む。

【０１７５】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つは、本明細書に開示されている他のいずれかの実施形態と適切に組み合わせることができる。本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つと、本明細書に開示されている他のいずれかの実施形態との組合せは明示的に想定される。具体的には、１つの置換基に対する１以上の実施形態の選択は、他のいずれかの置換基に対する１以上の特定の実施形態の選択と適切に組み合わせることができる。このような組合せは、本明細書に記載されている出願のいずれか１つもしくは複数の実施形態または本明細書に記載されているいずれかの式で作ることができる。

【０１７６】

本出願は、以下の図を参照して記載されているが、これらの図は、例示目的のみのために提示されたもので、限定することを意図するものではない。図において：

【図面の簡単な説明】

【０１７７】

【図１】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２／ＴＧＦβの存在下、化合物１３１、５１、４２、５６、５０、５５、５３、５７、５、１５、１８、１９および２４で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。化合物１５は、２０ｎＭ、１００ｎＭ、５００ｎＭおよび１０００ｎＭの濃度で評価した。化合物１８および２４は２０ｎＭ、１００ｎＭおよび５００ｎＭの濃度で評価した。

【図２】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２／ＴＧＦβの存在下、化合物１３１、７２、６５、６３、６７、７０、６８、７７

、６９、８４、６２、８３、７８および７９で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。化合物７７は、２０ｎＭ、１００ｎＭ、５００ｎＭおよび１０００ｎＭの濃度で評価した。化合物８４および８３は、２０ｎＭ、１００ｎＭおよび５００ｎＭの濃度で評価した。

【図３】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２／ＴＧＦβの存在下、化合物１３１、１０３、８９、１０４、９３、９４、９２、１０２、９０、１１０、８７、８８、９１、１１１、９６および９７で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。化合物９３、９４、９２、１０２および９７は、２０ｎＭ、１００ｎＭ、５００ｎＭおよび１０００ｎＭの濃度で評価した。化合物１１０、８７および９１は、２０ｎＭ、１００ｎＭおよび５００ｎＭの濃度で評価した。化合物８８は、２０ｎＭおよび１００ｎＭの濃度で評価した。

【図４】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞におけるｉＴｒｅｇ誘導の評価を示す。化合物９７および１０２は、２０ｎＭ、１００ｎＭ、５００ｎＭおよび１０００ｎＭの濃度で評価した。化合物２４、８７および９０は、２０ｎＭ、１００ｎＭおよび５００ｎＭの濃度で評価した。

【図５】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞におけるＦｏｘＰ３タンパク質レベルの評価を示す。

【図６】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３１、２４、６９、８７、９０、９７および１０２のＡｋｔアイソフォーム特異性の評価を示す。

【図７】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、抗ＣＤ３／抗－ＣＤ２８／ＩＬ－２刺激の存在下、化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２で２４時間処置したヒトｎＴｒｅｇ細胞からの上清におけるＩＬ－１０の評価を示す。

【図８】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、抗ＣＤ３／抗－ＣＤ２８／ＩＬ－２刺激の存在下、化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２で４８時間処置したヒトｎＴｒｅｇ細胞からの上清におけるＩＬ－１０の評価を示す。

【図９】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２を用いたＰＯ処置(１０ｍｇ／ｋｇ)後０日目～４日目のマウス脾臓内のＴｒｅｇのインビボ変化を示す。

【図１０】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２を用いたIV処置(１ｍｇ／ｋｇ)後０日目～３日目のマウス脾臓内のＴｒｅｇのインビボ変化を示す。

【図１１】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３１、１３２、１３３および１３４を用いた単回強制経口投与による処置から２日後のＣ５７／Ｂｌ６マウスの単離した脾臓におけるＴｒｅｇ活性化(未処置の対照に対して正規化；フローサイトメトリーで測定)の評価を示す。

【図１２】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３１、１２１および１２７を用いた単回強制経口投与による処置から２日後のＣ５７／Ｂｌ６マウスの単離した脾臓におけるＴｒｅｇ活性化(未処置の対照に対して正規化；フローサイトメトリーで測定)の評価を示す。

【図１３】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３１、１２３、１２６および１２９を用いた処置(ＰＯ)から２日後のＣ５７／Ｂｌ６マウスの単離した脾臓におけるＴｒｅｇ活性化(未処置の対照に対して正規化；フローサイトメトリーで測定)の評価を示す。

【図１４】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３８での処置に応答したＴｒｅｇ活性化の評価を示す。

【図１５】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１３９～１４３で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。

【図１６】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物１４４～１４５で

処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導の評価を示す。
【発明を実施するための形態】
【０１７８】
定義
本開示は、本明細書に記載されている組成物および方法ならびに記載されている実験条件に限定されず、よって変動し得ることを認識されたい。本開示の範囲は添付の特許請求の範囲のみによって限定されるため、本明細書で使用されている用語は、ある特定の実施形態を記載する目的のためだけであり、限定することを意図しないことも理解されたい。
【０１７９】
他に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者により共通して理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または同等のあらゆる組成物、方法および材料は本発明の実施または試験において使用することができる。
【０１８０】
本発明により特許請求された発明を記載する文脈における(特に特許請求の範囲の文脈における)、単数表現および類似の記載の使用は、本明細書で他に指摘されていない限りまたは文脈が明確に矛盾しない限り、単数と複数の両方を網羅するように解釈されるものとする。
【０１８１】
本明細書での値の範囲の列挙は、本明細書で他に指摘されていない限り、その範囲内に含まれるそれぞれ別個の値を個々に指す簡単な方法として機能することを単に意図するだけであり、それぞれ別個の値は、まるでそれが個々に本明細書で列挙されているかのように、明細書に組み込まれている。
【０１８２】
「約」という用語の使用は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±１０％の範囲の値について記載することを意図する。一部の実施形態では、値は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±５％の範囲であってよい。一部の実施形態では、値は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±２％範囲であってよい。他の実施形態では、値は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±１％の範囲であってよい。先行する範囲は、文脈により明らかにされることが意図され、さらなる制限は暗に含まれない。本明細書に記載されているすべての方法は、本明細書で他に指摘されていない限りまたは文脈と明確に矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施することができる。本明細書に提供されている任意のおよびすべての例または例示的な言語(例えば、「例示的な」、「例えば、～など」、「例えば」、「～を含むが、これらに限定されない」)の使用は、単に本発明をより良く明らかにすることを意図するもので、他に指摘されていない限り、本発明の範囲に制限を課すものではない。
【０１８３】
以下は、本発明の明細書に使用されている用語の定義である。本明細書の群または用語に対して提供された最初の定義は、他に指摘されていない限り、本明細書を通して、その群または用語に個々にまたは別の群の一部として適用される。他に定義されない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は、当業者により共通して理解されているものと同じ意味を有する。
【０１８４】
「アルキル」および「ａｌｋ」という用語は、１～１２個の炭素原子、好ましくは１～６個の炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖アルカン(炭化水素)基を指す。例示的な「アルキル」基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチルペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、４,４－ジメチルペンチル、オクチル、２,２,４－トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどを含む。「(Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$)アルキル」という用語は、１～４個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルカン(炭化水素)基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

ｎ－ブチル、ｔ－ブチルおよびイソブチルを指す。「置換アルキル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアルキル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(ＳまたはＮを介して分子に連結している)、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。一部の実施形態では、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基はそれ自体適宜置換されていてもよい。

【０１８５】

「ヘテロアルキル」という用語は、好ましくは鎖の中に２～１２個の炭素、より好ましくは２～１０個の炭素を有し、これらの炭素のうちの１個または複数がＳ、Ｏ、ＰおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられている直鎖または分枝鎖のアルキル基を指す。例示的なヘテロアルキルは、アルキルエーテル、第二級および第三級アルキルアミン、硫化アルキルなどを含むが、これらに限定されない。基は末端基であってもまたは架橋基であってもよい。一部の実施形態では、ヘテロアルキルは適宜置換されている。

【０１８６】

「アルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。例示的なこのような基は、エテニルまたはアリルを含む。「C_2～C_6アルケニル」という用語は、２～６個の炭素原子および少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基、例えば、エチレニル、プロペニル、２－プロペニル、(Ｅ)－ブタ－２－エニル、(Ｚ)－ブタ－２－エニル、２－メチ(Ｅ)－ブタ－２－エニル、２－メチ(Ｚ)－ブタ－２－エニル、２,３－ジメチ－ブタ－２－エニル、(Ｚ)－ペンタ－２－エニル、(Ｅ)－ペンタ－１－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－１－エニル、(Ｅ)－ペンタ－２－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－２－エニル、(Ｅ)－ヘキサ－２－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－１－エニル、(Ｅ)－ヘキサ－１－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－３－エニル、(Ｅ)－ヘキサ－３－エニルおよび(Ｅ)－ヘキサ－１,３－ジエニルを指す。「置換アルケニル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアルケニル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル(すなわち、単一のハロゲン置換基または複数のハロゲン置換基、例えばCF_3またはCCl_3を保持するアルキル基)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に連結している)、$P(=O)$

$_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１８７】

「アルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。例示的な基としてエチニルが挙げられる。「C_2～C_6アルキニル」という用語は、２～６個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基、例えば、エチニル、プロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニル、ペンタ－１－イニル、ペンタ－２－イニル、ヘキサ－１－イニル、ヘキサ－２－イニルまたはヘキサ－３－イニルを指す。「置換アルキニル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアルキニルを指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝O)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１８８】

「シクロアルキル」という用語は、１～４つの環および環１つ当たり３～８個の炭素を含有する完全に飽和した環式炭化水素基を指す。「C_3～C_7シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを指す。「置換シクロアルキル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているシクロアルキル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝O)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、

SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、スピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１８９】

「ビシクロアルキル」または「スピロアルキル」という用語は、１個または複数の環原子を、少なくとも１つの他のシクロアルキル環と共有する少なくとも１つのシクロアルキル環を含有する基を指す。「ヘテロビシクロアルキル」または「ヘテロスピロアルキル」という用語は、少なくとも１つの環の中の少なくとも１個、好ましくは１～３個の炭素原子がN、S、OまたはPからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられているビシクロアルキル基を指す。ヘテロ原子は、末端の位置または架橋の位置(すなわち、２つの環の間の接続点)を占有することができる。例示的なビシクロアルキル基は、アダマンチル、ビシクロ[１.１.１]ペンチル、ビシクロ[２.２.１]ヘプチル、ビシクロ[３.１.１]ヘプチル、ビシクロ[２.１.１]ヘキシル、オクタヒドロペンタレニル、ビシクロ[３.２.１]オクチル、ビシクロ[３.３.３]ウンデカニル、デカヒドロナフタレニル、ビシクロ[３.２.０]ヘプチル、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル、ビシクロ[４.２.１]ノナニルなどを含む。例示的なスピロビシクロアルキル基は、スピロ[４.４]ノニル、スピロ[３.３]ヘプチル、スピロ[５.５]ウンデシル、スピロ[３.５]ノニル、スピロ[４.５]デシルなどを含む。「置換ビシクロアルキル」、「置換スピロアルキル」、「置換ヘテロビシクロアルキル」および「置換ヘテロスピロアルキル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているビシクロアルキル、スピロアルキル、ヘテロビシクロアルキルまたはヘテロスピロアルキル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝O)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキ

ル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、スピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１９０】

「ヘテロシクロアルキル」または「シクロヘテロアルキル」という用語は、少なくとも１つの環の中に、窒素、硫黄および酸素からなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子、好ましくは、１～３個のヘテロ原子を含有する、飽和したまたは部分的に飽和した単環式、二環式または多環式の環を指す。各環は好ましくは３～１０員、より好ましくは４～７員である。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルまたはシクロヘテロアルキルは適宜置換されている。適切なヘテロシクロアルキル置換基の例は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、１,３－ジアゼパニル、１,４－ジアゼパニル、１,４－オキサゼパニルおよび１,４－オキサチアパニルを含むが、これらに限定されない。基は末端基であってもまたは架橋基であってもよい。

【０１９１】

「シクロアルケニル」という用語は、１～４つの環および環１つ当たり３～８個の炭素を含有する、部分的に不飽和の環式炭化水素基を指す。例示的なこのような基は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどを含む。「置換シクロアルケニル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているシクロアルケニル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝O)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、スピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１９２】

「アリール」という用語は、１～５つの芳香族環、特に単環式または二環式の基を有する環式芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ビフェニルまたはナフチルを指す。２つまたはそれよりも多くの芳香族環(二環式など)を含有する場合、アリール基の芳香族環は、単一点において結合していても(例えば、ビフェニル)または縮合していてもよい(例えば、ナフチル、フェナントレニルなど)。「縮合芳香族環」という用語は、２つの隣接する芳香族環が２個の炭素原子を共通して有する２つまたはそれよりも多くの芳香族環を有する分子構造を指す。「置換アリール」とは、１以上の置換基、好ましくは１～３つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアリール基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、縮合環式基、特に縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基はそれら自体適宜置換されていてもよい。

【０１９３】

「ビアリール」という用語は、単結合で連結している２つのアリール基を指す。「ビヘテロアリール」という用語は、単結合で連結している２つのヘテロアリール基を指す。同様に、「ヘテロアリール－アリール」という用語は、単結合で連結しているヘテロアリール基とアリール基を指し、「アリール－ヘテロアリール」という用語は、単結合で連結しているアリール基とヘテロアリール基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールおよび／またはアリール環の中の環原子の数は、置換基のアリールまたはヘテロアリール環のサイズを特定するために使用される。例えば、５,６－ヘテロアリール－アリールとは、５員ヘテロアリールが６員アリール基に連結している置換基を指す。他の組合せおよび環のサイズも同様に特定することができる。

【０１９４】

「炭素環」または「炭素サイクル」という用語は、１～４つの環および環１つ当たり３～８個の炭素を含有する完全に飽和したもしくは部分的に飽和した環式炭化水素基または１～５つの芳香族環を有する環式の、芳香族炭化水素基、特に単環式もしくは二環式の基、例えば、フェニル、ビフェニルまたはナフチルを指す。「炭素環」という用語は、本明細書において上で定義されたようなシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびアリールを包含する。「置換炭素環」という用語は、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されている炭素環または炭素環式基を指す。例示的な置換基は、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換シクロアルキニルおよび置換アリールに対して上記に記載されているものを含むが、これらに限定されない。例示的な置換基としてまた、任意の利用可能な点または結合点に

おけるスピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１９５】

「複素環」および「複素環式」という用語は、少なくとも１つの炭素原子含有環の中に少なくとも１個のヘテロ原子を有する、芳香族(すなわち、「ヘテロアリール」)を含む、完全に飽和したまたは部分的もしくは完全に不飽和の環式基(例えば、３～７員単環式、７～１１員二環式または８～１６員三環式の環系)を指す。複素環式基の各環は、独立して、飽和または部分的もしくは完全に不飽和であってよい。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を有することができ、窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。(「ヘテロアリールイウム」という用語は、第四級窒素原子、よって正電荷を保持するヘテロアリール基を指す)複素環式基は、環または環系の任意のヘテロ原子または炭素原子において分子の残りに結合していてもよい。例示的な単環式複素環式基は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロロジニル、２－オキソアゼピニル、アゼピニル、ヘキサヒドロジアゼピニル、４－ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、１,３－ジオキソランおよびテトラヒドロ－１,１－ジオキソチエニルなどを含む。例示的な二環式複素環式基は、インドリル、インドリニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソリル、ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン、２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、ジヒドロベンゾ[ｄ]オキサゾール、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル(例えば、フロ[２,３－ｃ]ピリジニル、フロ[３,２－ｂ]ピリジニル]またはフロ[２,３－ｂ]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば、３,４－ジヒドロ－４－オキソキナゾリニル)、トリアジニルアゼピニル、テトラヒドロキノリニルなどを含む。例示的な三環式複素環式基は、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどを含む。「部分的に飽和した二環式ヘテロアリール」という用語は、部分的に飽和した、例えば、飽和シクロアルキルまたは複素環式アルキル環を有する二環式ヘテロアリールを指す。

【０１９６】

「置換複素環」および「置換複素環式」(例えば、「置換ヘテロアリール」)とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されている複素環または複素環式基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2$

R_e、－N＝S(＝O)(R_a)、－R_aS(＝O)(＝NR_a)、S(＝O)(＝NR_a)(＝N(R_a)$_2$)(R_aまたはNを介して分子に連結している)、P(＝O)$_2$$R_e$、S(＝O)$_2OR_e$、P(＝O)$_2OR_e$、N$R_b$$R_c$、N$R_b$S(＝O)$_2$$R_e$、N$R_b$P(＝O)$_2$$R_e$、S(＝O)$_2NR_b$$R_c$、P(＝O)$_2NR_b$$R_c$、C(＝O)O$R_d$、C(＝O)$R_a$、C(＝O)N$R_b$$R_c$、OC(＝O)$R_a$、OC(＝O)N$R_b$$R_c$、N$R_b$C(＝O)O$R_e$、N$R_d$C(＝O)N$R_b$$R_c$、N$R_d$S(＝O)$_2NR_b$$R_c$、N$R_d$P(＝O)$_2NR_b$$R_c$、N$R_b$C(＝O)$R_a$またはN$R_b$P(＝O)$_2$$R_e$(式中、$R_a$の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、任意の利用可能な点または結合点におけるスピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１９７】

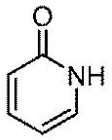
「オキソ」という用語は、

【化２２５】



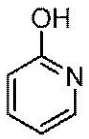
の置換基を指し、この置換基は炭素環または複素環上で炭素環原子に結合していてもよい。オキソ置換基が芳香族基、例えば、アリールまたはヘテロアリール上の炭素環原子に結合している場合、芳香族環上の結合は、原子価の必要条件を満たすために再編成されてもよい。例えば、２－オキソ置換基を有するピリジンは、構造

【化２２６】



を有することができ、この構造はまたその互変異性形態

【化２２７】



も含む。

【０１９８】

「アルキルアミノ」という用語は、構造－ＮＨＲ’(式中、Ｒ’は本明細書で定義された水素、アルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである)を有する基を指す。アルキルアミノ基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、イソ－プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、ｎ－ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、シクロヘキシルアミノなどを含むが、これらに限定されない。

【０１９９】

「ジアルキルアミノ」という用語は、構造－ＮＲＲ’(式中、ＲおよびＲ’は、それぞれ独立して、本明細書で定義されたアルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル、アリールまたは置換アリール、複素環または置換複素環である)を有する基を指す。ＲおよびＲ’は、ジアルキルアミノ部分が同じでも異なっていてもよい。ジアルキルアミノ基の例は、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジ(ｎ－プロピル)アミノ、ジ(イソ－プロピル)アミノ、ジ(シクロプロピル)アミノ、ジ(ｎ－ブチル)アミノ、ジ(ｔｅｒｔ－ブチル)アミノ、ジ(ネオペンチル)アミノ、ジ(ｎ－ペンチル)アミノ、ジ(ヘキシル)アミノ、ジ(シクロヘキシル)アミノなどを含むが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、ＲおよびＲ’は連結して、環式構造を形成する。得られる環式構造は芳香族であってもまたは非芳香族であってもよい。得られる環式構造の例は、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、１,２,４－トリアゾリルおよびテトラゾリルを含むが、これらに限定されない。

【０２００】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を指す。

【０２０１】

「置換されている」という用語は、分子、分子部分または置換基(例えば、本明細書で開示されているアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基)が、原子価により許容される１以上の置換基、好ましくは１～６つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されている実施形態を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に連結している)、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。上述の例示的な置換基において、例えば、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基は、それら自体適宜置換されていてもよい。「適宜置換されている」という用語は、分子、分子部分または置換基(例えば、本明細書で開示されているアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基)が上述の１以上の置換基で置換されていてもいなくてもよい実施形態を指す。

【０２０２】

他に指摘されていない限り、満たされていない原子価を有するいずれのヘテロ原子も、原子価を満たすのに十分な水素原子を有すると想定される。

【０２０３】

本発明の化合物は、同様に本発明の範囲内にある塩を形成することができる。本発明の化合物についての言及は、他に指摘されていない限り、その塩についての言及を含むと考

えられている。「塩」という用語は、本明細書で利用する場合、無機および／または有機の酸および塩基と共に形成される酸性塩および／または塩基性塩を表す。加えて、本発明の化合物が、例えば、限定されないが、ピリジンまたはイミダゾールなどの塩基性部分と、例えば、限定されないが、カルボン酸などの酸性部分の両方を含有する場合、両性イオン(「分子内塩」)が形成されてもよく、これらは本明細書で使用される場合、「塩」という用語に含まれる。薬学的に許容される(すなわち、無毒性で、生理学的に許容される)塩が好ましいが、ただし、調製中に利用することができる他の塩もまた、例えば、単離または精製工程において有用である。本発明の化合物の塩は、例えば、本明細書に記載の化合物を、ある量の酸または塩基、例えば、当量の酸または塩基と、媒体中、例えば、塩が沈殿する媒体または水性媒体中で反応させ、これに続いて凍結乾燥することによって形成することができる。

【０２０４】

塩基性部分、例えば、限定されないが、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環を含有する本発明の化合物は、様々な有機酸および無機酸と共に塩を形成することができる。例示的な酸付加塩は、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸と形成されるもの；例えば、トリフルオロ酢酸)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩(例えば、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩(例えば、２－ナフタレンスルホン酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩(例えば、３－フェニルプロピオン酸塩)、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば、硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えば、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。

【０２０５】

酸性部分、例えば、限定されないが、カルボン酸を含有する本発明の化合物は、様々な有機塩基および無機塩基と共に塩を形成することができる。例示的な塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩、有機塩基との塩(例えば、有機アミン)、例えば、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン(Ｎ,Ｎ－ビス(デヒドロアビエチル)エチレンジアミンと形成される)、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グリカミド、ｔ－ブチルアミンとの塩およびアミノ酸、例えば、アルギニン、リシンとの塩などを含む。塩基性の窒素含有基は、薬剤、例えば、低級アルキルハロゲン化物(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ジアルキル硫酸塩(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸塩)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、アラルキルのハロゲン化物(例えば、ベンジルおよびフェネチルの臭化物)およびその他の薬剤を用いて四級化することができる。

【０２０６】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた本明細書で想定されている。「プロドラッグ」という用語は、本明細書中で利用する場合、対象へ投与されると、代謝または化学的プロセスによる化学変換を受けることによって、本発明の化合物またはその塩および／もしくは溶媒和物を生成する化合物を表す。本発明の化合物の溶媒和物は、例えば、水和物を含む。

【０２０７】

本発明の化合物およびその塩または溶媒和物は、これらの互変異性形態(例えば、アミドまたはイミノール)として存在することができる。すべてのこのような互変異性形態は

、本明細書では本発明の一部として想定される。本明細書で使用される場合、化合物の任意の示された構造はその互変異性形態を含む。

【０２０８】

エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態を含む、本明細書に記載されている化合物のすべての立体異性体(例えば、様々な置換基上の不斉炭素により存在することができるもの)は、本発明の範囲内で想定されている。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくてもよいし(例えば、特定された活性を有する純粋なまたは実質的に純粋な光学異性体として)または、例えば、ラセミ体として、もしくは他のすべての立体異性体、もしくは他の選択された立体異性体と混和されていてもよい。本発明のキラル中心は、国際純正応用化学連合(International Union of Pure and Applied Chemistry)(ＩＵＰＡＣ)の１９７４年勧告により定義されているＳまたはＲ配置を有することができる。ラセミ体は、物理的方法、例えば、ジアステレオマーの誘導体の分別結晶化、分離、もしくは結晶化またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離によって分割することができる。個々の光学異性体は、限定しないが、従来の方法、例えば、光学活性酸との塩の形成、これに続く結晶化を含めた任意の適切な方法によりラセミ体から得ることができる。

【０２０９】

本発明の化合物は、９０重量％と等しいまたはそれよりも大きい、例えば、９５重量％と等しいまたはそれよりも大きい、９９重量％と等しいまたはそれよりも大きい量の化合物(「実質的に純粋な」化合物)を含有する組成物を得るためにこれらの調製後、好ましくは単離および精製され、次いで本明細書に記載されているように使用または製剤化される。このような「実質的に純粋な」本発明の化合物もまた本明細書で本発明の一部として想定されている。

【０２１０】

本発明の化合物のすべての立体配置の異性体は、混和物の形態または純粋もしくは実質的に純粋な形態のいずれかで想定されている。本発明の化合物の定義は、ｃｉｓ(Ｚ)とｔｒａｎｓ(Ｅ)アルケン異性体の両方、ならびに環式炭化水素または複素環式環のｃｉｓとｔｒａｎｓ異性体を包含する。

【０２１１】

明細書全体にわたり、その基および置換基は、安定した部分および化合物をもたらすように選択することができる。

【０２１２】

特定の官能基および化学的用語の定義が本明細書でさらに詳細に記載されている。本発明の目的のため、化学元素は元素周期表、ＣＡＳバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.、内表紙に従い特定され、特定の官能基は一般的にその中に記載されている通り定義される。さらに、有機化学の一般的な原理、ならびに特定の官能基部分および反応性は、"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)に記載されている。

【０２１３】

本発明のある化合物は、特に幾何学的形態または立体異性形態で存在することができる。本発明は、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－異性体、Ｒ－およびＳ－エナンチオマー、ジアステレオマー、(Ｄ)－異性体、(Ｌ)－異性体、そのラセミ混合物、ならびにこれらの他の混合物を含むすべてのこのような化合物が本発明の範囲内に含まれると想定している。追加の不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在し得る。すべてのこのような異性体、ならびにこれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

【０２１４】

様々な異性体比のいずれかを含有する異性体の混合物を、本発明に従い利用することができる。例えば、２種の異性体のみを組み合わせる場合、５０：５０、６０：４０、７０：３０、８０：２０、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、９８：２、９９：１または１００：０異性体比を含有する混合物がすべて本発明により想定される。当業者で

あれば、さらに複雑な異性体混合物に対して類似の比が想定されることを容易に認識することになる。

【０２１５】

本発明はまた、１個または複数の原子が、通常自然界に見られる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子により置き換えられているという事実を除いて、本明細書で開示されている化合物と同一である同位体標識した化合物を含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ^{2}Ｈ(またはＤ)、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆおよび^{36}Ｃｌを含む。上述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する、本発明の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、本発明の範囲内にある。ある特定の同位体標識した本発明の化合物、例えば、放射性同位体、例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃが組み込まれた化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識した同位体、すなわち、^{3}Ｈおよび炭素１４同位体、すなわち、^{14}Ｃは、これらの調製の容易さおよび検出性から特に好ましい。さらに、より重い同位体、例えば、重水素、すなわち、^{2}Ｈによる置換は、より大きな代謝安定性がもたらすある特定の治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要用量の減少を得ることができ、したがって一部の状況では好ましいこともある。同位体標識化合物は、非同位体標識試薬の代わりに容易に入手できる同位体標識試薬を用いて、以下のスキームおよび／または実施例で開示された手順を実行することにより、一般的に調製することができる。

【０２１６】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、このエナンチオマーは、不斉合成によりまたはキラル補助剤を用いた誘導により調製することができ、ここでは、生成したジアステレオマーの混合物を分離し、補助基を開裂して、所望の純粋なエナンチオマーを得る。代わりに、分子が塩基性官能基、例えば、アミノまたは酸性官能基、例えば、カルボキシルを含有する場合、適当な光学的に活性のある酸または塩基を用いてジアステレオマー塩を形成し、これに続いて、こうして形成されたジアステレオマーを当技術分野で周知の分別結晶化またはクロマトグラフィーの手段により分割し、その後純粋なエナンチオマーを回収する。

【０２１７】

本明細書に記載されている化合物は、任意の数の置換基または官能基部分で置換されていてもよいことを認識されたい。一般的に、「置換されている」という用語は、「適宜」という用語が先行するかまたはしないかに関わらずおよび置換基が本発明の式に含有されているかいないかに関わらず、所与の構造において、水素基を、特定された置換基の基で置き換えることを指す。任意の所与の構造において１つより多くの位置が、特定された群から選択される１つより多くの置換基で置換されていてもよい場合、置換基はすべての位置において同じまたは異なってもよい。本明細書で使用される場合、「置換されている」という用語は、有機化合物のすべての許容できる置換基を含むことを想定している。広範な態様では、許容できる置換基は、有機化合物の非環式および環式の、分枝および非分枝の、炭素環式および複素環式の、芳香族および非芳香族の置換基を含む。本発明の目的のため、ヘテロ原子、例えば、窒素は、水素置換基および／またはヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載されている有機化合物の任意の許容できる置換基を有することができる。さらに、本発明は、有機化合物の許容できる置換基を任意の方法で限定することを意図するものではない。本発明で想定される置換基および可変要素の組合せは、好ましくは治療において、例えば、増殖性障害の治療において有用な、安定した化合物の形成をもたらすものである。「安定した」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは製造を可能にするのに十分な安定性を保有し、化合物が検出されるのに十分な期間の間、好ましくは本明細書で詳述された目的に対して有用であるのに十分な期間の間、その完全性を維持する化合物を指す。

【０２１８】
本明細書で使用される場合、「がん」および同等に、「腫瘍」という用語は、宿主起源の異常に複製している細胞が対象において検出可能な量で存在する状態を指す。がんは悪性または非悪性のがんであってよい。がんまたは腫瘍は、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫(ヒトＴ細胞リンパ向性ウイルス(ＨＴＬＶ－１)により引き起こされるものを含む)、胆管がん；脳がん；乳がん；子宮頸がん；絨毛癌；結腸がん；子宮内膜がん；食道がん；胃体(gastric)(胃(stomach))がん；上皮内新生物；白血病；リンパ腫；肝臓がん；肺がん(例えば、小細胞および非小細胞)；黒色腫；神経芽細胞腫；口腔がん；卵巣がん；膵臓がん；前立腺がん；直腸がん；腎(腎臓)がん；肉腫；皮膚がん；精巣がん；甲状腺がん；ならびに他の癌および肉腫を含むが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「リンパ腫」という用語は、リンパ球から発症するリンパ系または血液がんのがんを指す。がんは、原発性または転移性であってよい。がん以外の疾患がＲａｓシグナル伝達経路の構成成分の変異性変化に関連していることもあり、本明細書で開示されている化合物を使用して、これらの非がん疾患を治療することができる。このような非がん疾患は、以下を含み得る：神経線維腫症；レオパード症候群；ヌーナン症候群；レジウス症候群；コステロ症候群；心臓顔皮膚症候群；遺伝性歯肉線維腫症１型；自己免疫性リンパ増殖症候群；および毛細血管奇形－脳動静脈奇形(arterovenous malformation)。
【０２１９】
本明細書で使用される場合、「有効量」とは、所望の結果を達成するまたは促進するために必要なまたは十分な任意の量を指す。ある場合には、有効量は治療有効量である。治療有効量は、対象において所望の生物学的応答を促進または達成するために必要または十分な任意の量である。任意の特定の用途に対する有効量は、治療を受けている疾患もしくは状態、投与される特定の薬剤、対象のサイズまたは疾患もしくは状態の重症度のような要因に応じて変動し得る。当業者であれば、過度の実験を必要とすることなく、特定の薬剤の有効量を経験的に決定することができる。
【０２２０】
本明細書で使用される場合、「対象」という用語は脊椎動物を指す。一実施形態では、対象は哺乳動物または哺乳動物の種である。一実施形態では、対象はヒトである。他の実施形態では、対象はヒト以外の脊椎動物、限定しないが、ヒト以外の霊長類、実験動物、家畜、競走馬、飼育動物および非飼育物を含む。
【０２２１】
「免疫細胞」という用語は、本明細書で使用される場合、先天性および後天性免疫系の細胞を指し、限定されないが、好中球、好酸球、好塩基球、グリア細胞(例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイト)、単球、マクロファージ、樹状細胞、Ｂ細胞、Ｔ細胞およびＮＫ細胞を含むリンパ球を含む。
【０２２２】
本明細書で使用される場合、「従来のＴ細胞」とは、αβＴ細胞受容体(「ＴＣＲ」)ならびに共同受容体ＣＤ４またはＣＤ８を発現するＴリンパ球である。従来のＴ細胞は、末梢血、リンパ節および組織に存在する。Roberts and Girardi, "Conventional and Unconventional T Cells", Clinical and Basic Immunodermatology, pp. 85-104, (Gaspari and Tyring (ed.)), Springer London (2008)を参照されたい。本明細書で使用される場合、「従来にないＴ細胞」とは、γδ　ＴＣＲを発現するリンパ球であり、上皮の環境、例えば、皮膚、消化管または泌尿生殖器に一般的に宿ることができる。従来にないＴ細胞の別のサブセットは不変異型ナチュラルキラーＴ(「ＮＫＴ」)細胞であり、この細胞は、従来のＴ細胞の表現型および機能的能力、ならびにナチュラルキラー細胞の特徴(例えば、細胞傷害性活性)を有する。同文献を参照されたい。本明細書で使用される場合、制御性Ｔ細胞(「Ｔｒｅｇ」)とは、免疫系をモジュレートし、自己抗原に対する耐性を維持し、自己免疫疾患を取り消し、他の点では免疫の刺激を抑制するまたは他の細胞の応答を活性化するＴ細胞の亜集団である。Ｔｒｅｇは多くの形態を取るが、最もよく理解されているのが、ＣＤ４、ＣＤ２５およびＦｏｘｐ３を発現するものである

。本明細書で使用される場合、「天然Ｔｒｅｇ」または「ｎＴｒｅｇ」とは、胸腺において発生するＴｒｅｇまたは細胞を指す。本明細書で使用される場合、「誘発性Ｔｒｅｇ」または「ｉＴｒｅｇ」とは、胸腺の外側の成熟したＣＤ４＋の従来のＴ細胞から発生するＴｒｅｇまたは細胞を指す。

【０２２３】

Ａｋｔ３の「活性」とは、Ａｋｔ３タンパク質の生物学的機能を指す。生体活性は、タンパク質の基底レベルの活性を増加もしくは減少させることにより、タンパク質の基底レベルのアビディティー、タンパク質の量、Ａｋｔタンパク質の１種または複数の他のアイソフォーム(例えば、Ａｋｔ１またはＡｋｔ２)に対するＡｋｔ３の比を増加もしくは減少させることにより、タンパク質の発現レベルを増加もしくは減少させる(Ａｋｔ３のｍＲＮＡ発現を増加または低減させることを含む)ことによりまたはこれらの組合せにより、増加または減少させることができる。例えば、生物学的に利用可能Ａｋｔ３タンパク質は、キナーゼ活性を有し、Ａｋｔ３の基質に結合し、リン酸化することができるタンパク質である。生物学的に利用可能ではないＡｋｔ３タンパク質は、誤局在化するまたはＡｋｔ基質に結合して、リン酸化することができないＡｋｔ３タンパク質を含む。

【０２２４】

一部の実施形態では、本開示化合物は、Ａｋｔ１およびＡｋｔ２と比較して、Ａｋｔ３を選択的にモジュレートする。一部の実施形態では、開示化合物のいずれか１つは、統計学的に有意な程度までＡｋｔ１およびＡｋｔ２をモジュレートしない。他の実施形態では、本開示化合物によるＡｋｔ３のモジュレーションは、これらのＡｋｔ１および／またはＡｋｔ２のモジュレーションより約５倍、約１０倍、約１５倍、約５０倍、約１００倍、約１０００倍または約５０００倍大きい。

【０２２５】

本明細書で使用される場合、「ペプチド」または「ポリペプチド」という用語は、修飾に関わらず(例えば、リン酸化またはグリコシル化)、任意の長さのアミノ酸の鎖を指す。この用語はタンパク質およびその断片を含む。ポリペプチドは「外因性」であり得、これは、ポリペプチドが「異種性である」、すなわち、利用される宿主細胞に対して外来性である、例えば、細菌性細胞により生成されたヒトポリペプチドであることを意味する。ポリペプチドはアミノ酸残基配列として本明細書で開示されている。それらの配列は、アミノからカルボキシ末端へと左から右の方向で書かれている。標準的な命名法に従い、アミノ酸残基配列は、以下の通りに示される３文字または１文字のコードのいずれかにより命名されている：アラニン(Ａｌａ、Ａ)、アルギニン(Ａｒｇ、Ｒ)、アスパラギン(Ａｓｎ、Ｎ)、アスパラギン酸(Ａｓｐ、Ｄ)、システイン(Ｃｙｓ、Ｃ)、グルタミン(Ｇｌｎ、Ｑ)、グルタミン酸(Ｇｌｕ、Ｅ)、グリシン(Ｇｌｙ、Ｇ)、ヒスチジン(Ｈｉｓ、Ｈ)、イソロイシン(Ｉｌｅ、Ｉ)、ロイシン(Ｌｅｕ、Ｌ)、リシン(Ｌｙｓ、Ｋ)、メチオニン(Ｍｅｔ、Ｍ)、フェニルアラニン(Ｐｈｅ、Ｆ)、プロリン(Ｐｒｏ、Ｐ)、セリン(Ｓｅｒ、Ｓ)、スレオニン(Ｔｈｒ、Ｔ)、トリプトファン(Ｔｒｐ、Ｗ)、チロシン(Ｔｙｒ、Ｙ)およびバリン(Ｖａｌ、Ｖ)。

【０２２６】

「～の発現を刺激する」という用語は、～の発現に影響を与えること、例えば、発現もしくは活性を誘発するまたは正常な、健康な対照と比べて増加した／より大きな発現または活性を誘発することを意味する。

【０２２７】

「免疫を活性化する応答」、「免疫応答を活性化する」および「免疫を刺激する応答」という用語は、先天性または適応性免疫の活性化または効率を開始する、誘発する、増強するまたは増加させる応答を指す。このような免疫応答は、例えば、レシピエント患者において、ペプチドに対抗して誘導される有益な体液性(抗体媒介性)および／または細胞の(抗原特異的Ｔ細胞またはこれらの分泌物により媒介される)応答の発生を含む。このような応答は、免疫原の投与により誘発される能動的応答または抗体もしくは初回刺激を受けたＴ細胞の投与により誘発される受動的応答であり得る。細胞の免疫応答は、抗原特異的

ＣＤ４＋Ｔヘルパー細胞および／またはＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞を活性化するために、ポリペプチドエピトープを、クラスＩまたはクラスIIの主要組織適合遺伝子複合体(「ＭＨＣ」)分子と共同で提示することにより誘発される。応答はまた、単球、マクロファージ、ＮＫ細胞、好塩基球、樹状細胞、アストロサイト、ミクログリア細胞、好酸球の活性化、好中球または先天性免疫の他の構成成分の活性化または動員を含むことができる。細胞媒介性免疫学的応答の存在は増殖アッセイ(ＣＤ４＋Ｔ細胞)または細胞傷害性Ｔリンパ球(「ＣＴＬ」)アッセイにより決定することができる。免疫原の保護効果または治療効果に対する体液性および細胞応答の相対的寄与率は、抗体およびＴ細胞を、免疫された同系動物から別々に単離し、第２の対象における保護効果または治療効果を測定することにより区別することができる。

【０２２８】

「抑制的免疫応答」および「免疫を抑制する応答」は、先天性または適応性免疫の活性化または効率を減少させるまたは予防する応答を指す。

【０２２９】

「免疫寛容」という用語は、潜在的に有害な免疫応答を予防し、抑制しまたは非有害な免疫応答へとシフトさせる任意の機序を指す(Bach, et al., N. Eng. J. Med., 347:911-920 (2002)を参照されたい)。

【０２３０】

「免疫原性薬剤」または「免疫原」という用語とは、アジュバントと適宜併せて、それ自体哺乳動物への投与に対する免疫学的応答を誘発することが可能な薬剤を指す。

【０２３１】

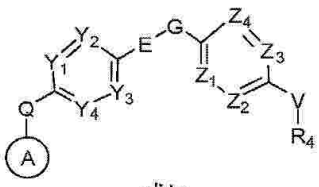
化合物

一態様では、Ａｋｔ３モジュレーターとして式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、IIａ、IIｂ、IIｃ、IIIａ、IIIｂ、IIIｃ、IVａ、IVｂまたはIVｃの化合物が記載されている。出願人らは驚くことに、本明細書で開示されている化合物が、その構造および置換に応じて、Ａｋｔ３活性をモジュレートする、例えば、Ａｋｔ３活性および／または下流の事象を活性化するまたは阻害することを発見した。

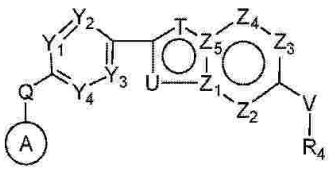
【０２３２】

一態様では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、IIａ、IIｂ、IIｃ、IIIａ、IIIｂ、IIIｃ、IVａ、IVｂまたはIVｃ

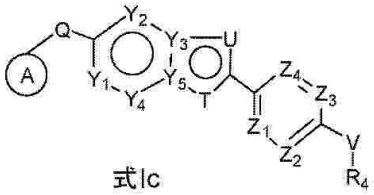
【化２２８】


式Ia

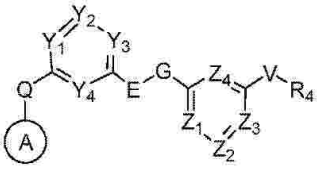
;


式Ib

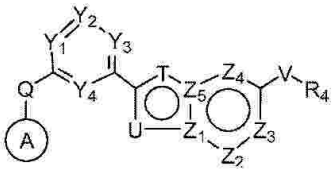
;


式Ic

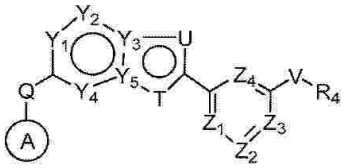
;


式IIa

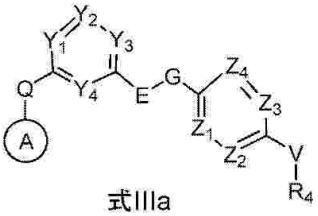
;


式IIb

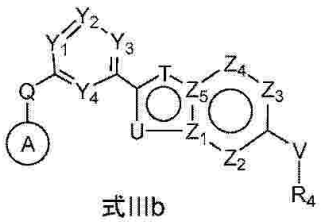
;


式IIc

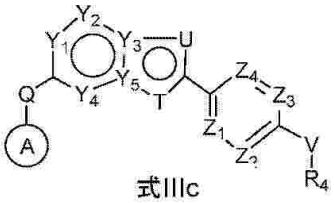
;


式IIIa

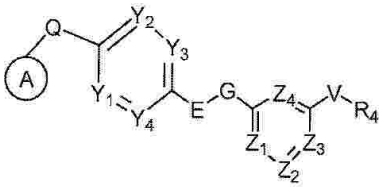
;


式IIIb

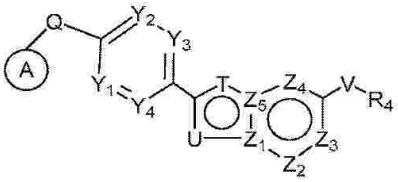
;

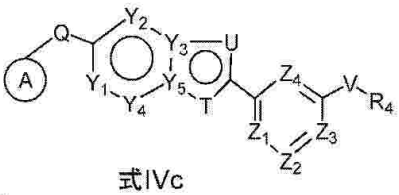

式IIIc

;


式IVa

;


式IVb


式IVc

;または

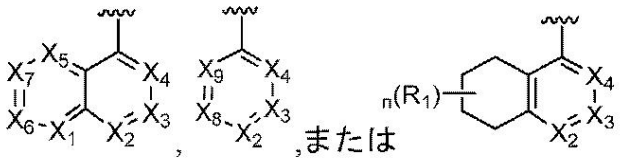
〔式中、

【化２２９】



は、

【化２３０】

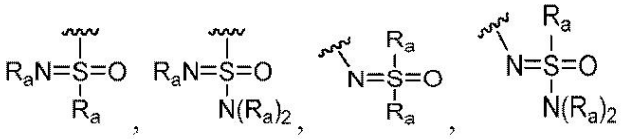


であり、

Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８およびＸ９の各存在は、独立して、ＣＲ１またはＮであり、

Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化２３１】



および１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

Ｒ１の(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２でそれぞれ適宜置換されており、

ｎは、原子価により許容される０～４の整数であり、

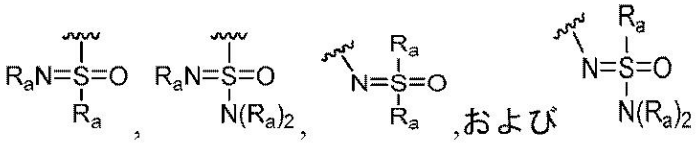
Ｑは、Ｃ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり、

Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはＣＲ２であり、

Ｒ２は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(

Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

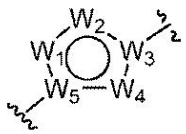
【化２３２】



からなる群から選択され、

－Ｅ－Ｇ－は、－(Ｃ＝Ｏ)ＮＲｘ－、－ＮＲｘ(Ｃ＝Ｏ)－、－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、－Ｏ(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｏ－、－ＳＯ２ＮＲｘ－、－ＮＲｘＳＯ２－または

【化２３３】



であり、

Ｒｘの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたはＲｘとＹ２、ＲｘとＹ３、ＲｘとＺ１、もしくはＲｘとＺ４が一緒になって、適宜置換されている５～６員複素環を形成し、

Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４およびＷ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＣＲ６、ＮまたはＮＲ６であり、

Ｒ６の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキルおよび(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｔの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａであり、

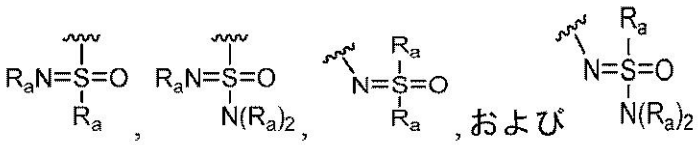
Ｕの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａであり、

Ｒｂの各存在は、独立して、Ｈまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルであり、

Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはＣＲ３であり、

Ｒ３は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ

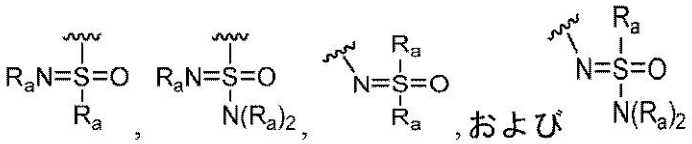
【化２３４】



からなる群から選択され、

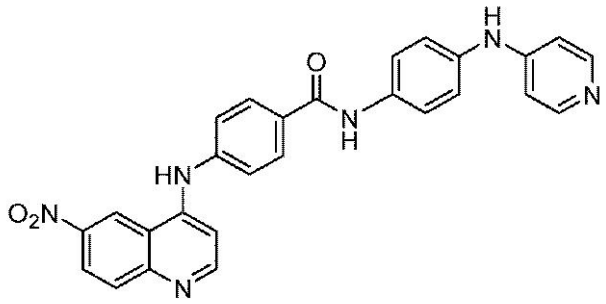
Ｖは存在しないか、Ｃ(Ｒａ)２、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＳＯ２ＲａまたはＯであ

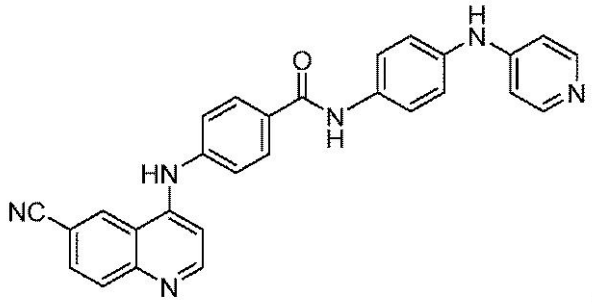
り、
　R_4は、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、それぞれは１つもしくは複数のR_5で適宜置換されているか、
　または代わりにVおよびR_4が一緒になって、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルもしくは(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキルを形成し、
　R_5の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－OR_a、－SR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－CN、－NC、NO_2、N_3、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$、－$N(R_a)SO_2R_a$、$N(R_a)COR_a$、
【化２３５】

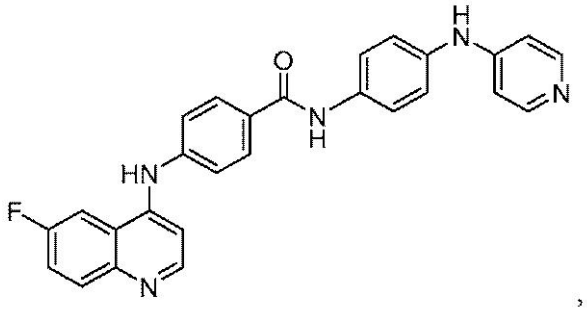


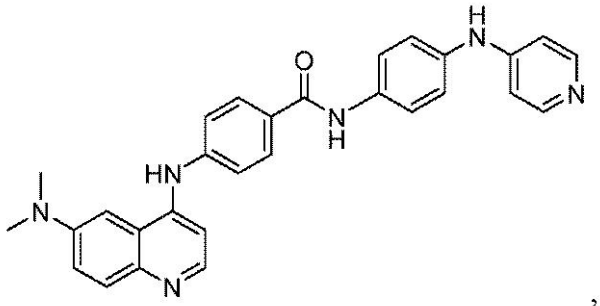
からなる群から選択され、
　R_aの各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたは２つのR_aが一緒になって、ハロゲンもしくは(C_1～C_6)アルキルで適宜置換されている４～６員環を形成する。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、ただし、化合物は

【化２３６】

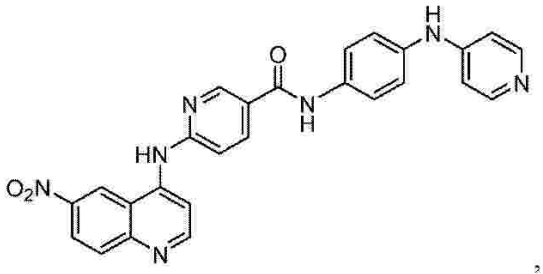
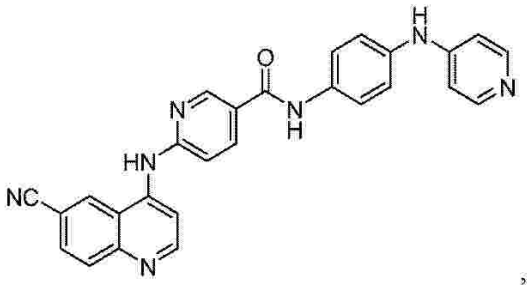
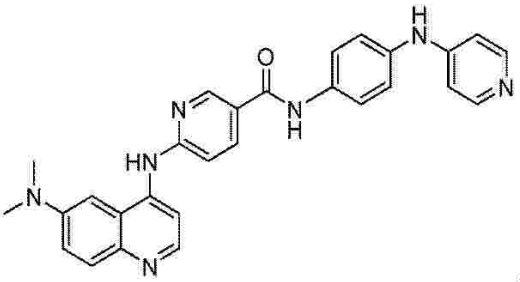
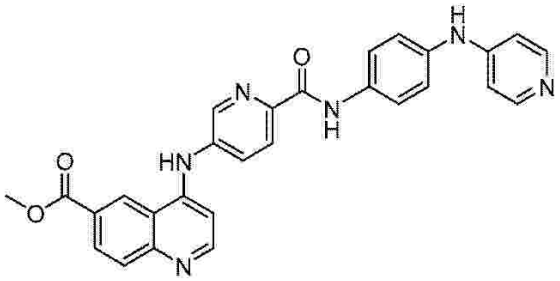
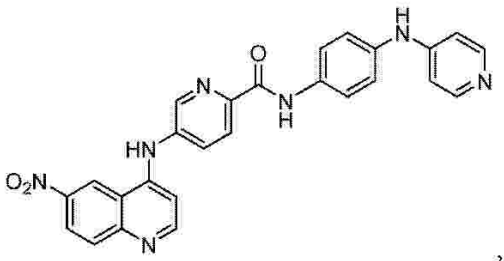
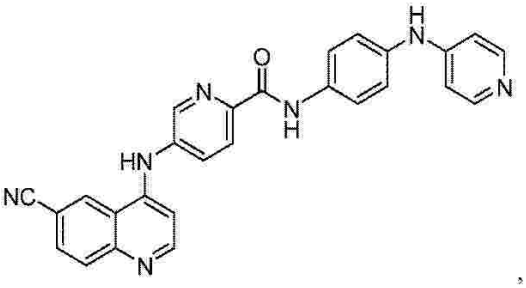
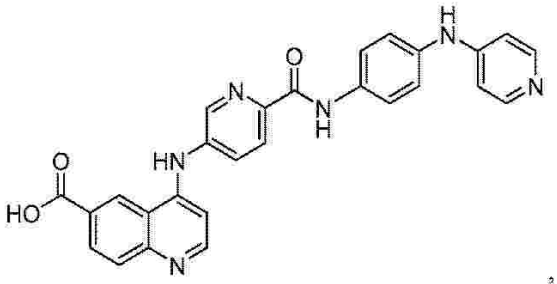

,


,


,


,

【化２３７】


,

,

,

,

,

,

,

10

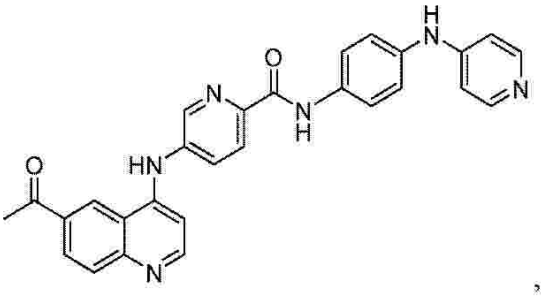
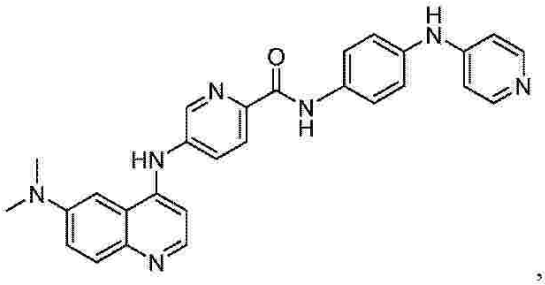
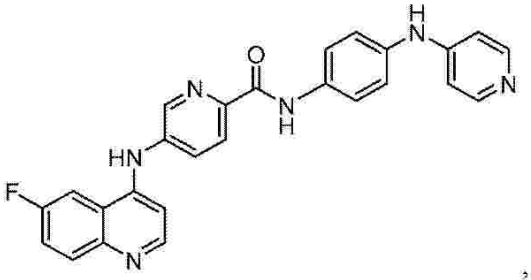
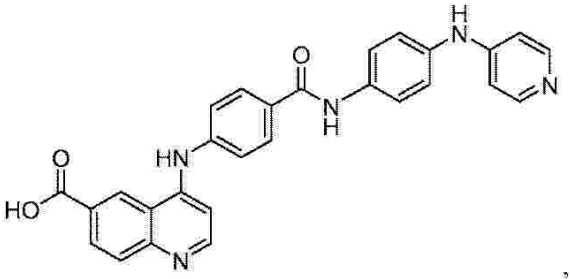
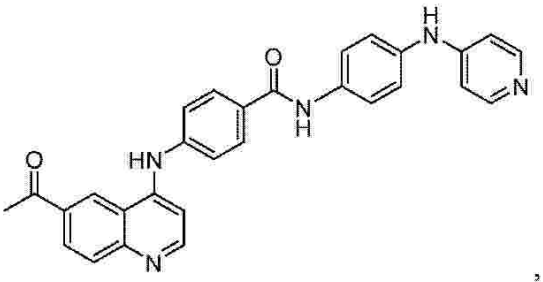
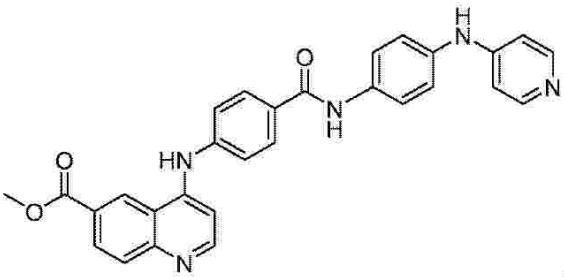
20

30

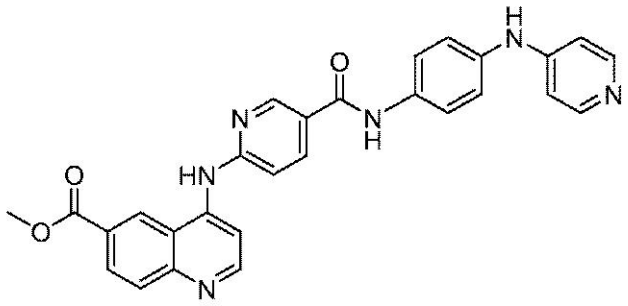
40

50

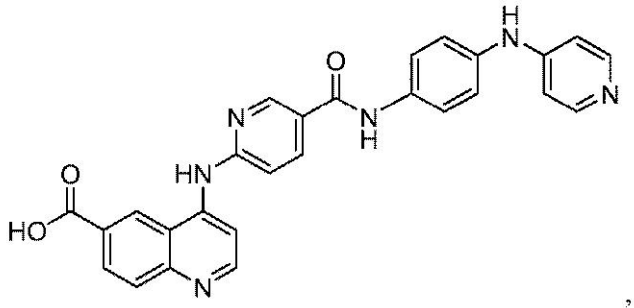
【化２３８】


,

,

,

,

,

,

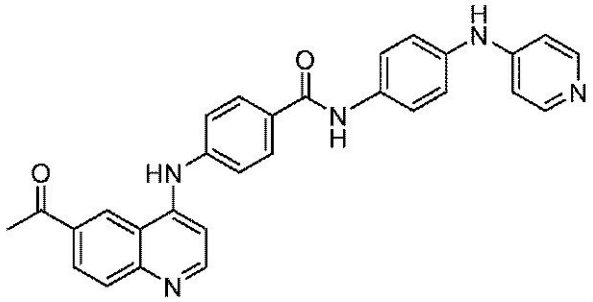
【化２３９】



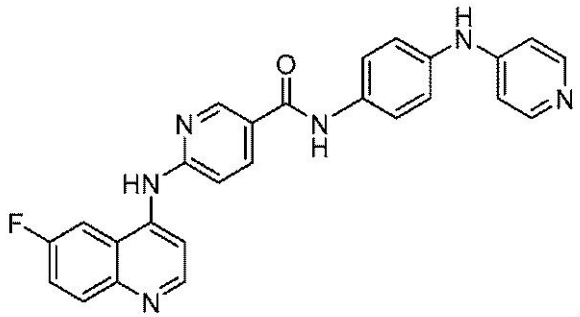
，



，



，または



．

ではないものが記載されている。

【０２３３】

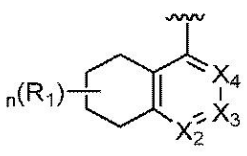
一部の実施形態では、

【化２４０】

Ⓐ

は

【化２４１】



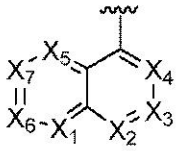
である。一部の実施形態では、

【化２４２】



は

【化２４３】



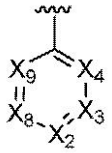
である。一部の実施形態では、

【化２４４】



は

【化２４５】



である。

【０２３４】

一部の実施形態では、ＱはＣ(Ｒａ)２、ＯまたはＮＲａである。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはＮＲａである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはＮＣＨ３またはＮＣＨ２ＣＨ３である。一部の実施形態では、ＱはＮ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａである。一部の実施形態では、ＱはＮ(Ｃ＝Ｏ)Ｈである。一部の実施形態では、ＱはＮ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ３またはＮ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ２ＣＨ３である。一部の実施形態では、ＱはＮＳＯ２Ｈである。一部の実施形態では、ＱはＮＳＯ２ＣＨ３またはＮＳＯ２ＣＨ２ＣＨ３である。

【０２３５】

一部の実施形態では、ｎは０、１、２、３または４である。一部の実施形態では、ｎは０である。一部の実施形態では、ｎは１である。一部の実施形態では、ｎは２である。一部の実施形態では、ｎは３である。一部の実施形態では、ｎは４である。

【０２３６】

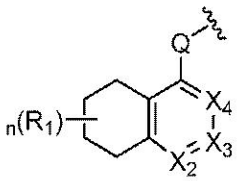
一部の実施形態では、

【化２４６】



は

【化２４７】

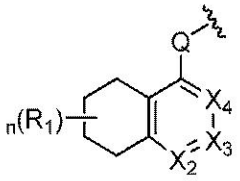


である。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4は、それぞれ独立して、CR_1またはＮである。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4はCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4はＣＨである。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4のうちの１つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4のうちの１つはＮであり、残りはＣＨである。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4のうちの２つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4のうちの２つはＮであり、残りはＣＨである。

【０２３７】

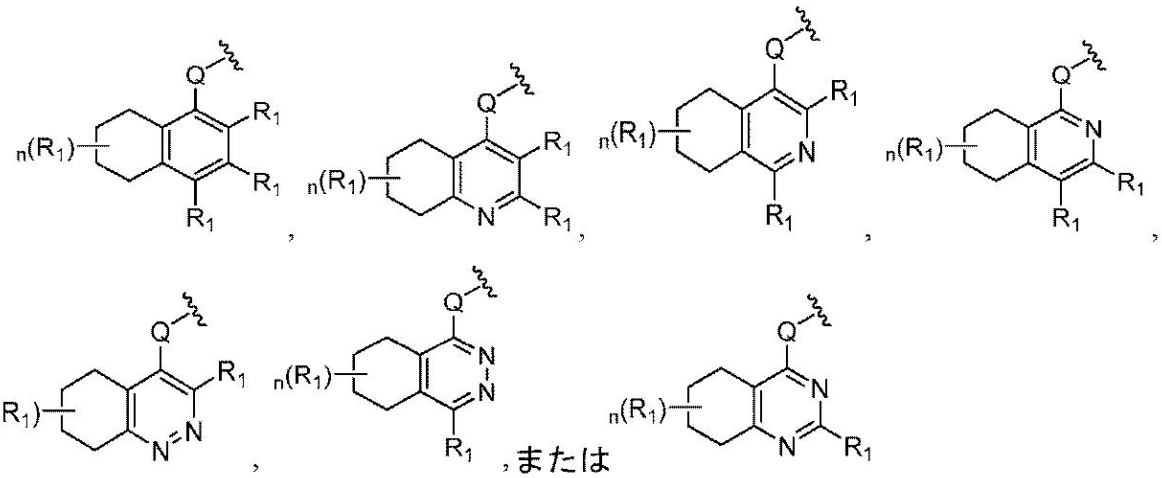
一部の実施形態では、構造部分

【化２４８】



は、

【化２４９】

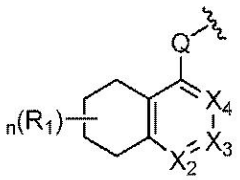


の構造を有する。

【０２３８】

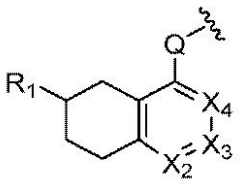
一部の実施形態では、構造部分

【化２５０】



は、

【化２５１】

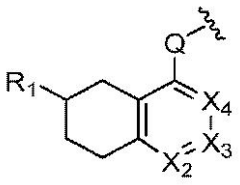


の構造を有する。

【０２３９】

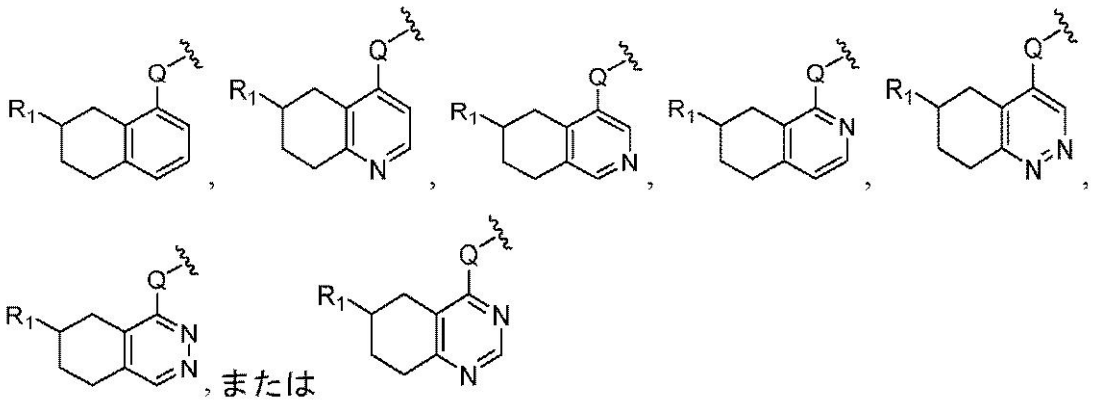
一部の実施形態では、構造部分

【化２５２】



は、

【化２５３】



の構造を有する。

【０２４０】

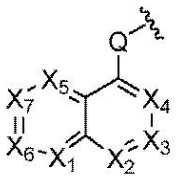
一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7は、それぞれ独立して、CR_1またはＮである。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7はCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7は、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの１つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの１つはＮであり、残りは、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの２つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの２つはＮであり、残りは、それぞれ独立してＣＨ、Ｃ(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの３つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの３つはＮであり、残りはそれぞれ独立してＣＨ、Ｃ(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの４つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの４つはＮであり、残りは、それぞれ独立してＣＨ、Ｃ(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施

形態では、X_2はNであり、X_7はCR_1であり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6は、それぞれ独立してCH、C(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2はNであり、X_7はCR_1であり、X_3はC(ハロゲン)またはCCH_3であり、X_1、X_4、X_5およびX_6はCHである。一部の実施形態では、X_2およびX_7はNであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6はCR_1である。一部の実施形態では、X_2およびX_7はNであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6は、それぞれ独立して、CH、C(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9は、それぞれ独立して、CR_1またはNである。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9はCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9は、それぞれ独立して、CH、C(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの１つはNであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの１つはNであり、残りは、それぞれ独立して、CH、C(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの２つはNであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの２つはNであり、残りは、それぞれ独立して、CH、C(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの３つはNであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの３つはNであり、残りは、それぞれ独立して、CH、C(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの４つはNであり、１つはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの４つはNであり、１つはCH、C(ハロゲン)またはCCH_3である。一部の実施形態では、ハロゲンはF、Cl、BrまたはIである。一部の実施形態では、ハロゲンはFである。

【０２４１】

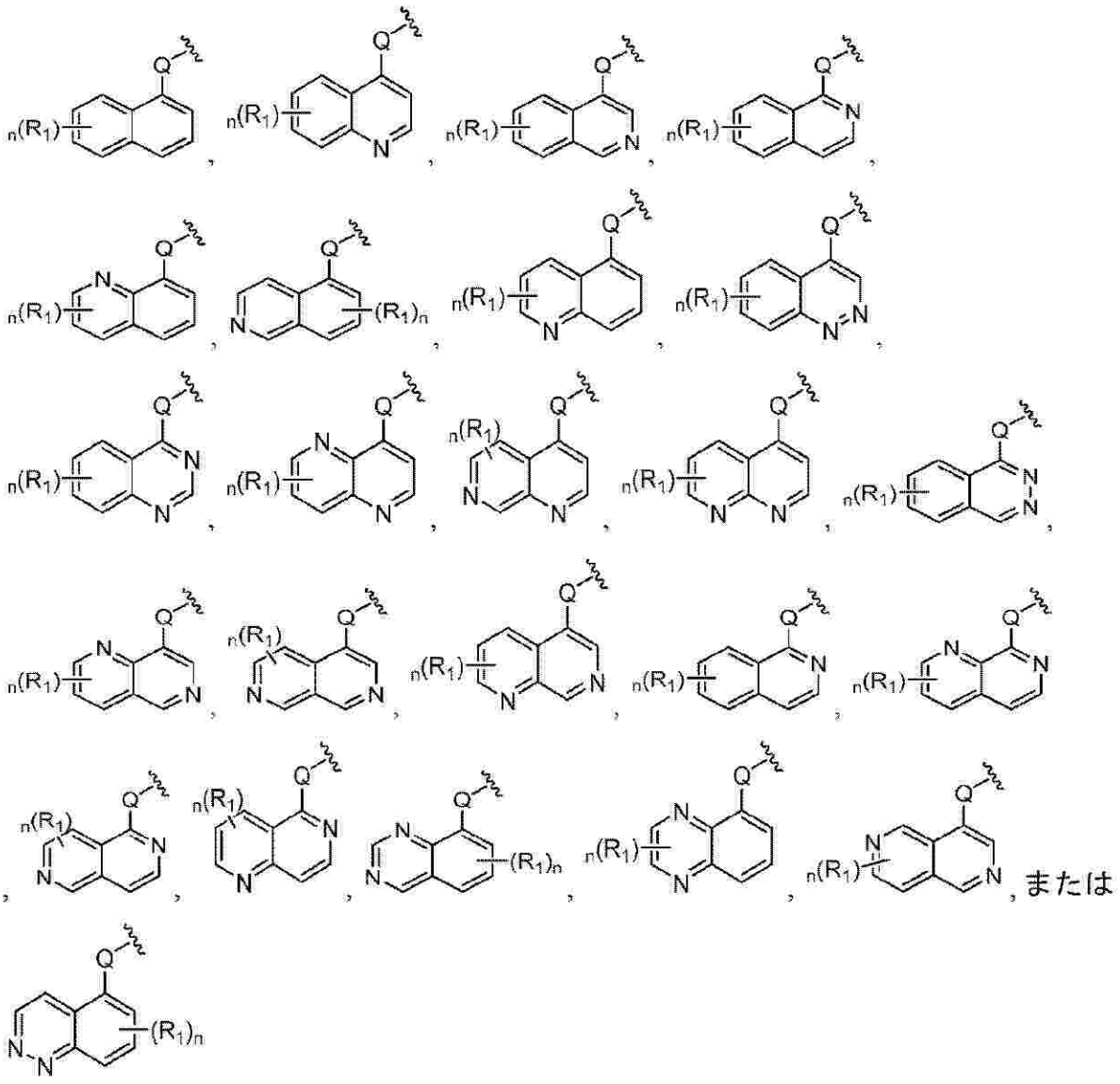
一部の実施形態では、構造部分

【化２５４】



は、

【化２５５】

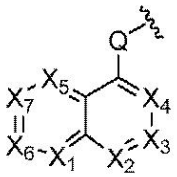


の構造を有する。

【０２４２】

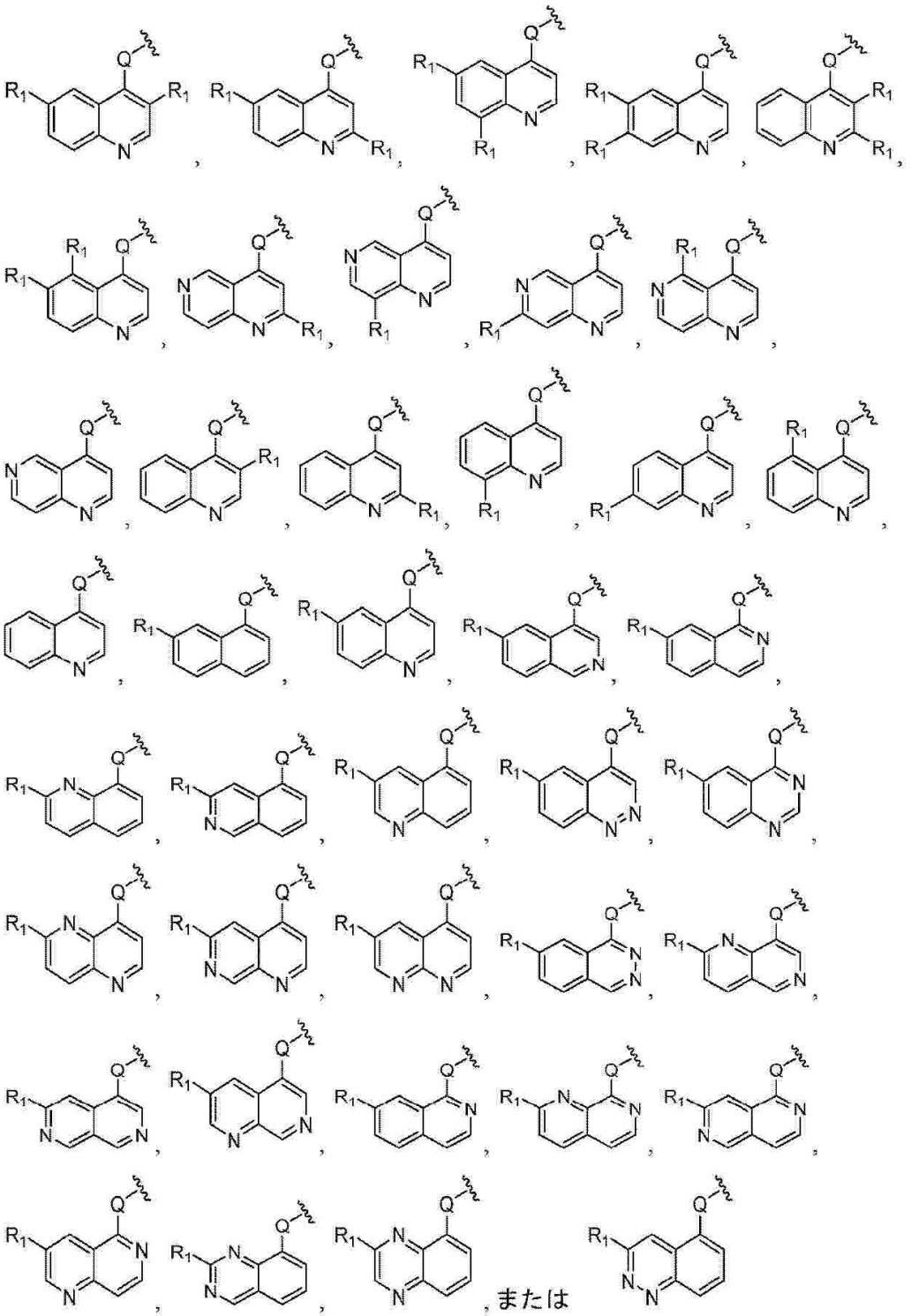
一部の実施形態では、構造部分

【化２５６】



は、

【化２５７】

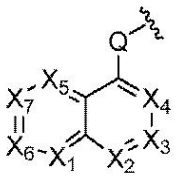


の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはNR_a、$N(C=O)R_a$またはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはNCH_3またはNCH_2CH_3である。

【０２４３】

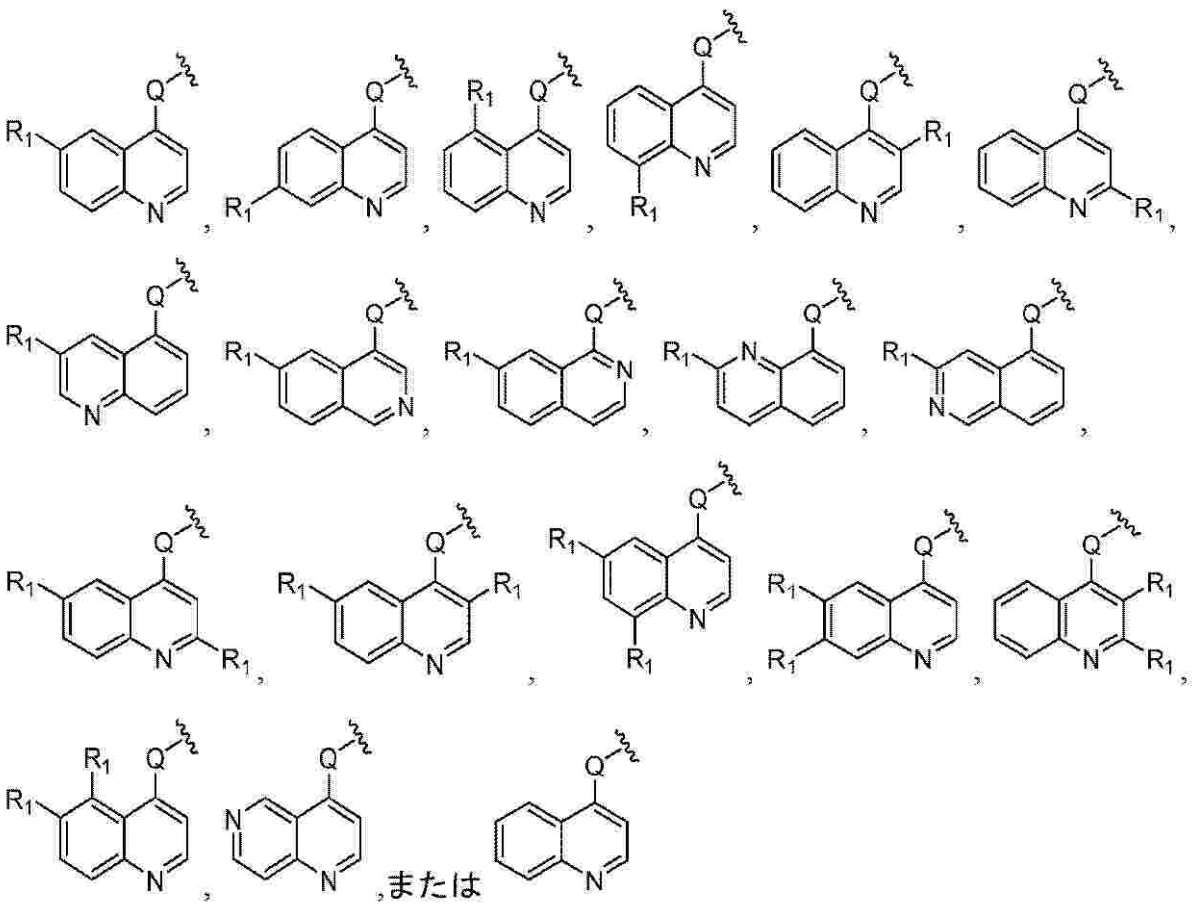
一部の実施形態では、構造部分

【化２５８】



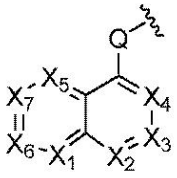
は、

【化２５９】



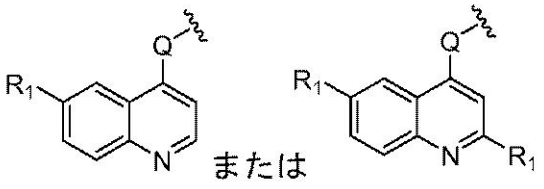
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２６０】



は、

【化２６１】

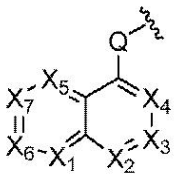


の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはNCH_3またはNCH_2CH_3である。

【０２４４】

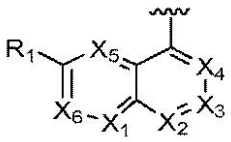
一部の実施形態では、構造部分

【化２６２】



は、

【化２６３】

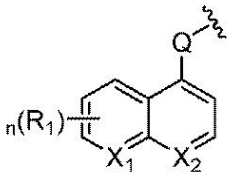


の構造を有する。

【０２４５】

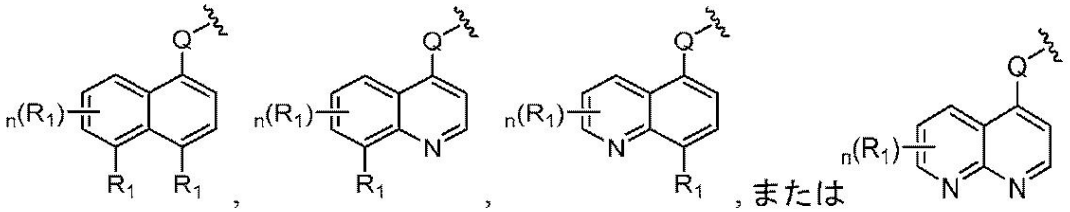
一部の実施形態では、構造部分

【化２６４】



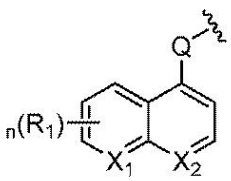
は、

【化２６５】



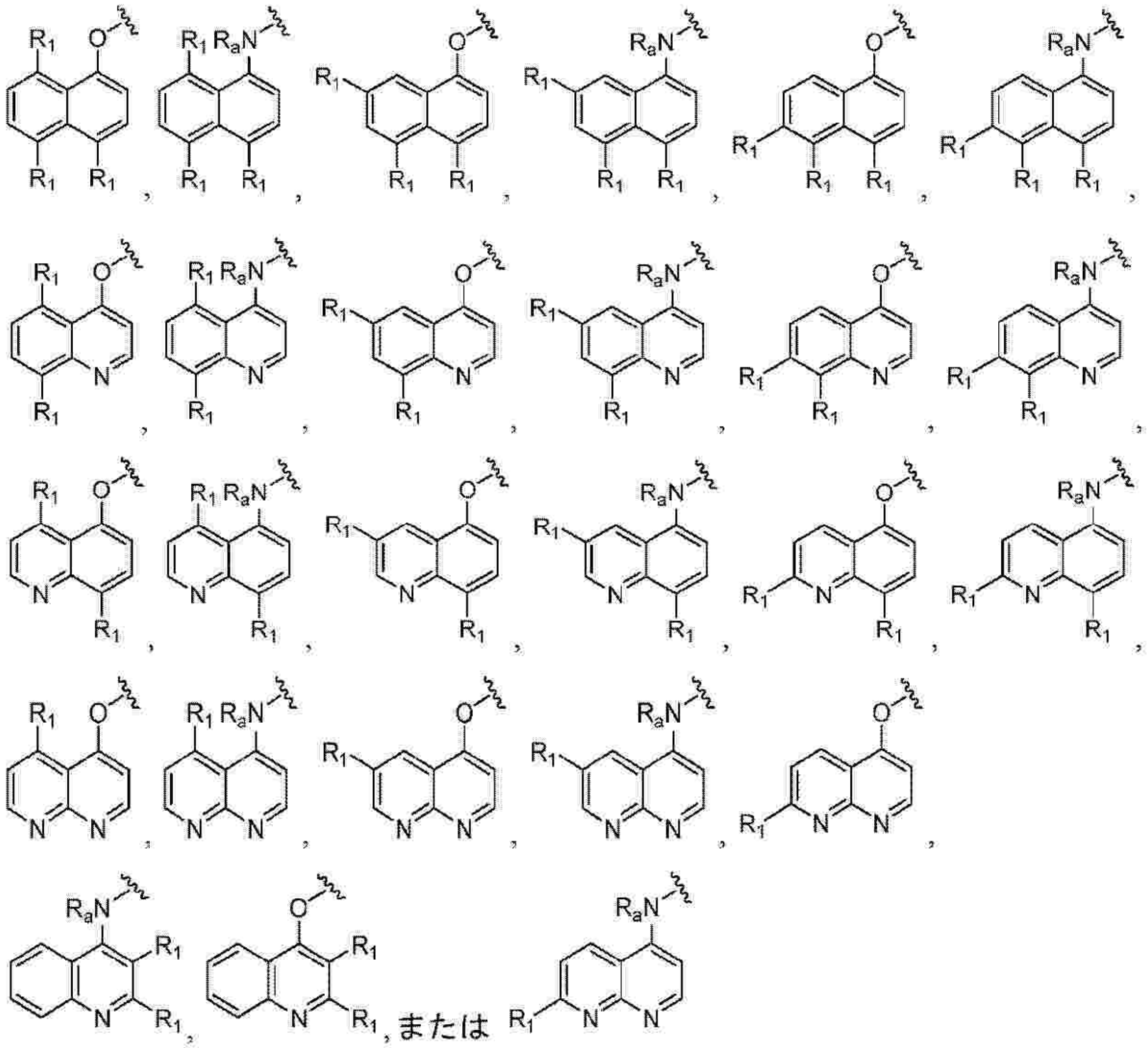
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２６６】

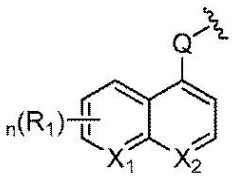


は、

【化２６７】

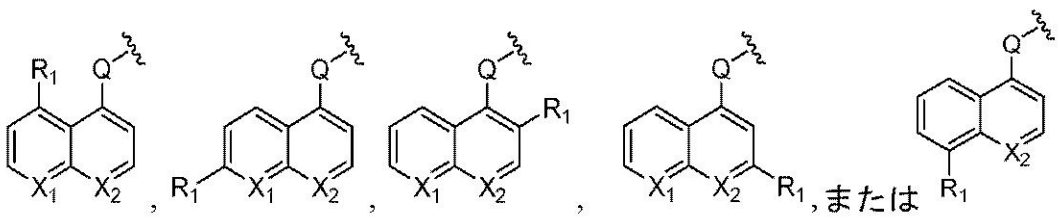

R1
O
RaN
N
,
,
,

【化２７０】



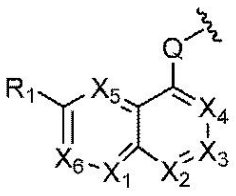
は、

【化２７１】



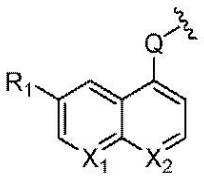
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２７２】



は、

【化２７３】

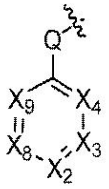


の構造を有する。

【０２４６】

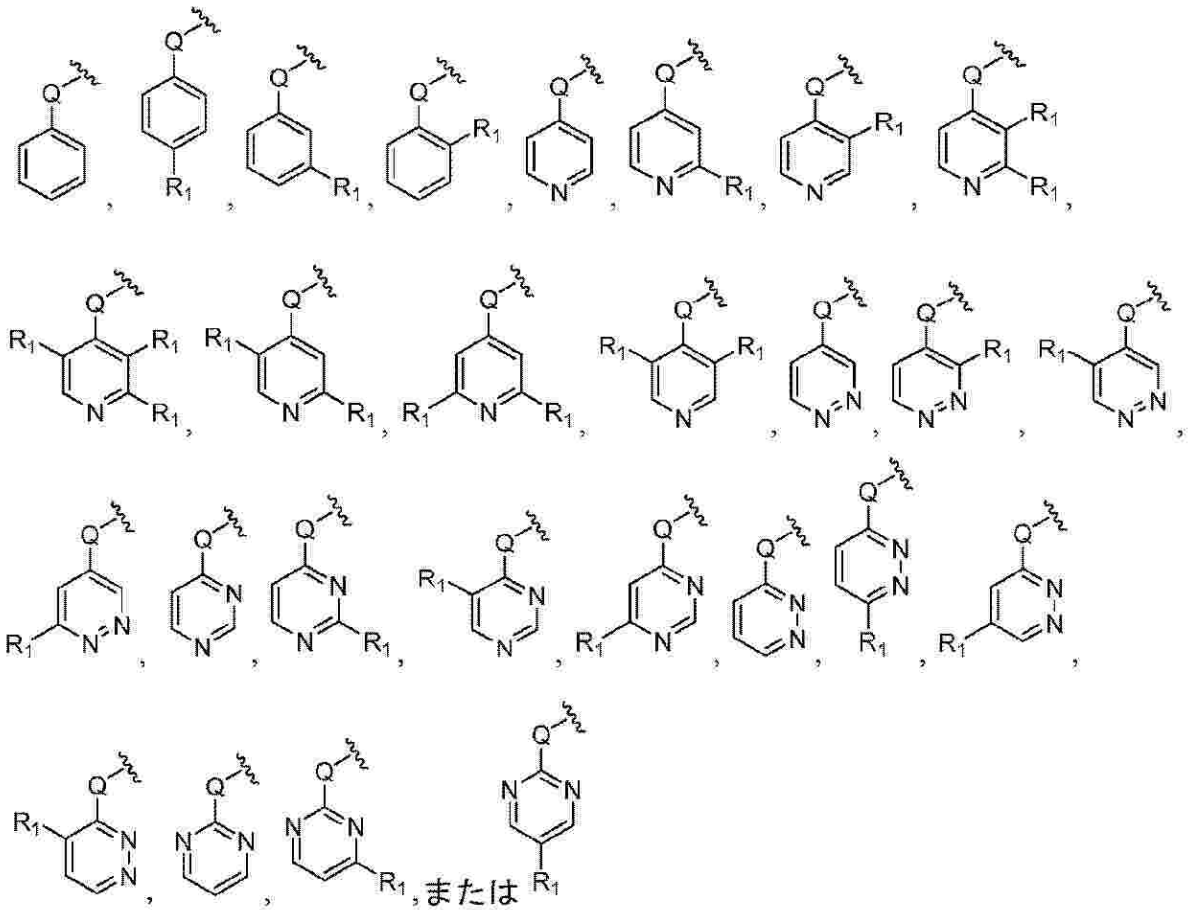
一部の実施形態では、構造部分

【化２７４】



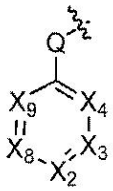
は、

【化２７５】



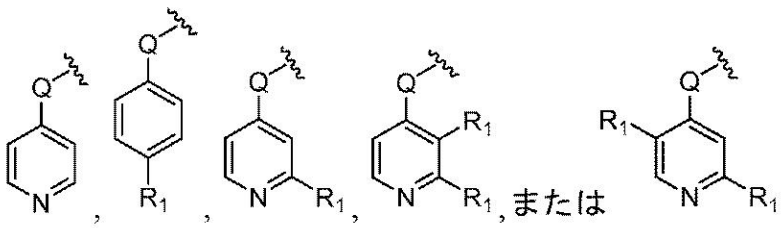
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２７６】



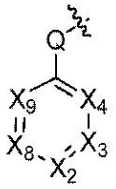
は、

【化２７７】



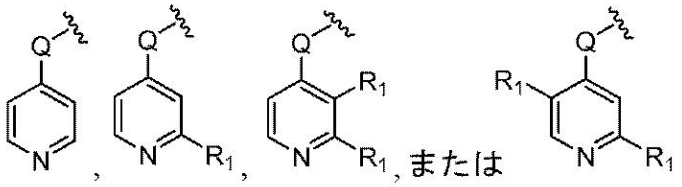
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２７８】



は、

【化２７９】



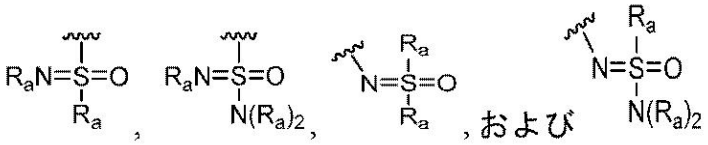
の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはNCH_3またはNCH_2CH_3である。

【０２４７】

一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択され、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択され、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)ア

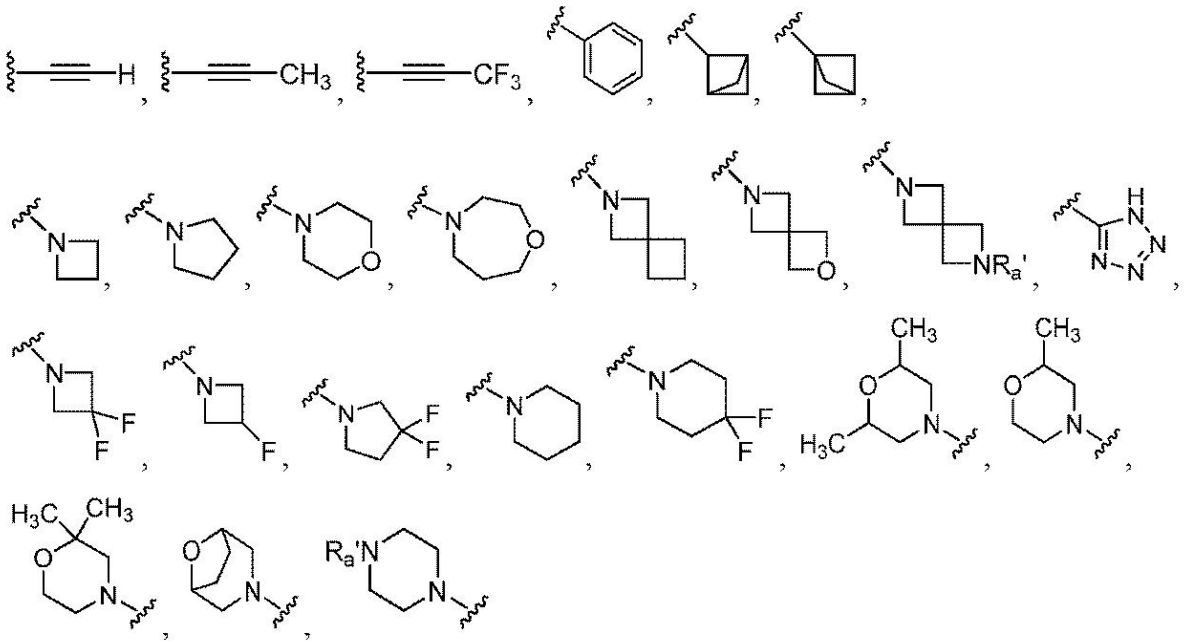
ルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、適宜置換されている(C_3～C_7)シクロアルケニルまたは適宜置換されている(C_3～C_7)ヘテロシクロアルケニルである。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、適宜置換されている(C_4～C_{10})ビシクロアルケニルまたは適宜置換されている(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルケニルである。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、適宜置換されている(C_4～C_{14})トリシクロアルケニルまたは適宜置換されている(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルケニルである。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、適宜置換されている(C_4～C_{14})トリシクロアルキルまたは適宜置換されている(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルキルである。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、－OR_a、－SR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－CN、－NC、NO_2、N_3、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$および－$N(R_a)SO_2R_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、

【化２８０】



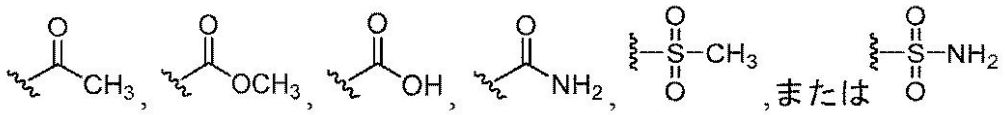
からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、OR_a、$N(R_a)_2$、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_1～C_6)アルキニル、アリール、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、－CN、N_3、NO_2、COR_a、CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－SO_2R_aまたは－$SO_2N(R_a)_2$であり、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、アリールおよび(C_4～C_{10})ビシクロアルキルは、１以上の(C_1～C_6)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルキニル、アリール、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、－SO_2R_aまたは－$SO_2N(R_a)_2$であり、アリールおよび(C_4～C_{10})ビシクロアルキルは１以上の(C_1～C_6)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、$N(R_a)_2$または－CNであり、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルおよび(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキルは、１以上の(C_1～C_6)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、１以上の(C_1～C_6)アルキルで適宜置換されている(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキルである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、１以上の(C_1～C_6)アルキルで適宜置換されているハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、H、D、F、Cl、Br、CH_3、OCH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【化２８１】



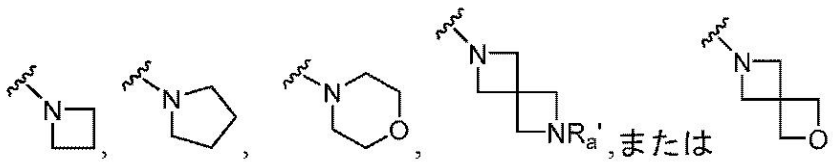
－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、

【化２８２】



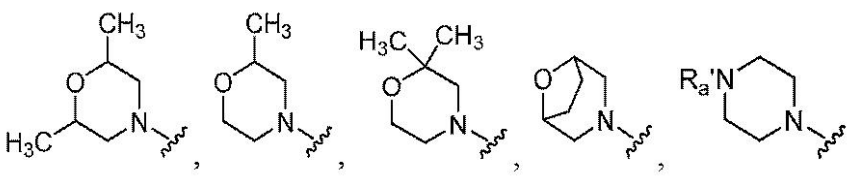
[式中、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである]である。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化２８３】



[式中、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである]である。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、

【化２８４】



である。

【０２４８】

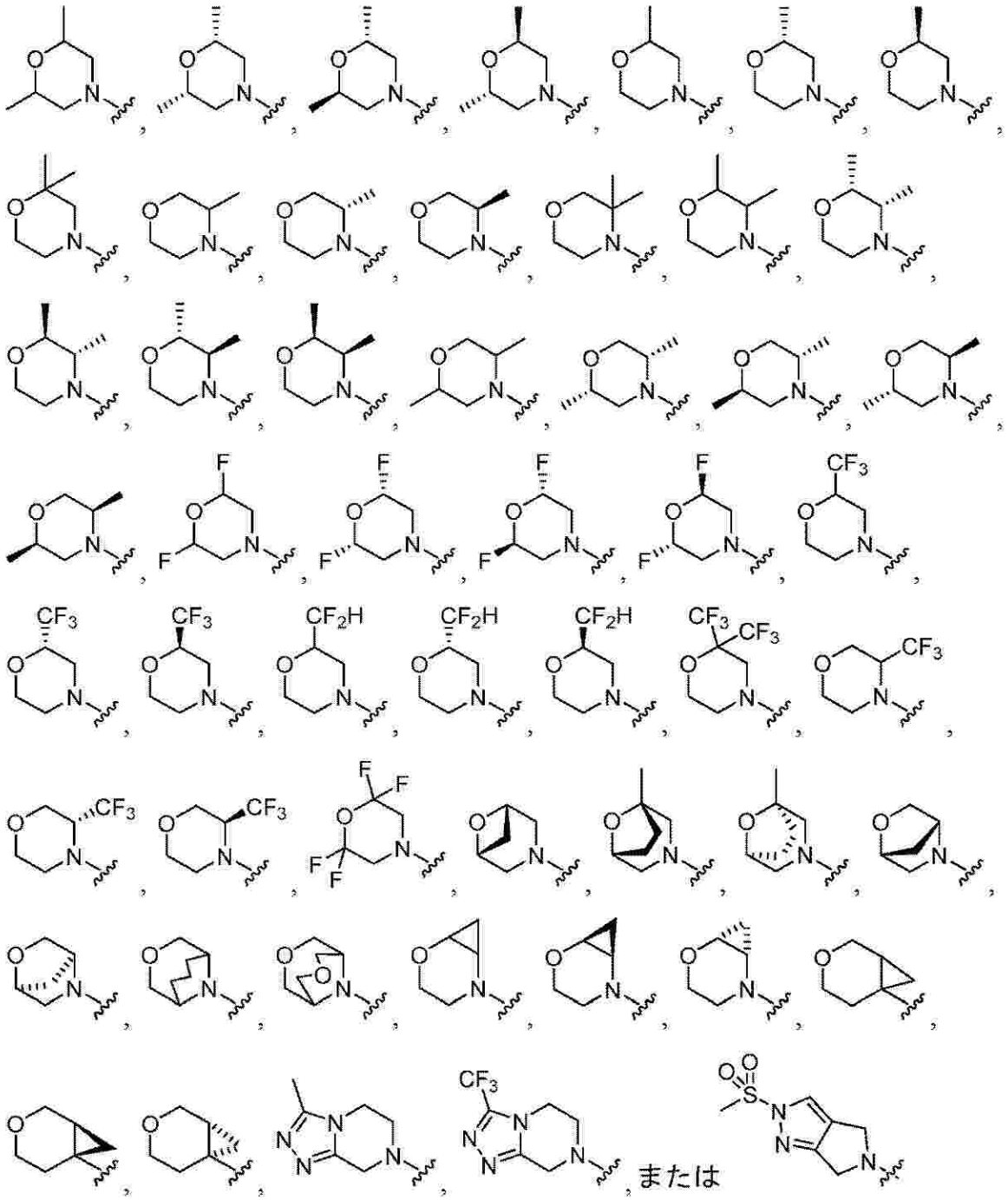
一部の実施形態では、Ｒ１の(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシク

ロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは１以上のハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２でそれぞれ適宜置換されている。

【０２４９】

一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化２８５】



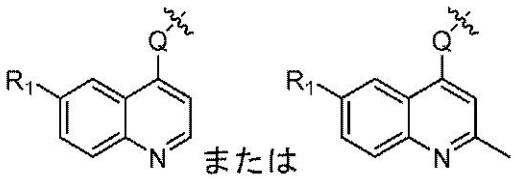
である。一部の実施形態では、

【化２８６】



は、

【化２８７】

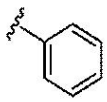


である。

【０２５０】

一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はＨ、Ｄまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はＤである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は$NHCH_3$である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２８８】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２８９】



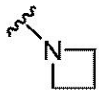
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２９０】



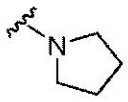
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２９１】

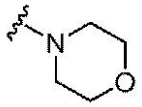


である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

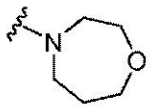
【化２９２】



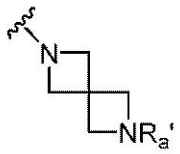
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化２９３】



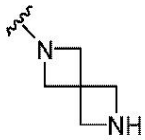
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化２９４】



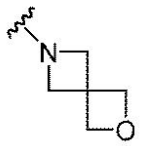
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化２９５】



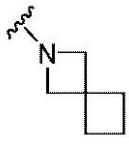
(式中、R_a'はHまたは(C_1～C_6)アルキルである)である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化２９６】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化２９７】

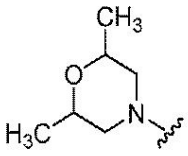


である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化２９８】



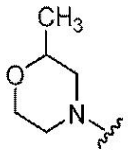
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２９９】



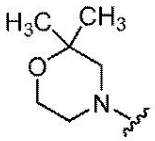
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３００】



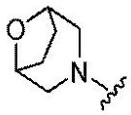
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３０１】



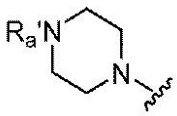
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３０２】



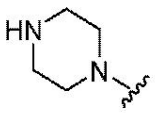
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３０３】



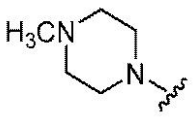
であり、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３０４】



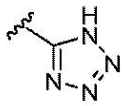
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３０５】



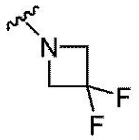
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３０６】



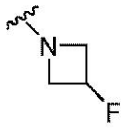
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３０７】



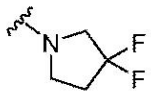
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３０８】



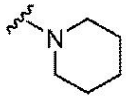
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３０９】



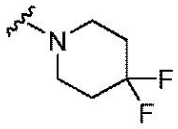
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３１０】



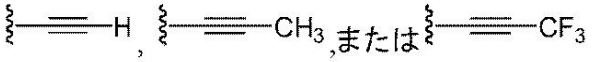
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３１１】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３１２】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３１３】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３１４】



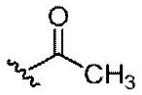
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化３１５】



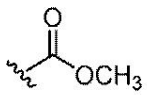
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化３１６】



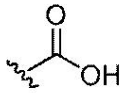
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化３１７】



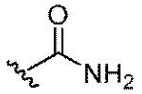
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化３１８】



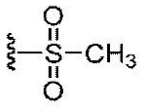
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化３１９】



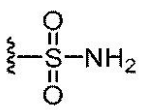
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在はＮＯ２である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在はＮ３である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化３２０】



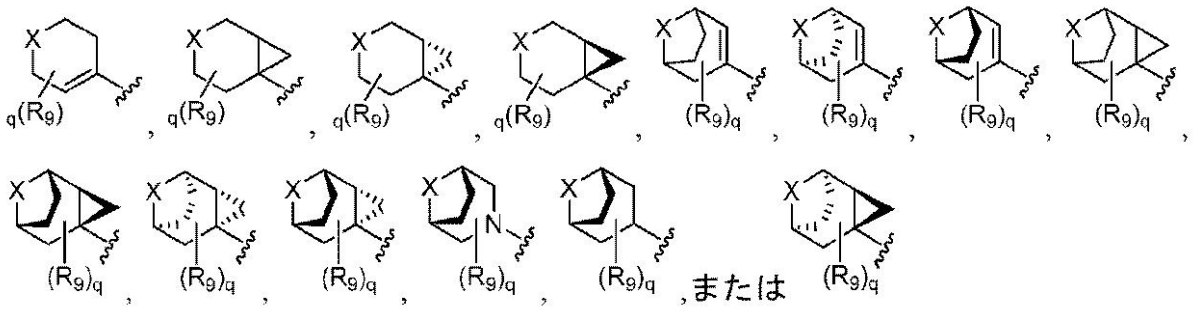
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化３２１】



である。

【０２５１】
一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、
【化３２２】



であり、ＸはＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑは０、１、２または３である。

【０２５２】
一部の実施形態では、ＸはＯである。一部の実施形態では、ＸはＳである。一部の実施形態では、ＸはＣＲ１５である。一部の実施形態では、ＸはＮＲ１４である。

【０２５３】
一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

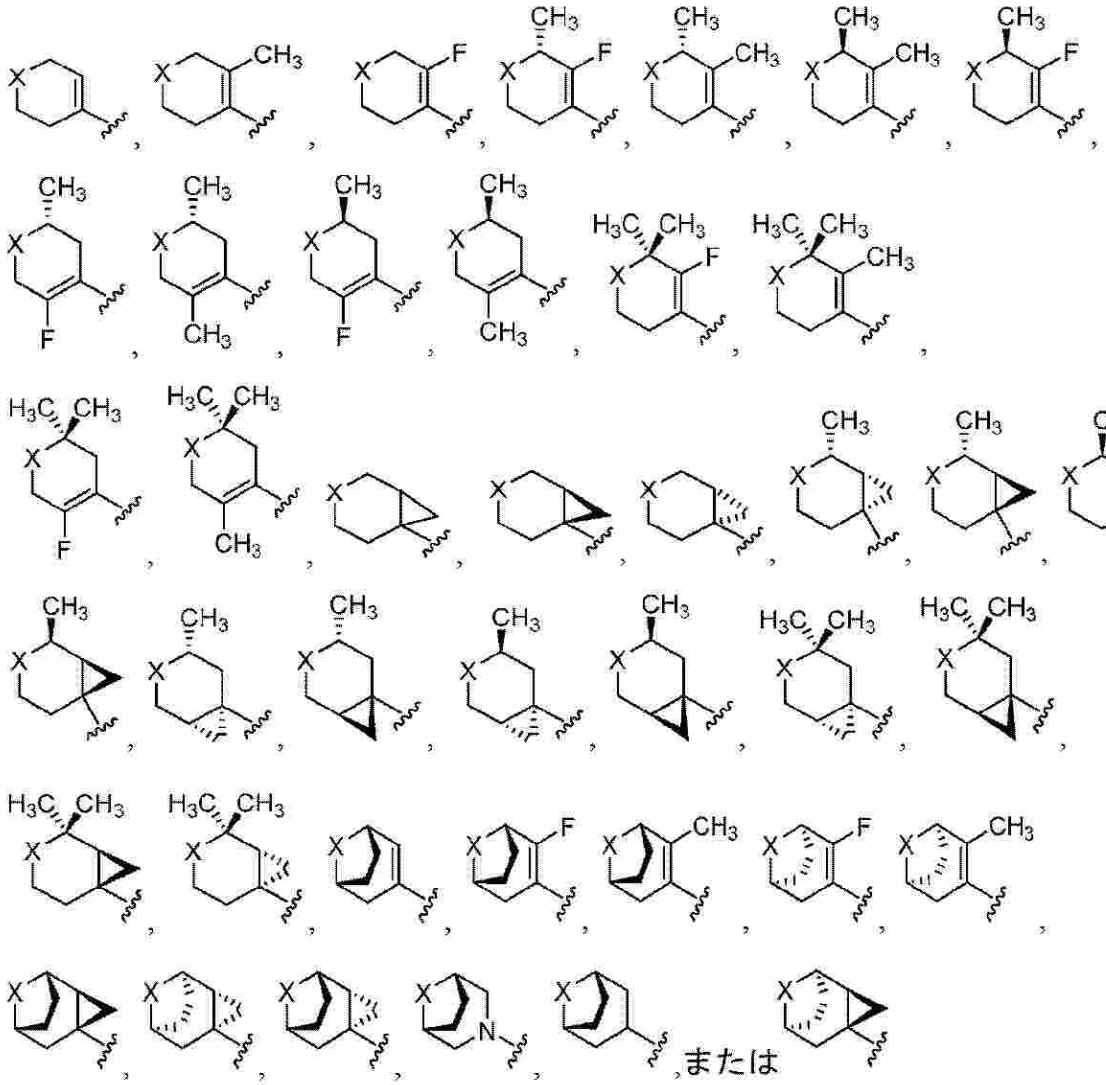
【０２５４】
一部の実施形態では、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。一部の実施形態では、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

【０２５５】
一部の実施形態では、ｑは０である。一部の実施形態では、ｑは１である。一部の実施形態では、ｑは２である。一部の実施形態では、ｑは３である。

【０２５６】
一部の実施形態では、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたは(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１４はＨまたはＣＨ３である。

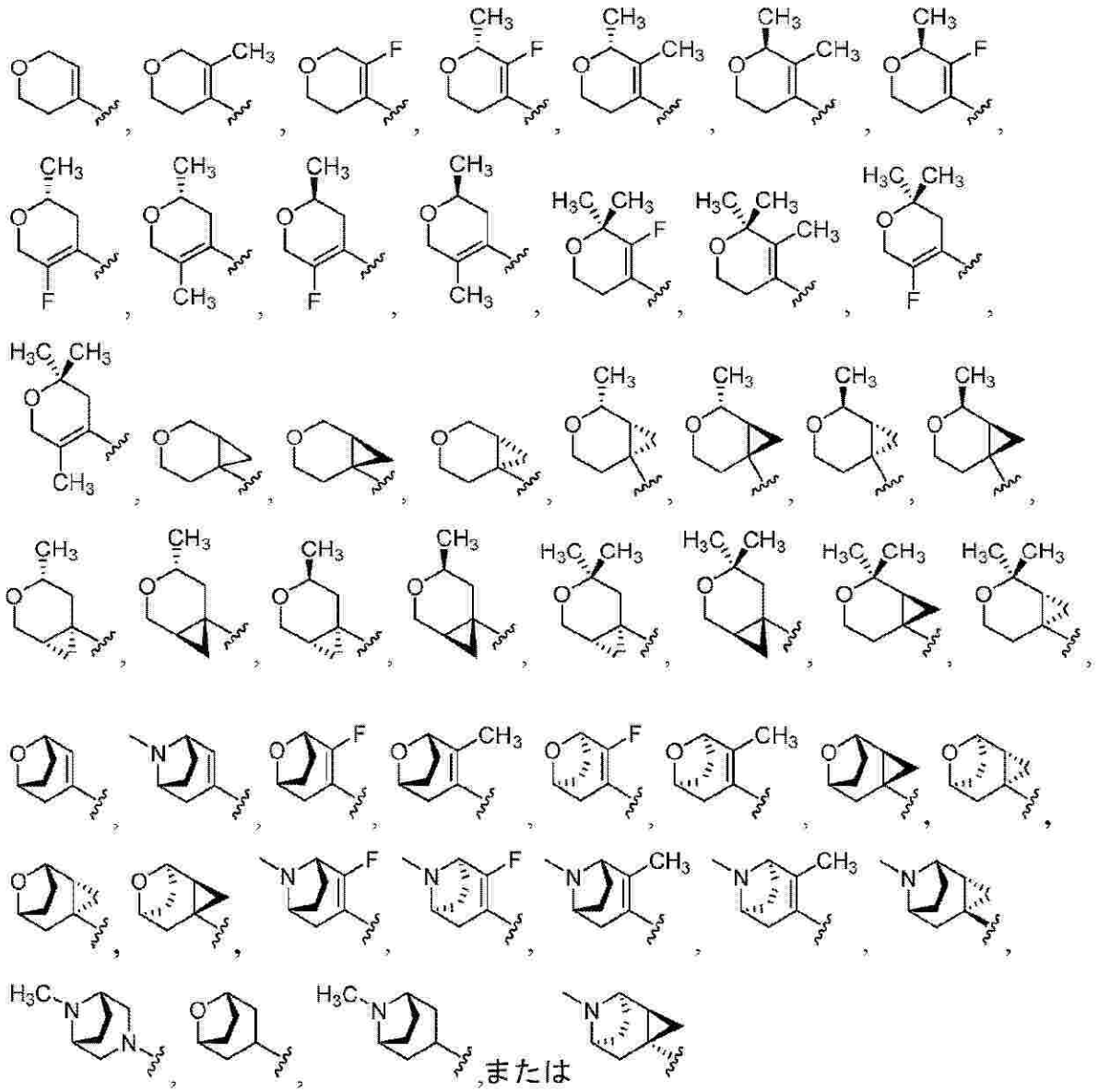
【０２５７】
一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化３２３】



であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。
一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化３２４】



である。

【０２５８】

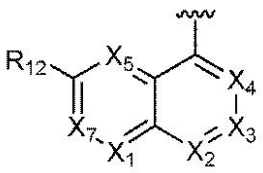
一部の実施形態では、

【化３２５】

Ⓐ

は、

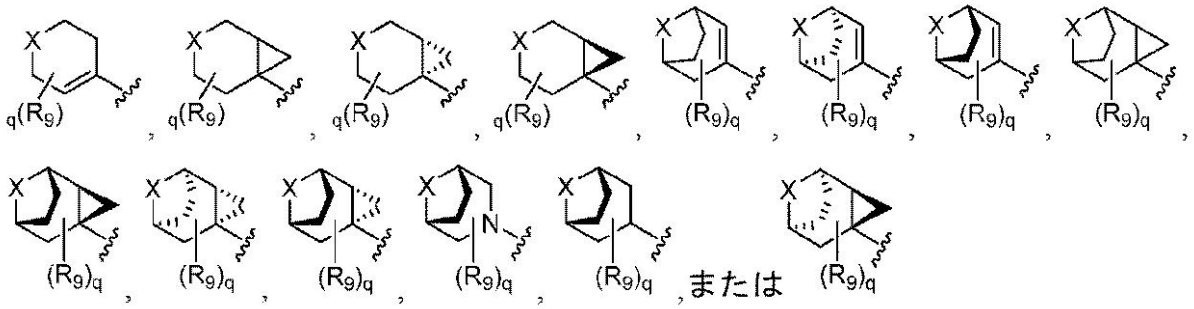
【化３２６】



[式中、Ｒ１２は、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４

～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている]である。一部の実施形態では、Ｒ１２は、

【化３２７】



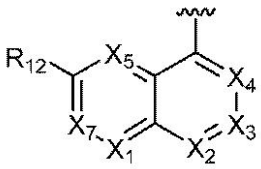
であり、ＸはＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑは０、１、２または３である。一部の実施形態では、Ｘ２はＮである。一部の実施形態では、Ｘ３はＣＨまたはＣＣＨ３である。一部の実施形態では、

【化３２８】

Ⓐ

は、

【化３２９】



であり、Ｘ２はＮであり、Ｘ３はＣＨまたはＣＣＨ３であり、Ｒ１２は、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている。

【０２５９】

一部の実施形態では、ＸはＯである。一部の実施形態では、ＸはＳである。一部の実施形態では、ＸはＣＲ１５である。一部の実施形態では、ＸはＮＲ１４である。

【０２６０】

一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(

$CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_9の各存在は、独立して、H、F、Cl、BrまたはCH3である。

【0261】

一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－N(R_a)$_2$である。一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、H、F、Cl、Br、CH_3、CF_3、OH、NH_2、－$NHCH_3$または－N(CH_3)$_2$である。一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、H、F、Cl、BrまたはCH3である。

【0262】

一部の実施形態では、qは0である。一部の実施形態では、qは1である。一部の実施形態では、qは2である。一部の実施形態では、qは3である。

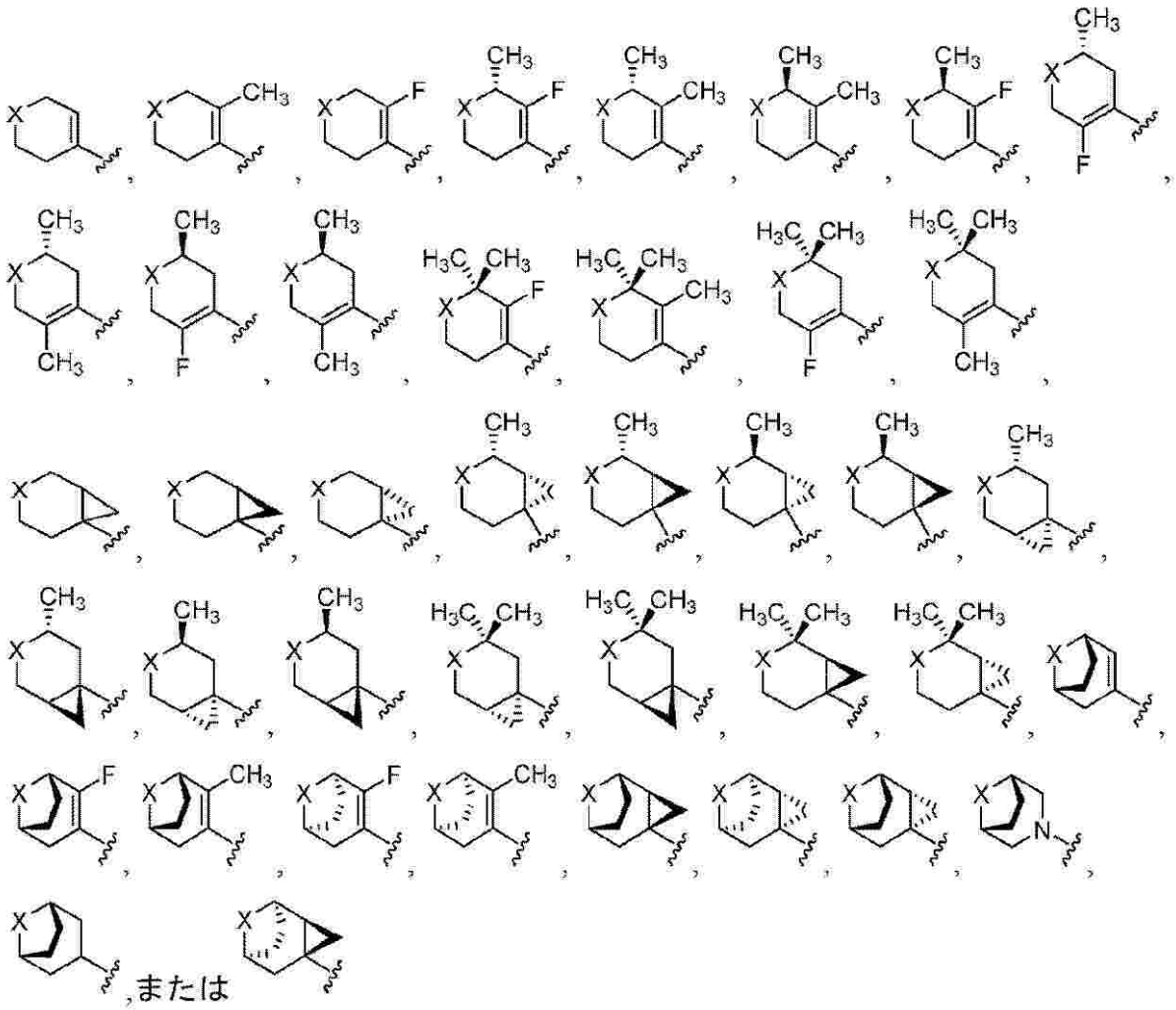
【0263】

一部の実施形態では、R_{14}はH、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_{14}はH、(C_1～C_6)アルキルまたは(C_3～C_7)シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{14}はHまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_{14}はHまたはCH3である。

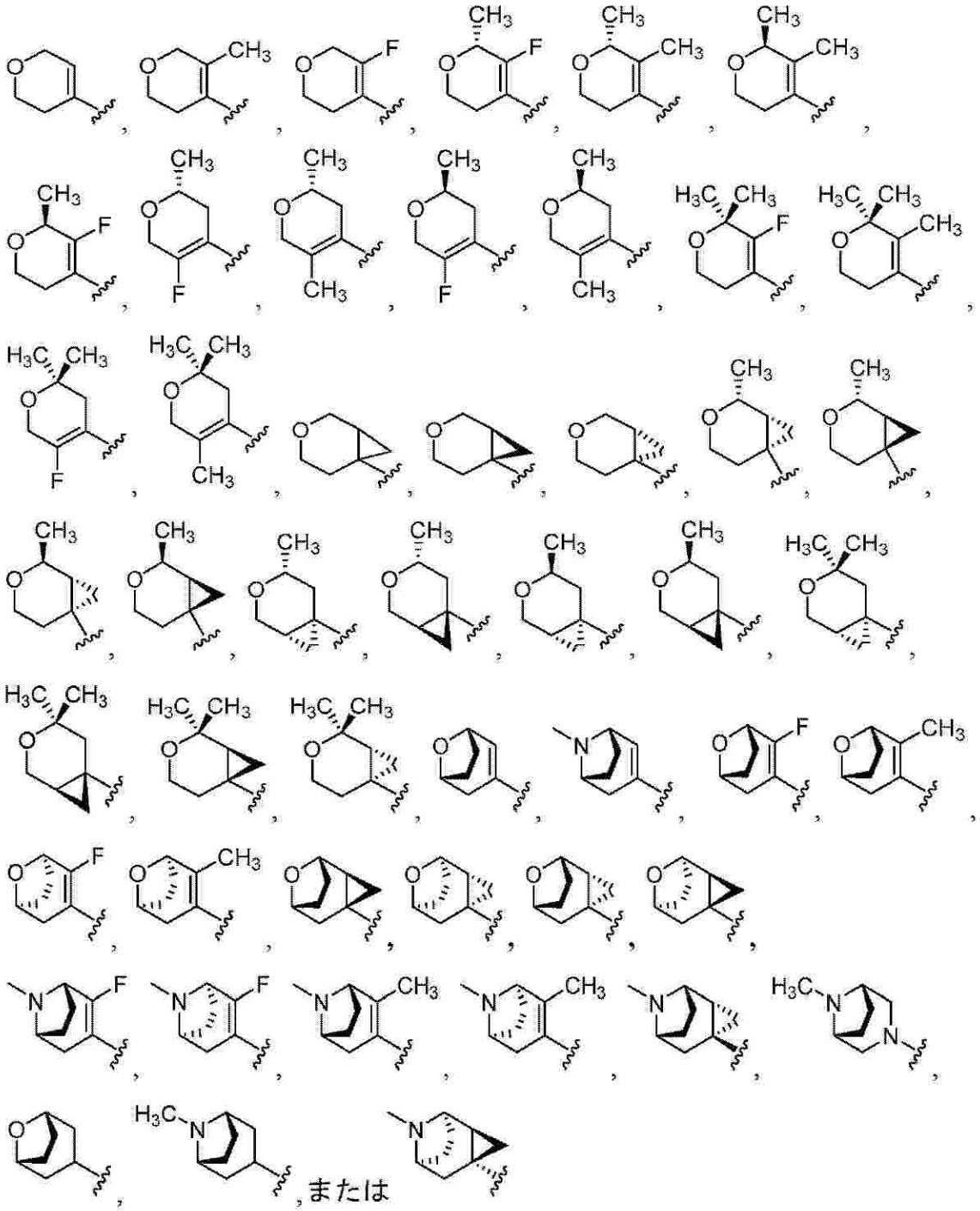
【0264】

一部の実施形態では、R_{12}の少なくとも1つの存在は、

【化330】

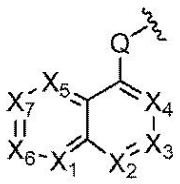


であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。
一部の実施形態では、Ｒ１２の少なくとも１つの存在は、
【化３３１】



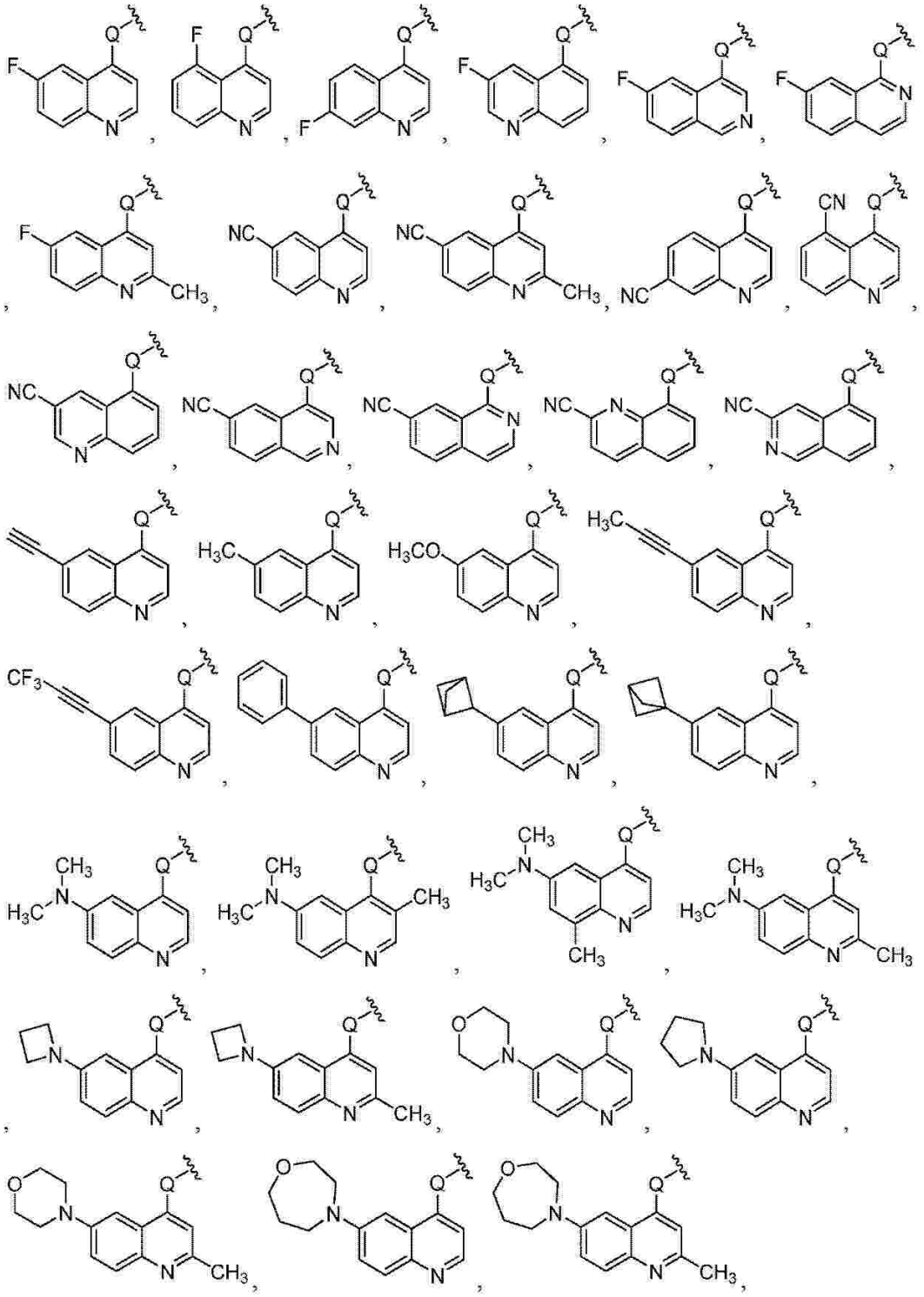
である。
【０２６５】
一部の実施形態では、構造部分

【化３３２】

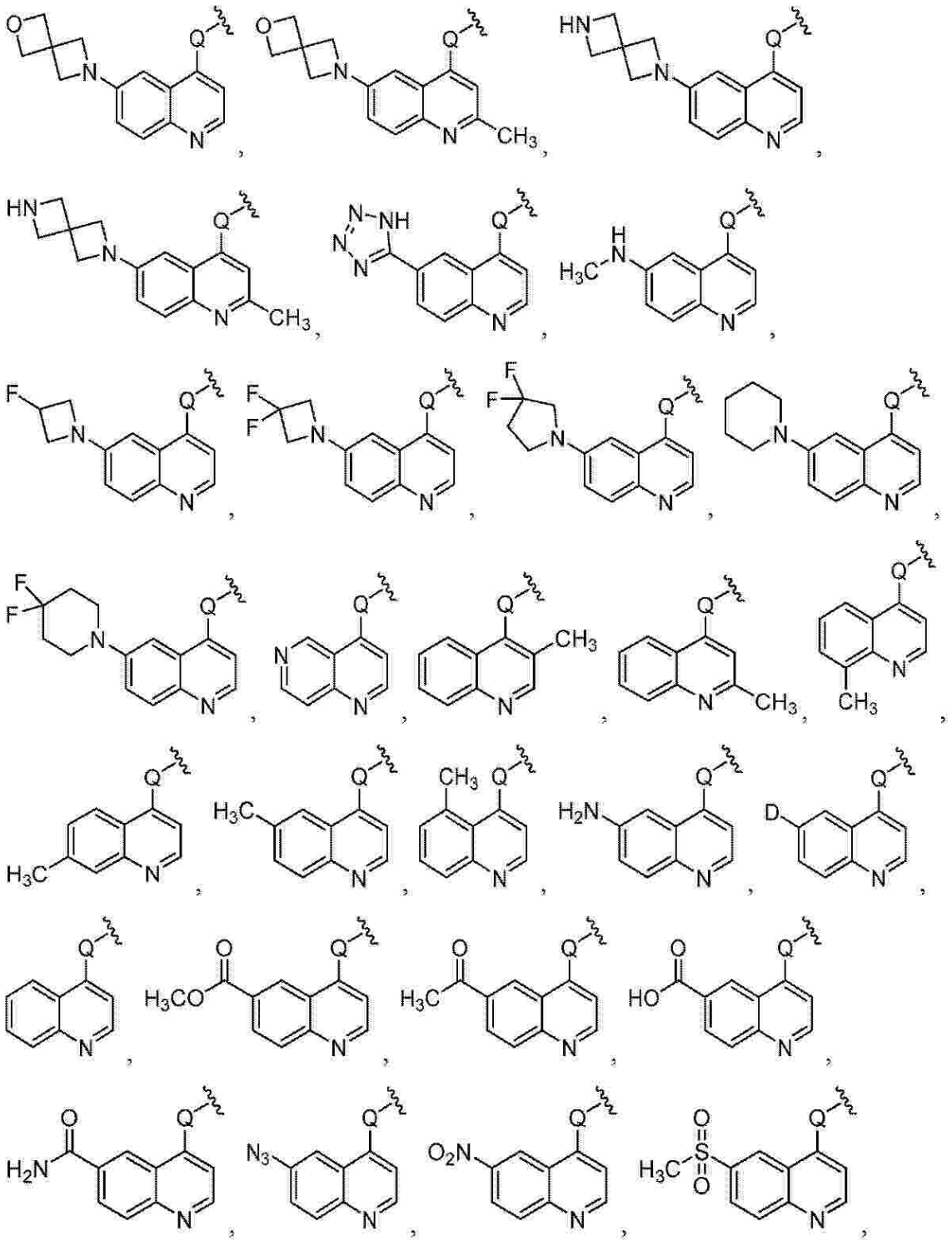


は、

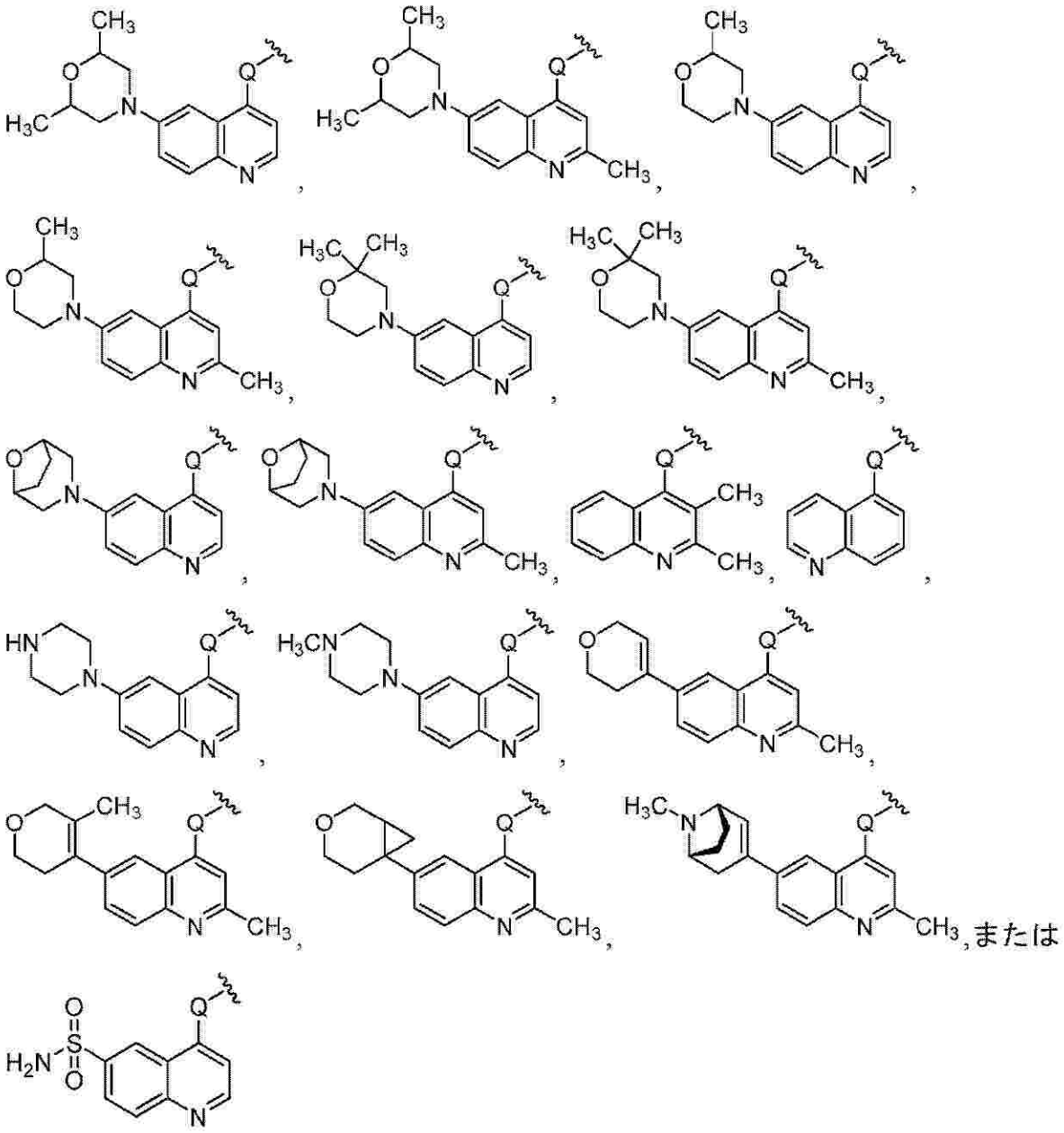
【化３３３】



【化３３４】

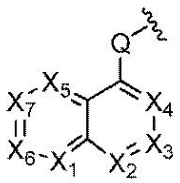


【化３３５】



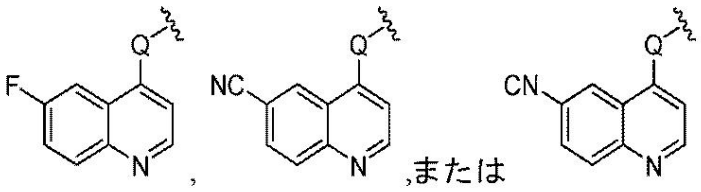
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３３６】



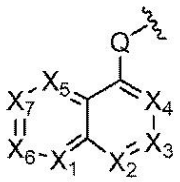
は、

【化３３７】



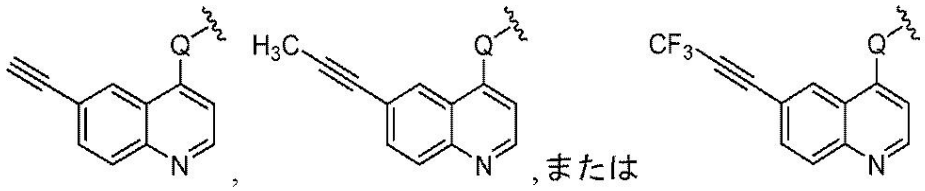
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３３８】



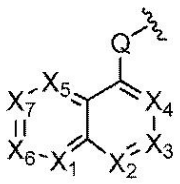
は、

【化３３９】



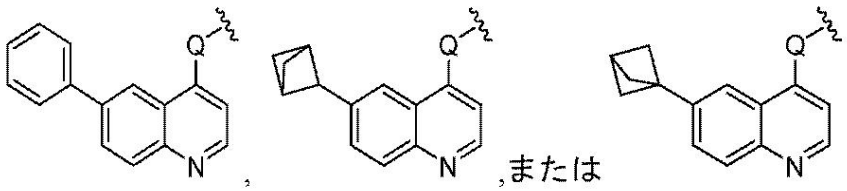
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３４０】



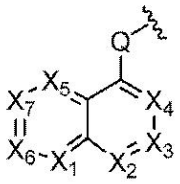
は、

【化３４１】



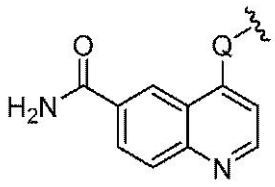
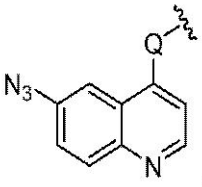
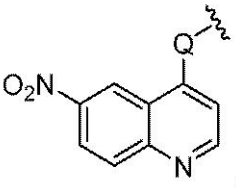
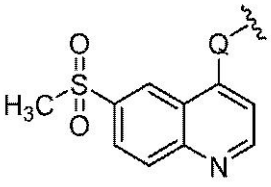
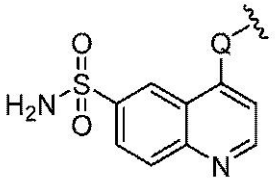
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３４２】



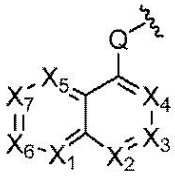
は、

【化３４３】


,

,

,

,または


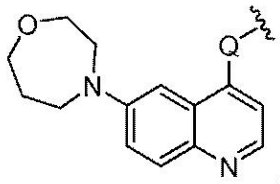
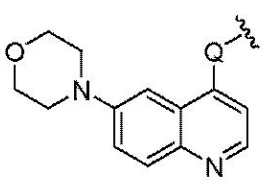
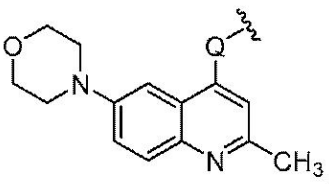
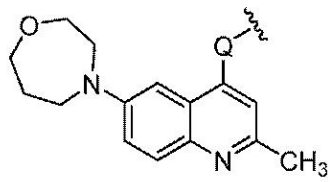
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３４４】



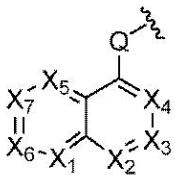
は、

【化３４５】


,

,

,または


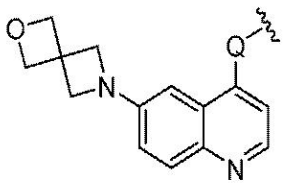
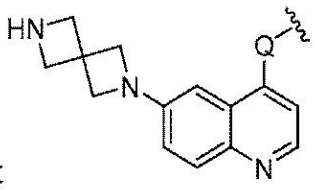
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３４６】



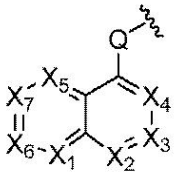
は、

【化３４７】


または


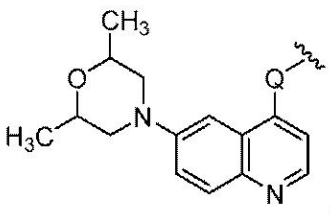
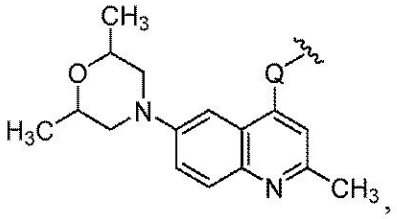
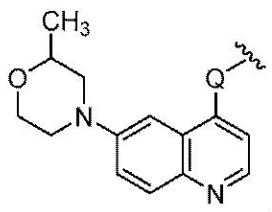
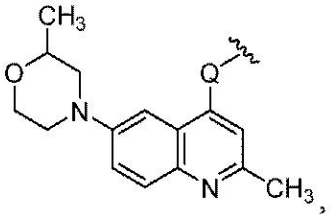
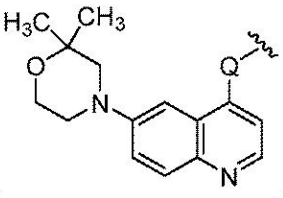
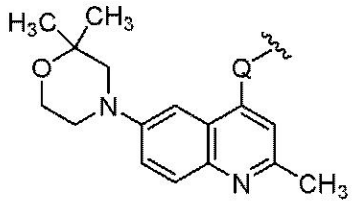
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３４８】



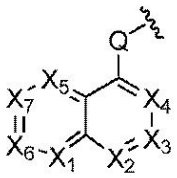
は、

【化３４９】


,

,

,

,

,または


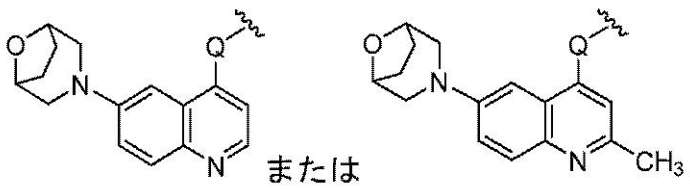
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３５０】



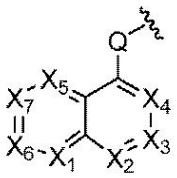
は、

【化３５１】



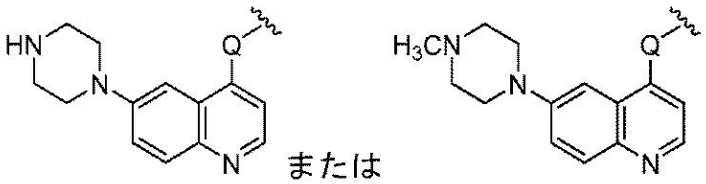
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３５２】



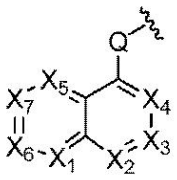
は、

【化３５３】



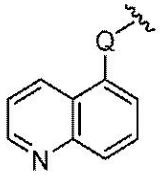
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３５４】



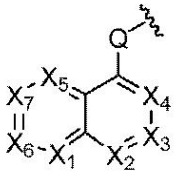
は、

【化３５５】



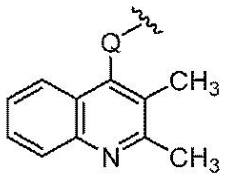
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３５６】



は、

【化３５７】

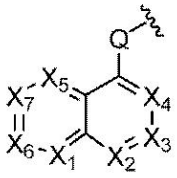


の構造を有する。

【０２６６】

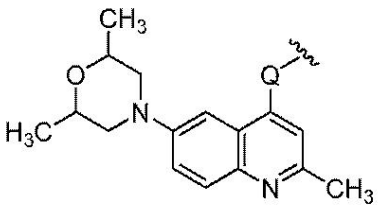
一部の実施形態では、構造部分

【化３５８】



は、

【化３５９】

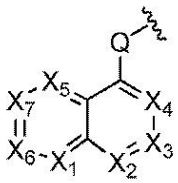


の構造を有する。

【０２６７】

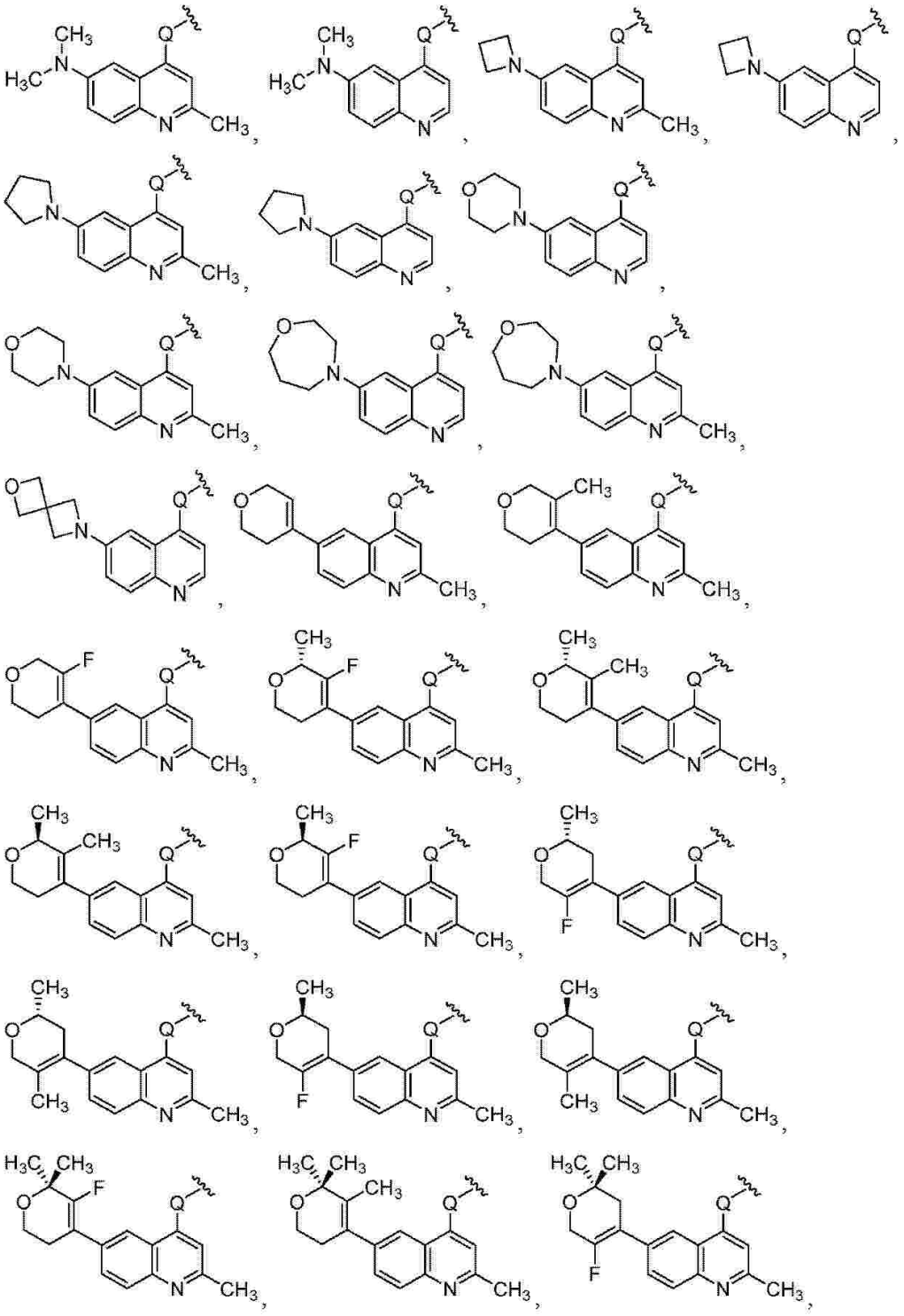
一部の実施形態では、構造部分

【化３６０】

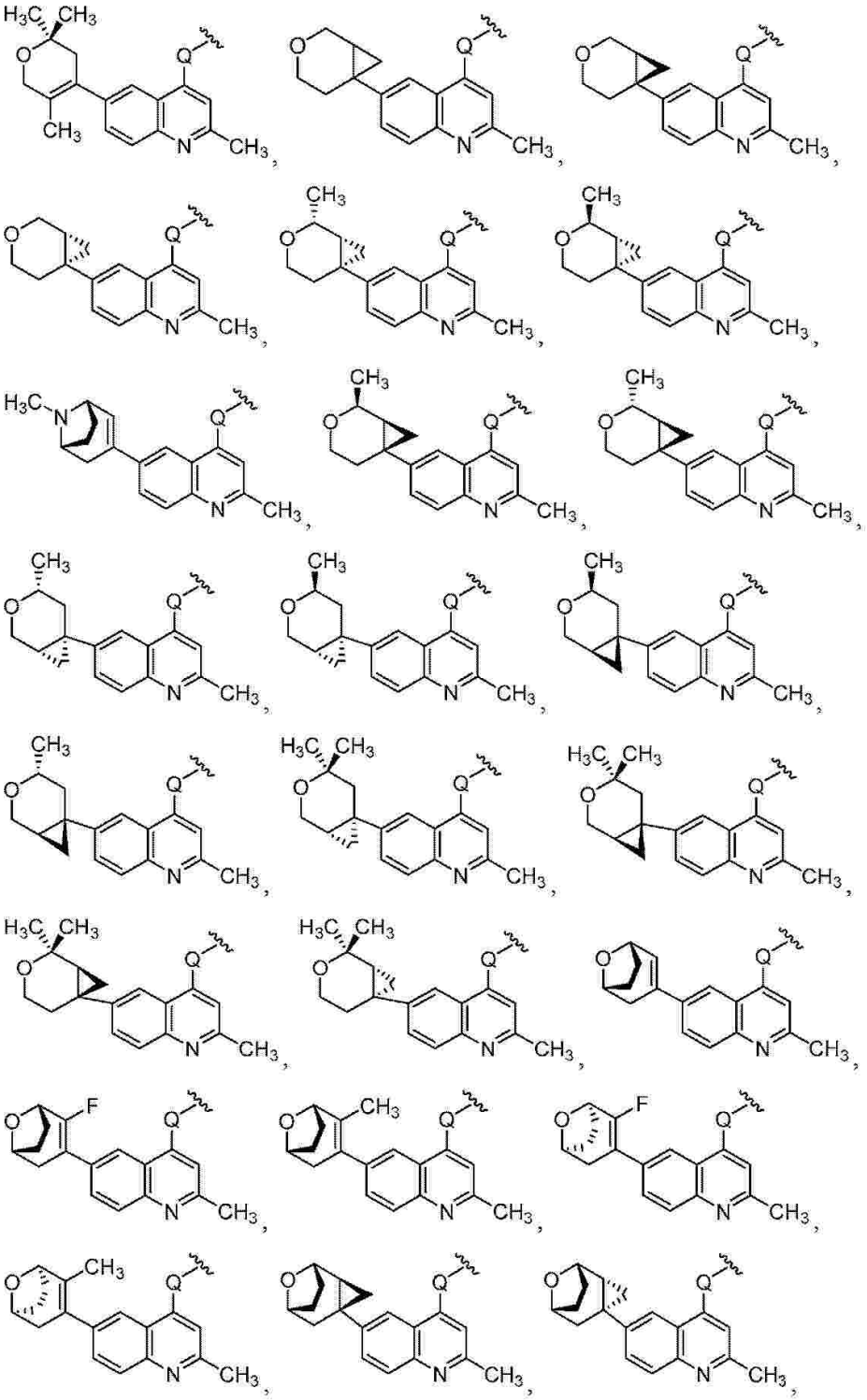


は、

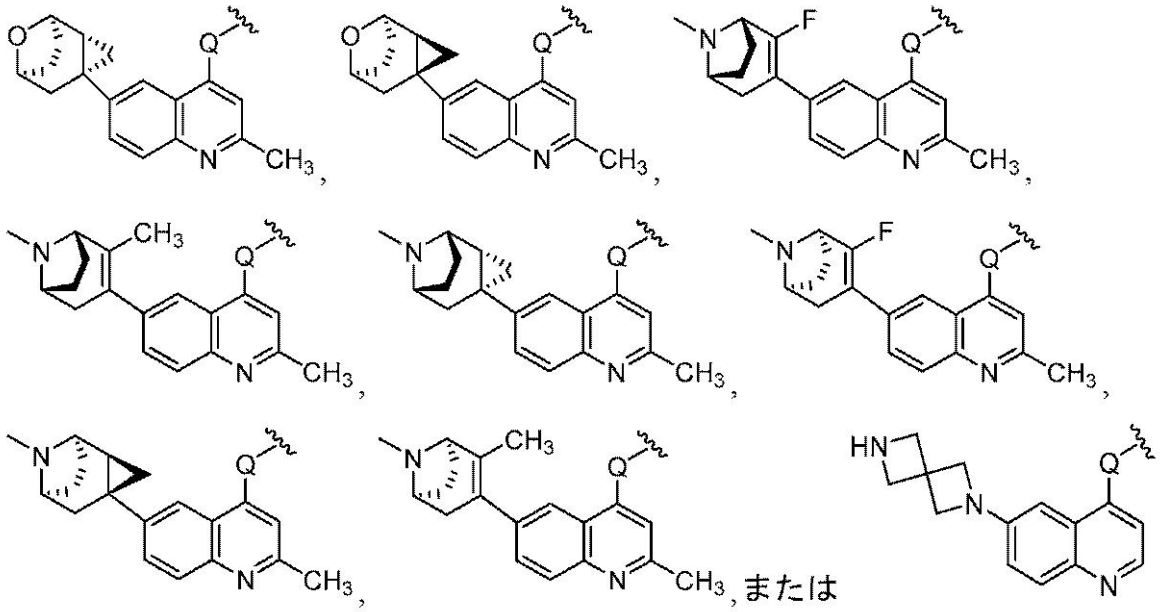
【化３６１】



【化３６２】

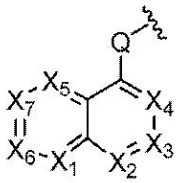


【化３６３】



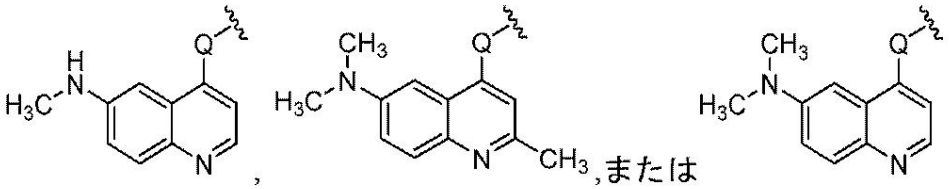
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化３６４】



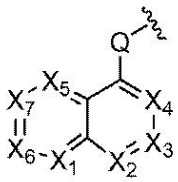
は、

【化３６５】



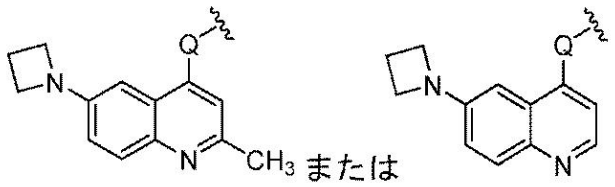
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化３６６】

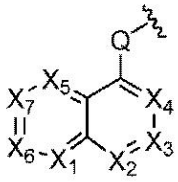


は、

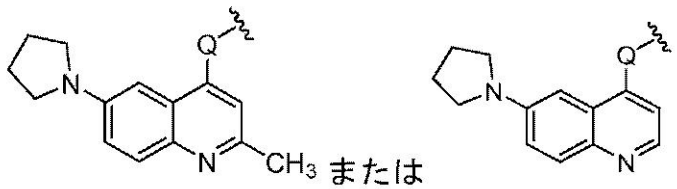
【化３６７】



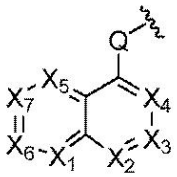
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分
【化３６８】



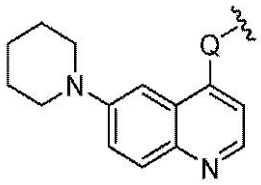
は、
【化３６９】



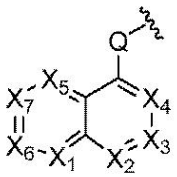
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分
【化３７０】



は、
【化３７１】

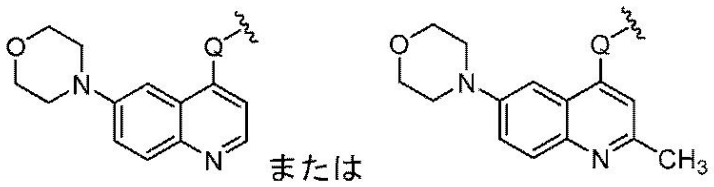


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分
【化３７２】



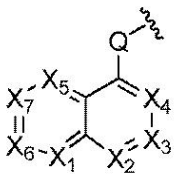
は、

【化３７３】



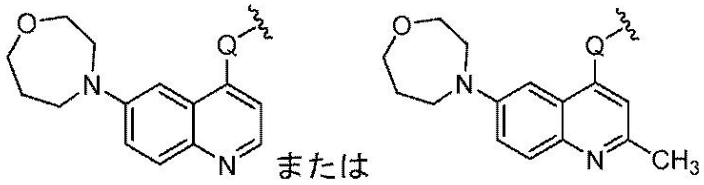
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化３７４】



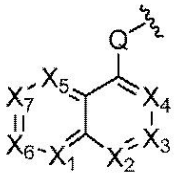
は、

【化３７５】



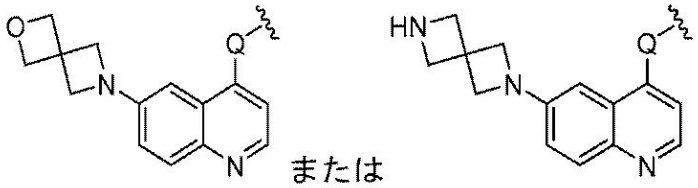
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化３７６】



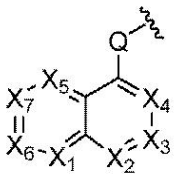
は、

【化３７７】



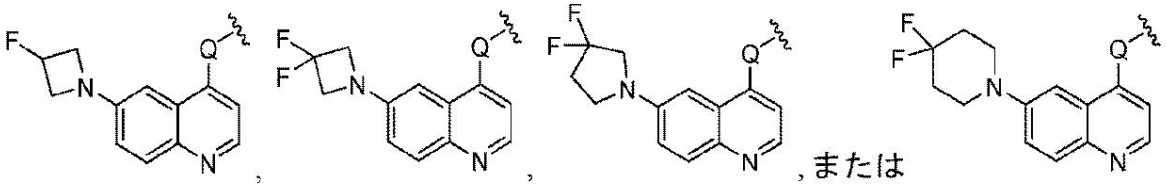
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化３７８】



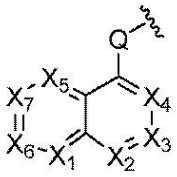
は、

【化３７９】



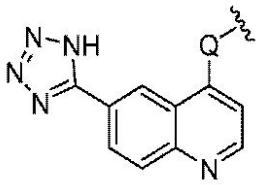
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化３８０】



は、

【化３８１】

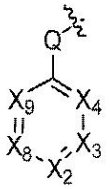


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２６８】

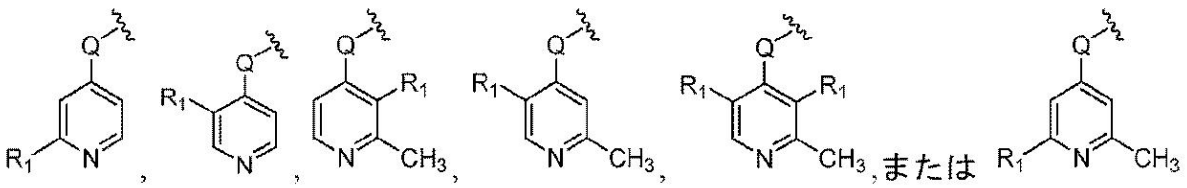
一部の実施形態では、構造部分

【化３８２】



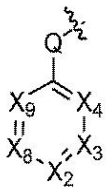
は、

【化３８３】



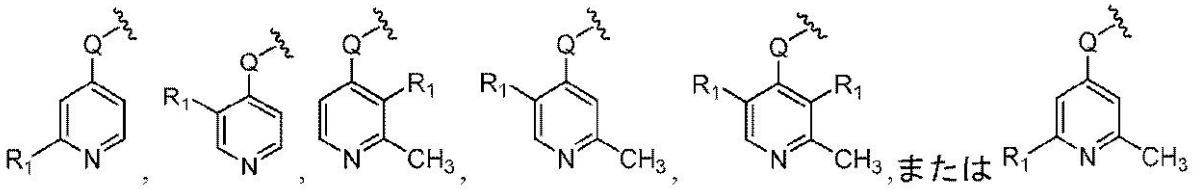
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１は、Ｈ、Ｄ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、構造部分

【化３８４】



は、

【化３８５】

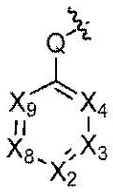


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１はＨ、Ｄ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、Ｆ、ＣｌまたはＢｒである。

【０２６９】

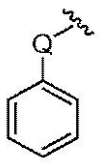
一部の実施形態では、構造部分

【化３８６】



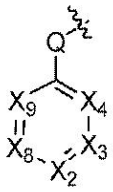
は、

【化３８７】



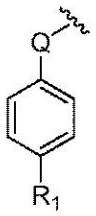
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化３８８】



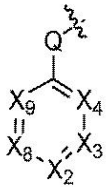
は、

【化３８９】



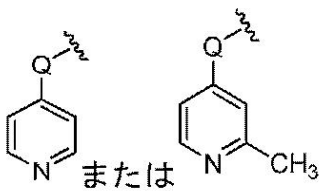
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化３９０】



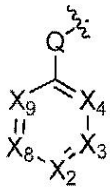
は、

【化３９１】



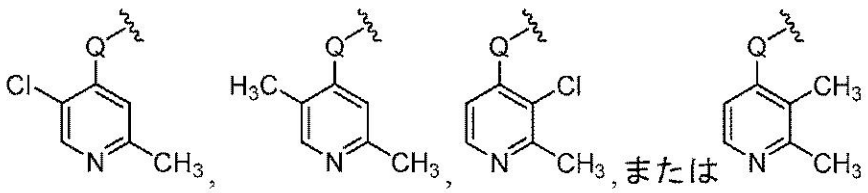
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化３９２】



は、

【化３９３】

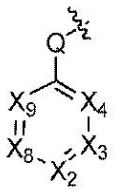


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２７０】

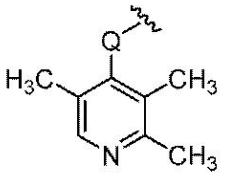
一部の実施形態では、構造部分

【化３９４】



は、

【化３９５】

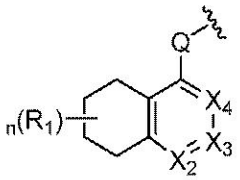


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２７１】

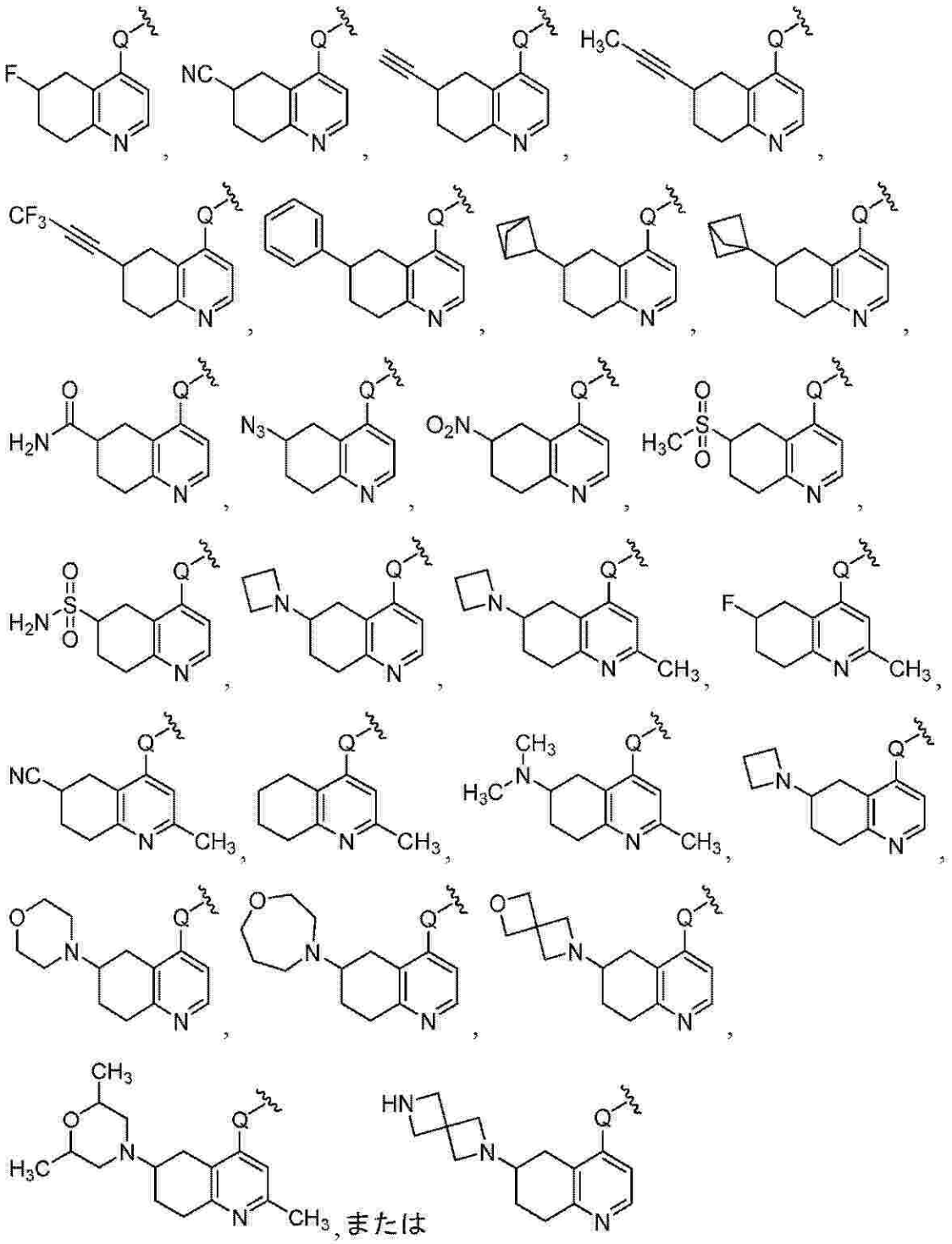
一部の実施形態では、構造部分

【化３９６】



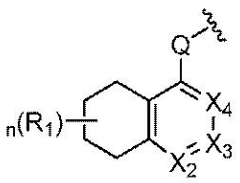
は、

【化３９７】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３９８】



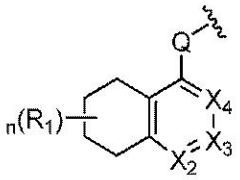
は、

【化３９９】



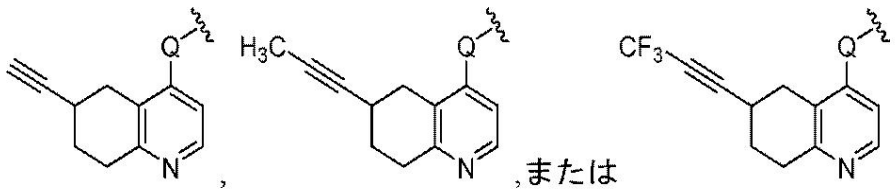
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４００】



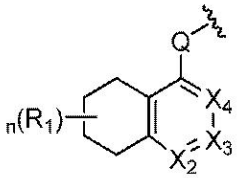
は、

【化４０１】



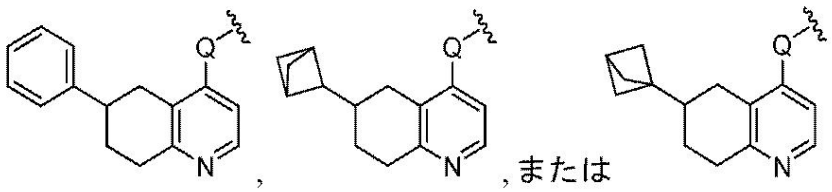
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４０２】



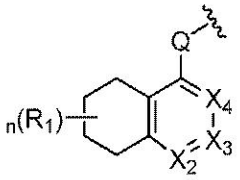
は、

【化４０３】



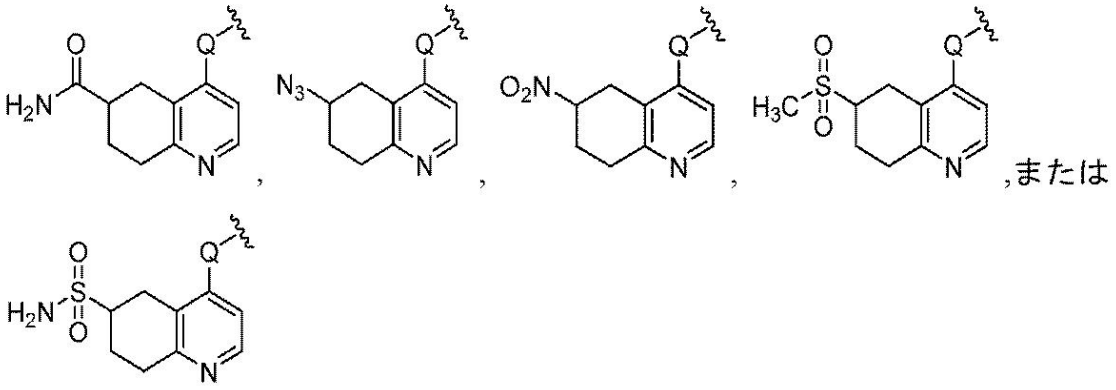
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４０４】



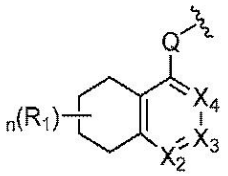
は、

【化４０５】



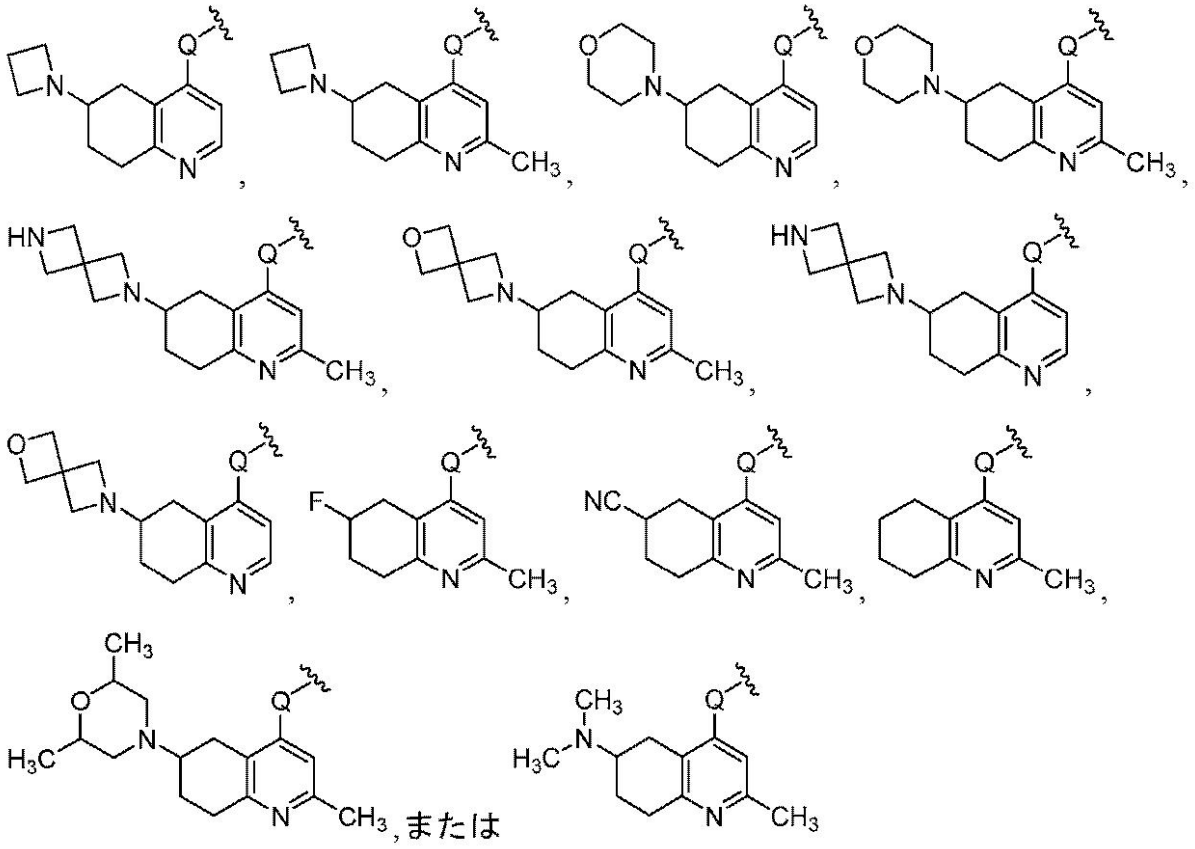
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４０６】



は、

【化４０７】



の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２７２】

一部の実施形態では、化合物は式Ｉａの構造を有する。一部の実施形態では、化合物は式IIａの構造を有する。一部の実施形態では、化合物は式IIIａの構造を有する。一部の実施形態では、化合物は式IVａの構造を有する。

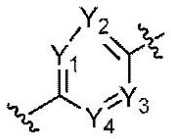
【０２７３】

一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は、それぞれ独立して、CR_2またはＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5はそれぞれCR_2である。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は、それぞれＣＨである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5はそれぞれＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5のうちの１つはCR_2であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5のうちの１つはＣＨであり、残りはＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5のうちの２つはCR_2であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5のうちの２つはＣＨであり、残りはＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5のうちの３つはCR_2であり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5のうちの２つはＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5のうちの３つは、ＣＨであり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5のうちの２つはＮである。

【０２７４】

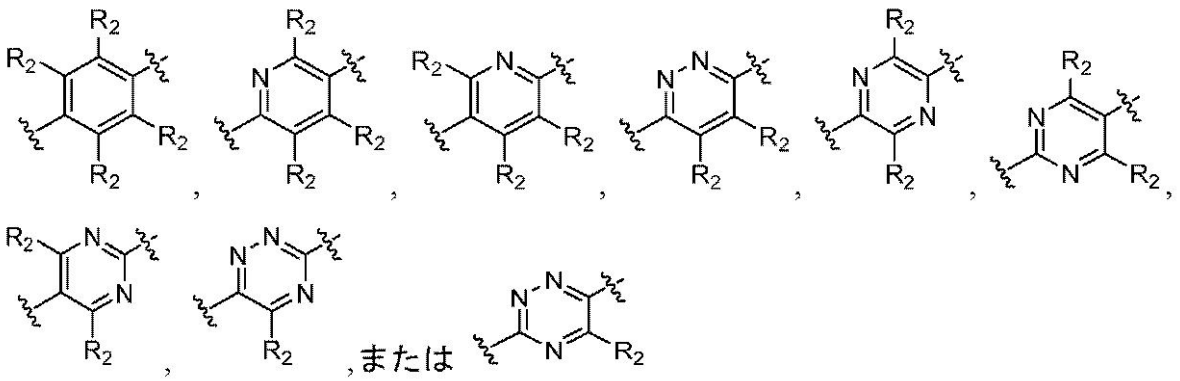
一部の実施形態では、構造部分

【化４０８】



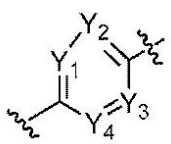
は、

【化４０９】



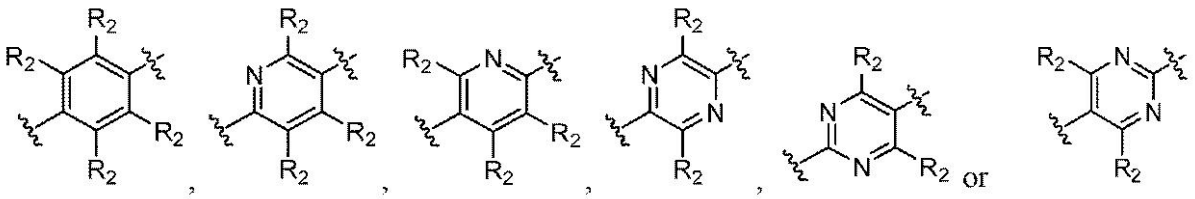
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４１０】



は、

【化４１１】

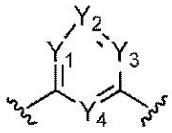


の構造を有する。

【０２７５】

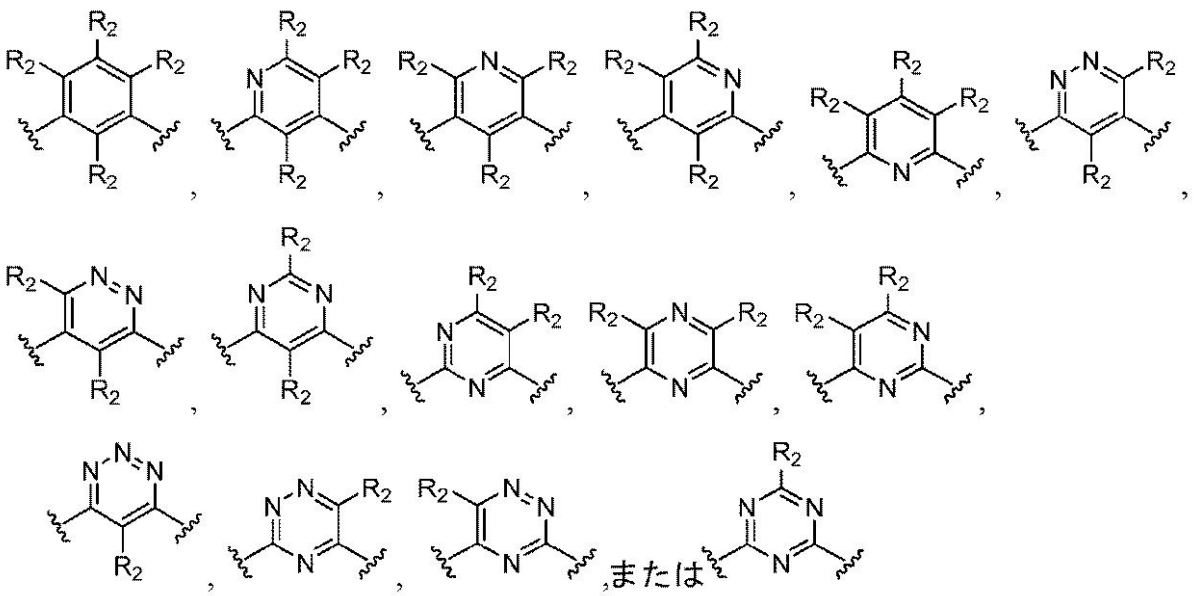
一部の実施形態では、構造部分

【化４１２】



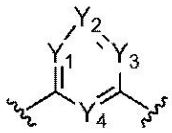
は、

【化４１３】



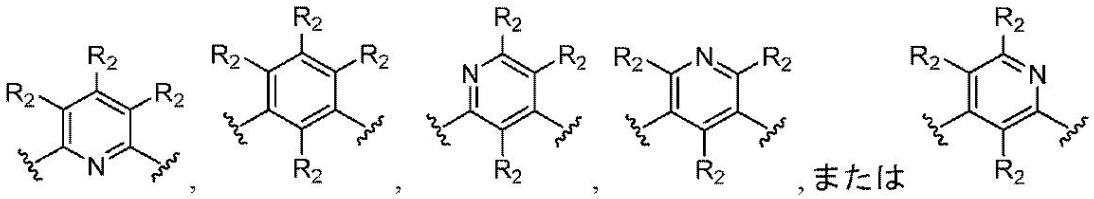
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４１４】



は、

【化４１５】

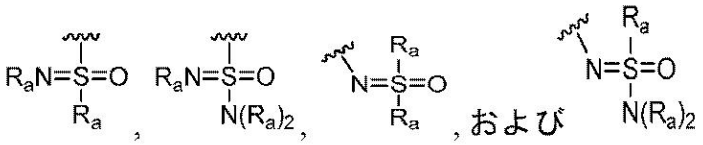


の構造を有する。

【０２７６】

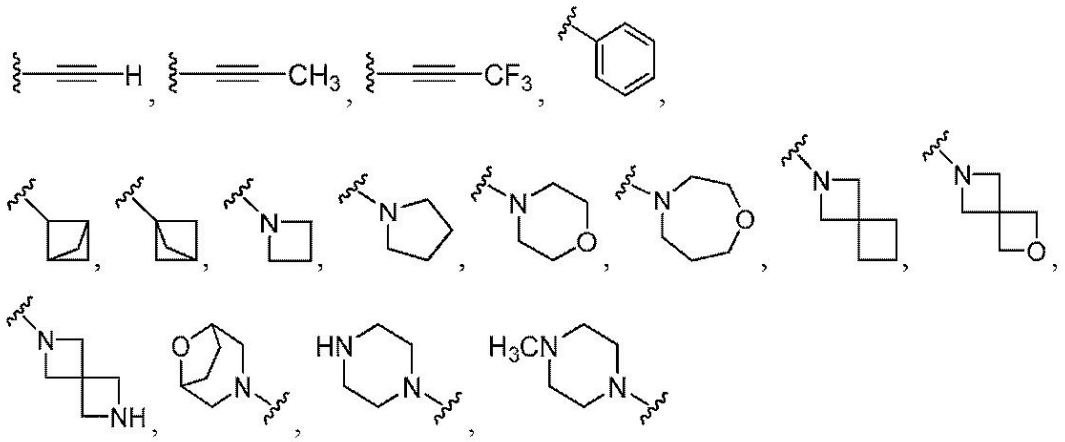
一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－OR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－CN、－NC、NO_2、N_3、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$および－$N(R_a)SO_2R_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルおよび(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、－OR_a、－SR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－CN、－NC、NO_2、N_3、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$および－$N(R_a)SO_2R_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、

【化４１６】



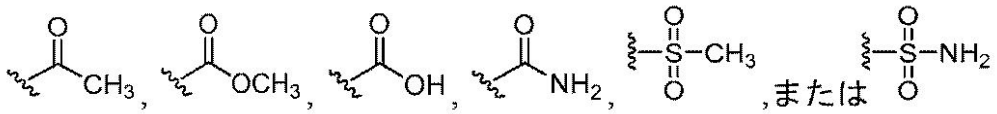
からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、OR_a、$N(R_a)_2$、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_1～C_6)アルキニル、アリール、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、－CN、N_3、NO_2、COR_a、CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－SO_2R_aまたは－$SO_2N(R_a)_2$である。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、$N(R_a)_2$または－CNである。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルキニル、アリール、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、－SO_2R_aまたは－$SO_2N(R_a)_2$である。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、H、D、F、Cl、Br、CH_3、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、

【化４１７】



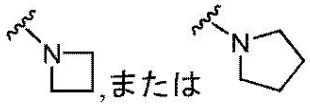
－ＣＮ、Ｎ$_3$、ＮＯ$_2$、

【化４１８】



である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化４１９】

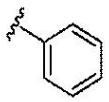


である。

【０２７７】

一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＨ、Ｄまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＤである。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＯＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＮＨ$_2$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＮ(ＣＨ$_3$)$_2$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在は、

【化４２０】



である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在は、

【化４２１】



である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在は、

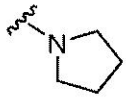
【化４２２】



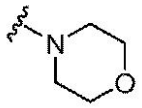
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４２３】



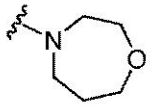
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４２４】



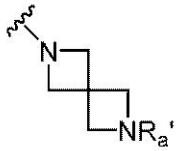
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４２５】



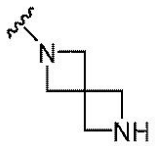
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４２６】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４２７】

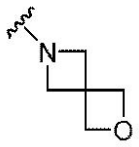


[式中、R_a'はHまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４２８】



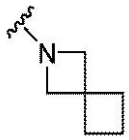
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化４２９】



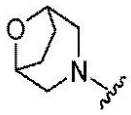
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化４３０】



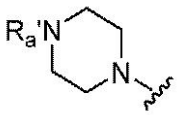
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化４３１】



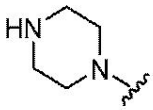
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化４３２】



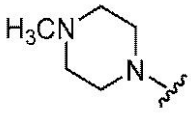
[式中、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化４３３】



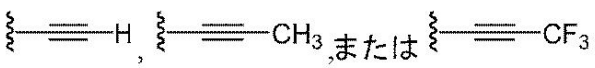
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化４３４】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化４３５】

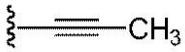


である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化４３６】



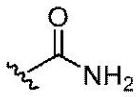
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４３７】



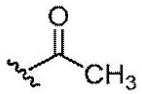
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４３８】



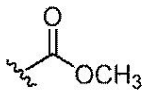
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４３９】



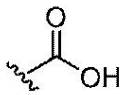
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４４０】



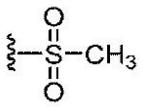
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４４１】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４４２】

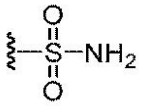


である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化４４３】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化４４４】



である。

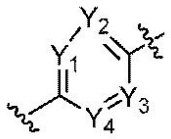
【０２７８】

一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$-N(R_a)_2$、NO_2および$-OR_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、$-NHCH_3$または$-N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は$(C_1～C_6)$アルキルである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は$-N(R_a)_2$、NO_2または$-OR_a$である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はCF_3である。一部の実施形態では、R_2はＨまたはCH_3である。

【０２７９】

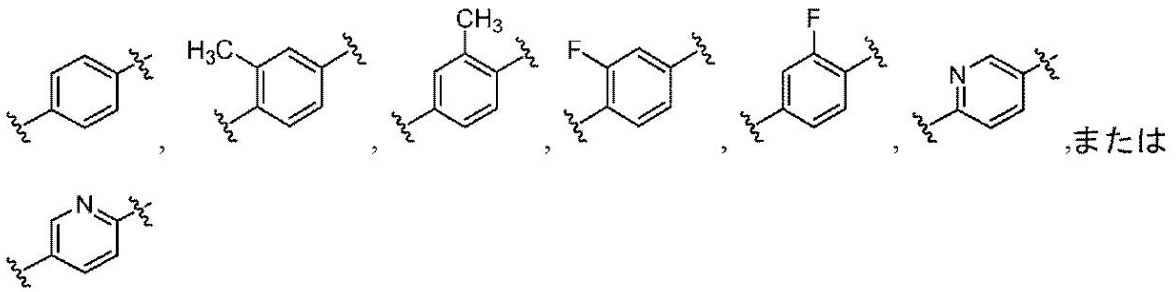
一部の実施形態では、構造部分

【化４４５】



は、

【化４４６】

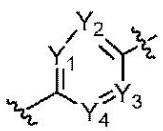


の構造を有する。

【０２８０】

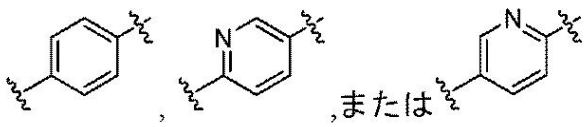
一部の実施形態では、構造部分

【化４４７】



は、

【化４４８】

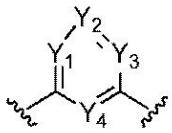


の構造を有する。

【０２８１】

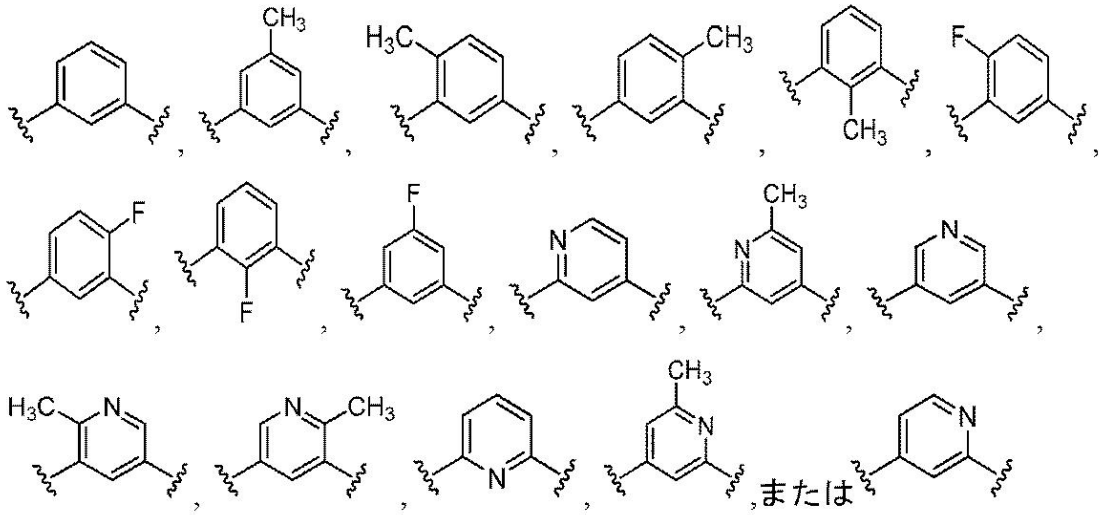
一部の実施形態では、構造部分

【化４４９】



は、

【化４５０】



の構造を有する。

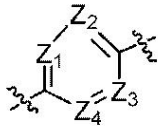
【０２８２】

一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5は、それぞれ独立して、CR_3またはＮである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5は、それぞれ独立して、CR_3である。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5は、それぞれ独立して、ＣＨである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5はそれぞれＮである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5のうちの１つはCR_3であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5のうちの１つはＣＨであり、残りはＮである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5のうちの２つはCR_3であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5のうちの２つはＣＨであり、残りはＮである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5のうちの３つはCR_3であり、２つはＮである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5のうちの３つはＣＨであり、２つはＮである。一部の実施形態では、Z_4はＮであり、Z_1、Z_2およびZ_3およびZ_5はCR_3である。

【０２８３】

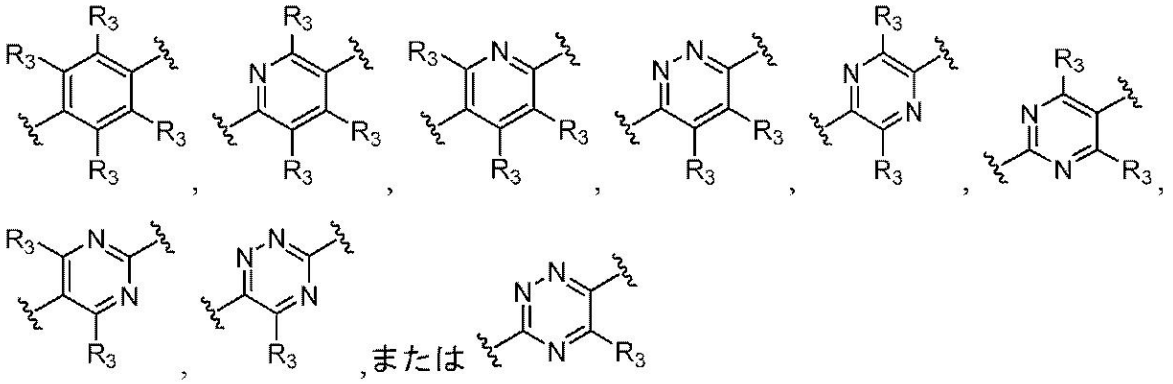
一部の実施形態では、構造部分

【化４５１】



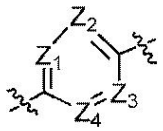
は、

【化４５２】



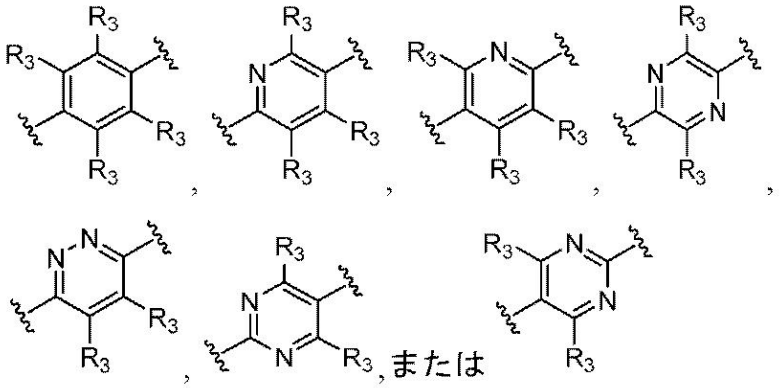
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４５３】



は、

【化４５４】

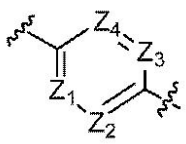


の構造を有する。

【０２８４】

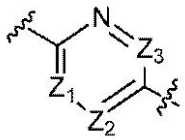
一部の実施形態では、構造部分

【化４５５】



は、

【化４５６】

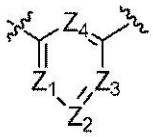


の構造を有する。

【０２８５】

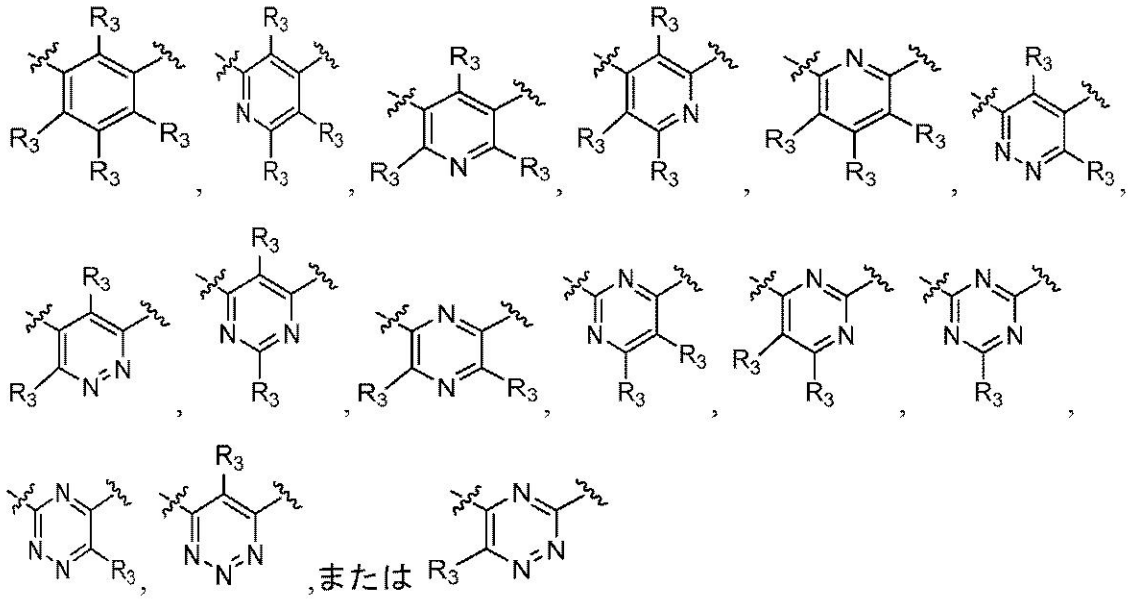
一部の実施形態では、構造部分

【化４５７】



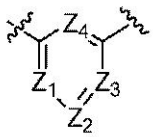
は、

【化４５８】



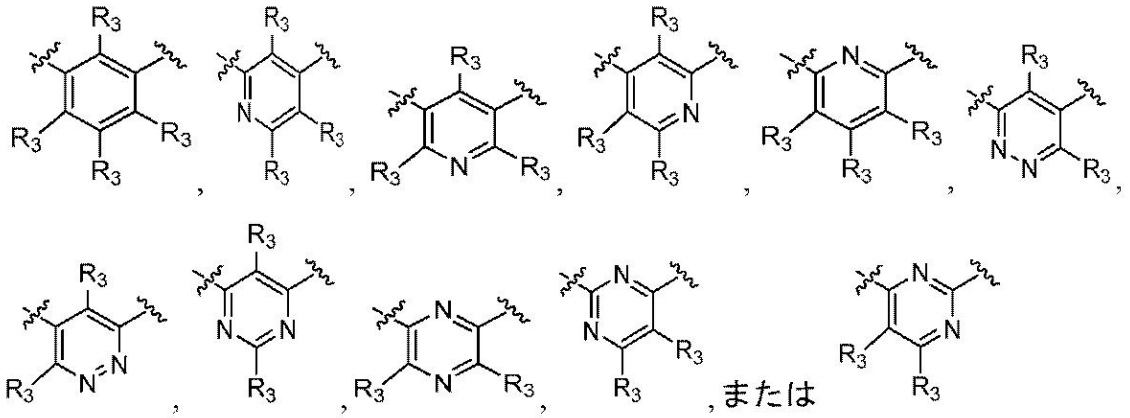
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４５９】



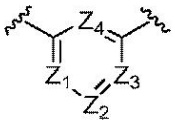
は、

【化４６０】



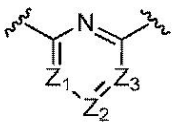
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４６１】



は、

【化４６２】

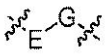


の構造を有する。

【０２８６】

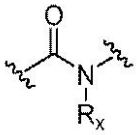
一部の実施形態では、構造部分

【化４６３】



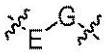
は、

【化４６４】



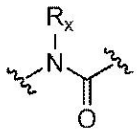
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４６５】



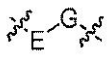
は、

【化４６６】



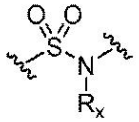
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４６７】



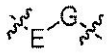
は、

【化４６８】



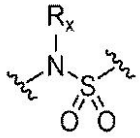
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４６９】



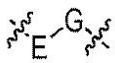
は、

【化４７０】



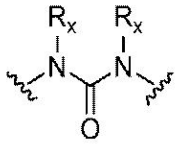
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４７１】



は、

【化４７２】



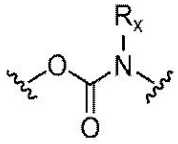
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４７３】



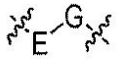
は、

【化４７４】



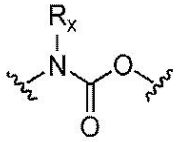
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４７５】



は、

【化４７６】



の構造を有する。

【０２８７】

一部の実施形態では、R_xの各存在は、独立して、H、(C$_1$～C$_6$)アルキル、(C$_3$～C$_7$)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたはR_xとY_2、R_xとY_3、R_xとZ_1、もしくはR_xとZ_4が一緒になって、適宜置換されている５～６員複素環を形成する。一部の実施形態では、R_xの各存在は、独立して、H、(C$_1$～C$_6$)アルキル、(C$_3$～C$_7$)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_xの各存在は、独立して、H、CH_3またはCH_2CH_3である。一部の実施形態では、R_xおよびY_2が一緒になって、適宜置換されている５～６員複素環を形成する。一部の実施形態では、R_xおよびY_3が一緒になって、適宜置換されている５～６員複素環を形成する。一部の実施形態では、R_xおよびZ_1が一緒になって、適宜置換されている５～６員複素環を形成する。一部の実施形態では、R_xおよびZ_4が一緒になって、適宜置換されている５～６員複素環を形成する。

【０２８８】

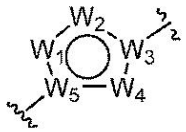
一部の実施形態では、構造部分

【化４７７】



は、

【化４７８】



の構造を有する。

【０２８９】

一部の実施形態では、W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5は、それぞれ独立して、原子価により許容されるCR_6、NまたはNR_6である。一部の実施形態では、原子価により許容されるW_1、W_2、W_3、W_4およびW_5のうちの１つはNまたはNR_6であり、残りはCまたはCR_6である。一部の実施形態では、原子価により許容されるW_1、W_2、

Ｗ３、Ｗ４およびＷ５のうちの２つはＮまたはＮＲ６であり、残りはＣまたはＣＲ６である。一部の実施形態では、原子価により許容されるＷ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４およびＷ５のうちの３つはＮまたはＮＲ６であり、２つはＣまたはＣＲ６である。一部の実施形態では、原子価により許容されるＷ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４およびＷ５のうちの１つはＮであり、残りはＣまたはＣＲ６である。一部の実施形態では、原子価により許容されるＷ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４およびＷ５のうちの２つはＮであり、残りはＣまたはＣＲ６である。一部の実施形態では、原子価により許容されるＷ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４およびＷ５のうちの３つはＮであり、２つはＣまたはＣＲ６である。

【０２９０】

一部の実施形態では、Ｒ６の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキルおよび(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ６の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、ＣＨ３およびＣＨ２ＣＨ３からなる群から選択される。

【０２９１】

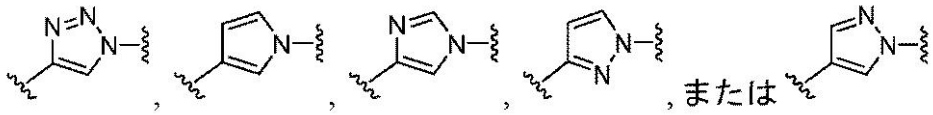
一部の実施形態では、構造部分

【化４７９】



は、

【化４８０】



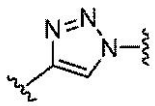
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４８１】



は、

【化４８２】

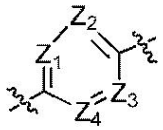


の構造を有する。

【０２９２】

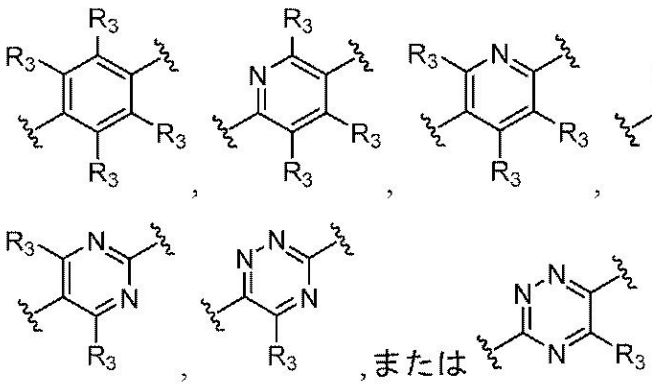
これらの実施形態では、構造部分

【化４８３】



は、

【化４８４】

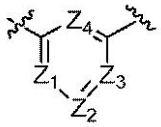


の構造を有する。

【０２９３】

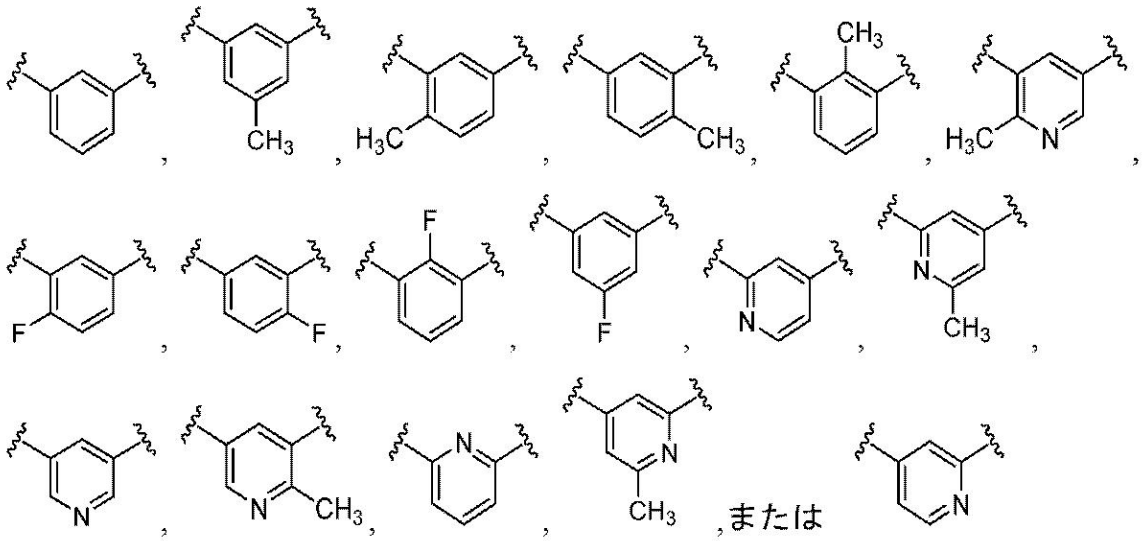
一部の実施形態では、構造部分

【化４８５】



は、

【化４８６】

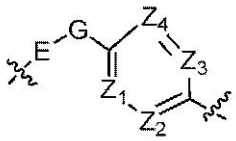


の構造を有する。

【０２９４】

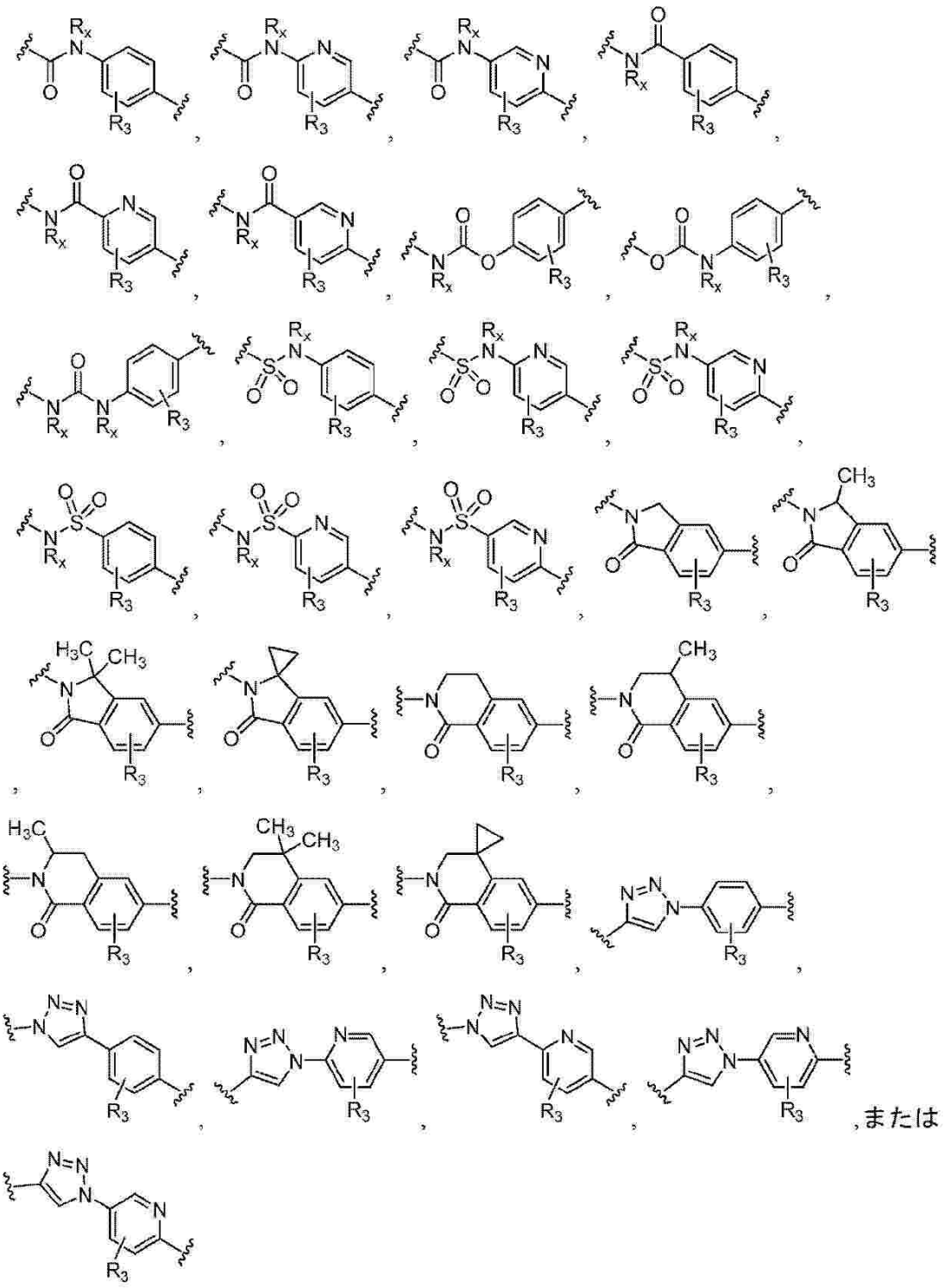
一部の実施形態では、構造部分

【化４８７】



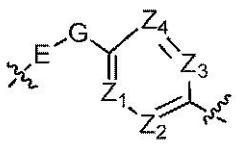
は、

【化４８８】



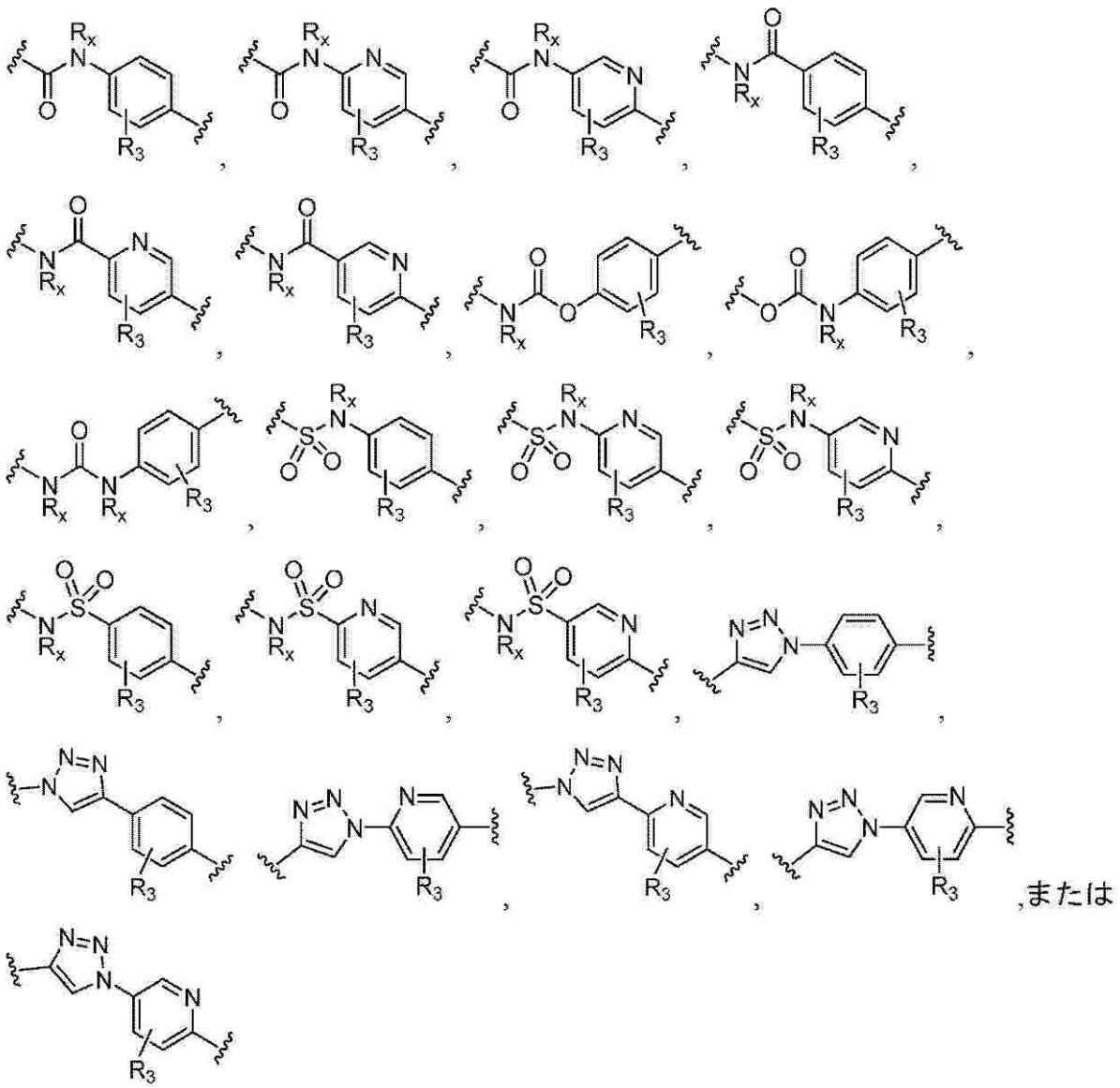
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４８９】



は、

【化４９０】

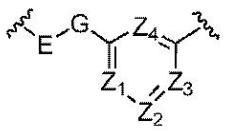


の構造を有する。一部の実施形態では、R_3は、H、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_xは、H、CH_3またはCH_2CH_3である。

【０２９５】

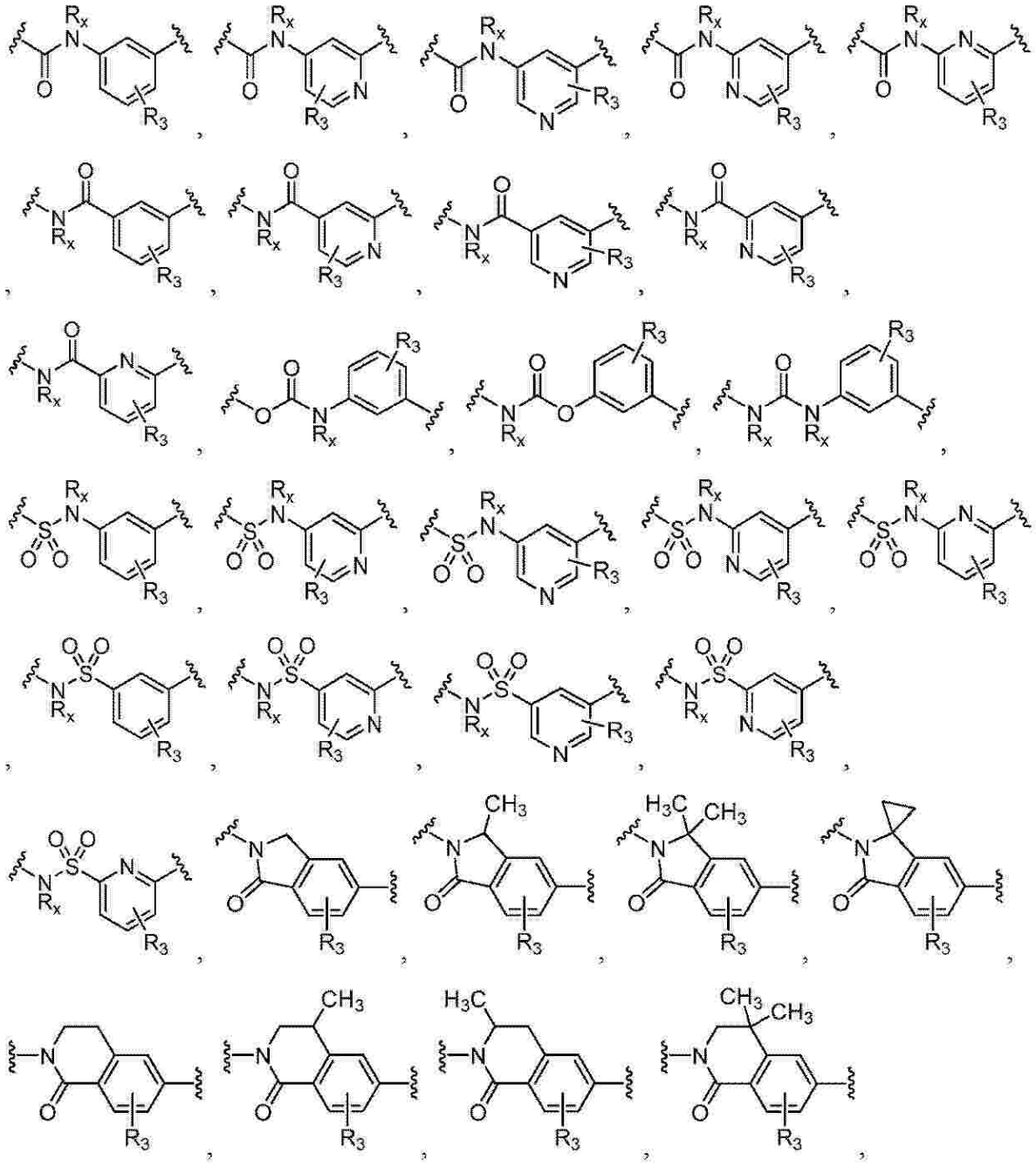
一部の実施形態では、構造部分

【化４９１】

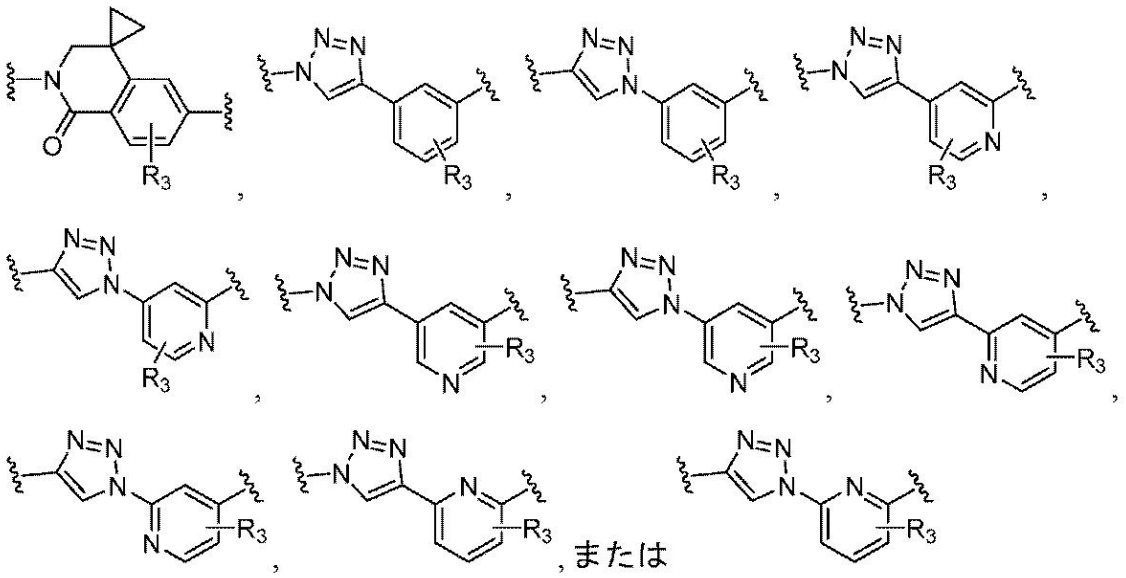


は、

【化４９２】

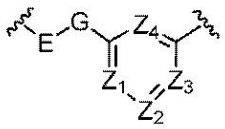


【化４９３】



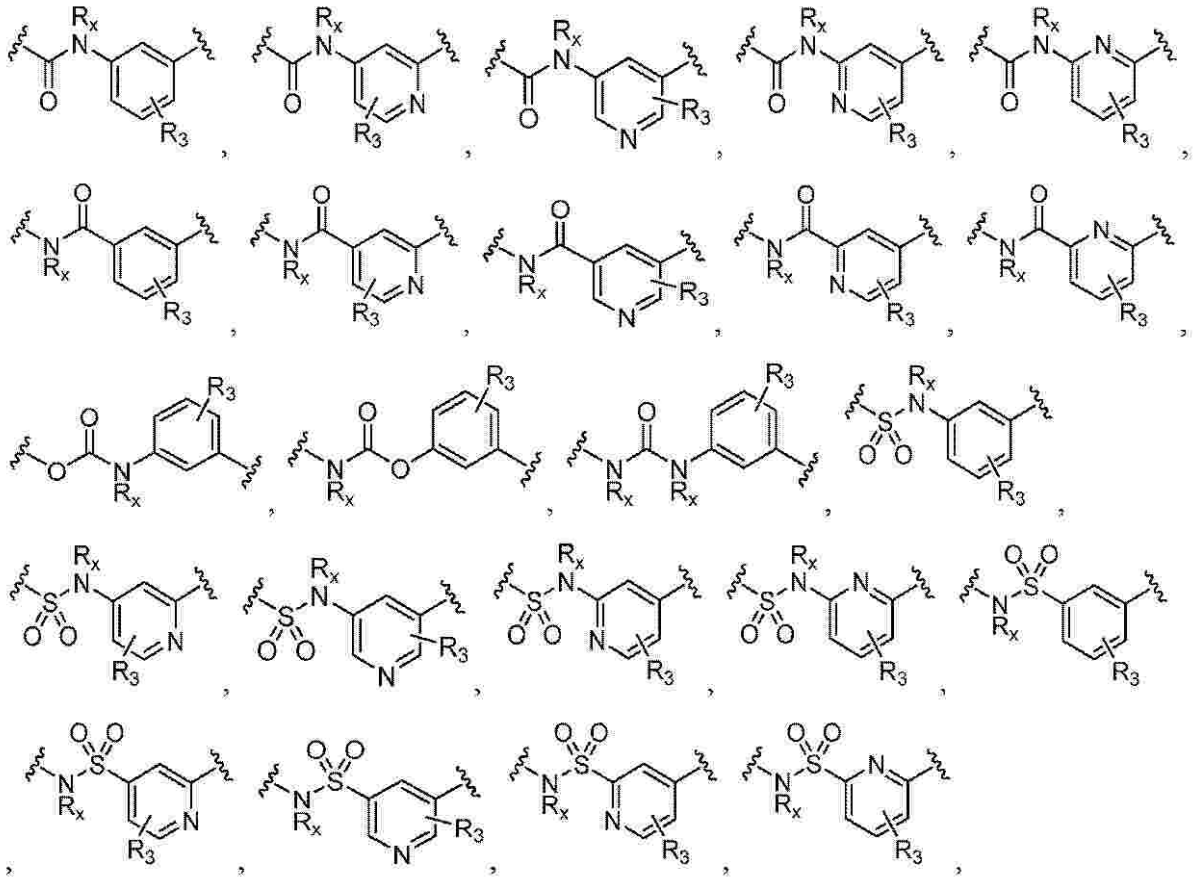
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４９４】

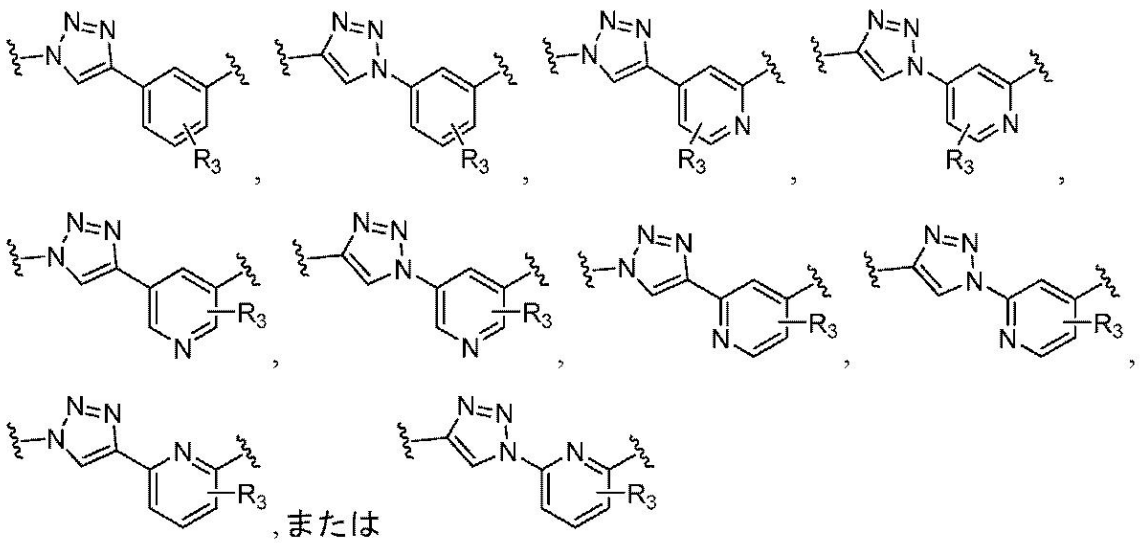


は、

【化４９５】



【化４９６】

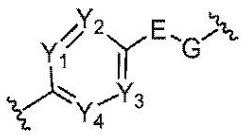


の構造を有する。一部の実施形態では、R_3は、H、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_xは、H、CH_3またはCH_2CH_3である。

【０２９６】

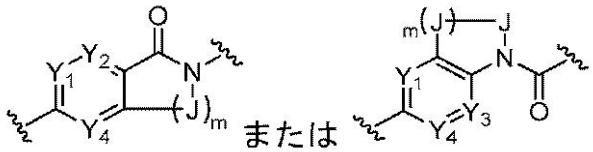
一部の実施形態では、構造部分

【化４９７】



は、

【化４９８】

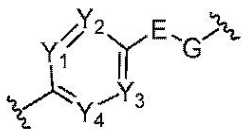


の構造を有し、ｍの各存在は、独立して、１または２であり、ＪはＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、ｍは１である。一部の実施形態では、ｍは２である。一部の実施形態ではＲｙの各存在は、独立して、Ｈまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。一部の実施形態ではＲｙの各存在は、独立して、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態ではＲｙの各存在はＨである。

【０２９７】

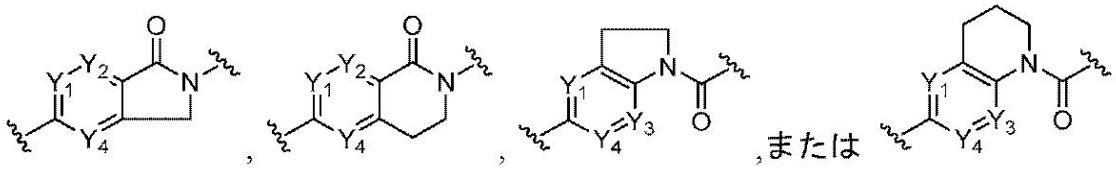
一部の実施形態では、構造部分

【化４９９】



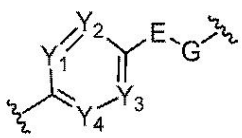
は、

【化５００】



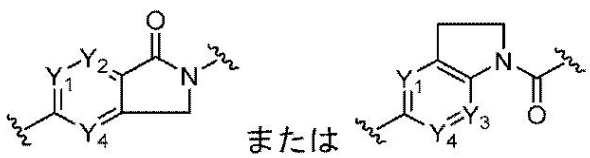
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５０１】



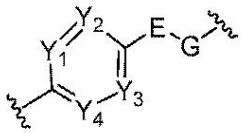
は、

【化５０２】



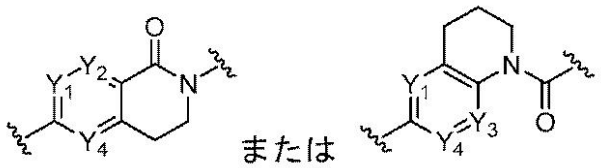
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５０３】



は、

【化５０４】

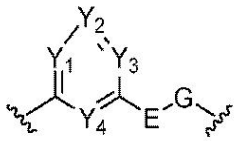


の構造を有する。一部の実施形態では、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$およびＹ$_4$は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$またはＣＦである。一部の実施形態では、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$およびＹ$_4$は、それぞれ独立して、ＮまたはＣＨである。

【０２９８】

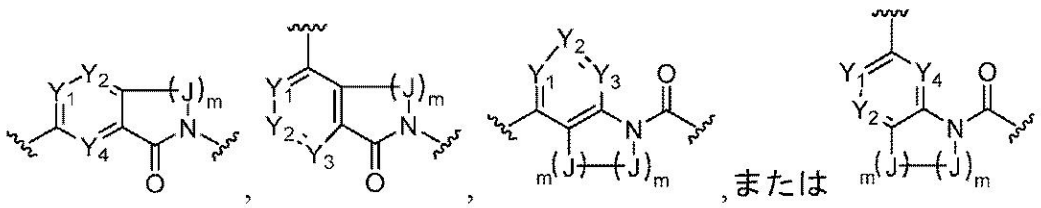
一部の実施形態では、構造部分

【化５０５】



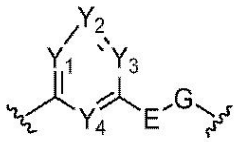
は、

【化５０６】



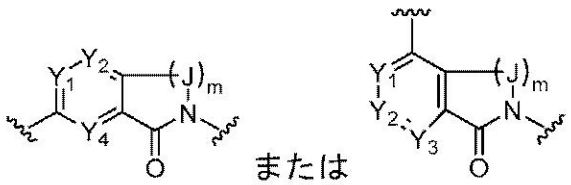
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５０７】



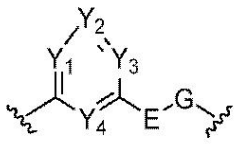
は、

【化５０８】



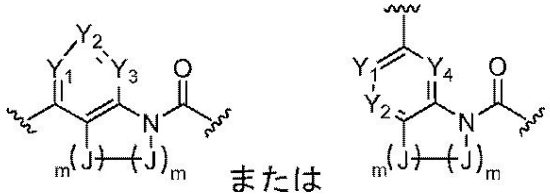
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５０９】



は、

【化５１０】

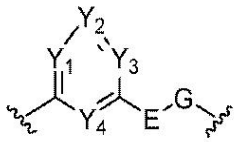


の構造を有する。一部の実施形態では、mの各存在は、独立して、１または２であり、JはC(Ry)2であり、Ryの各存在は、独立して、H、(C1～C6)アルキル、OH、O(C1～C6)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、mは１である。一部の実施形態では、mは２である。一部の実施形態ではRyの各存在は、独立して、Hまたは(C1～C6)アルキルである。一部の実施形態ではRyの各存在は、独立して、OH、O(C1～C6)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態ではRyの各存在はHである。

【０２９９】

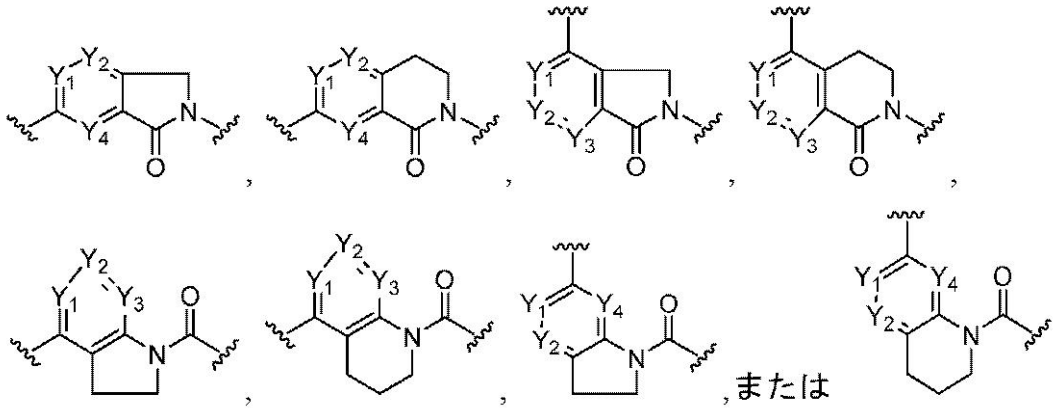
一部の実施形態では、構造部分

【化５１１】



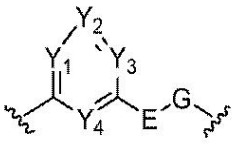
は、

【化５１２】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５１３】



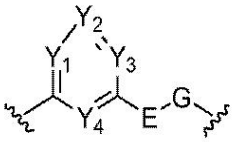
は、

【化５１４】



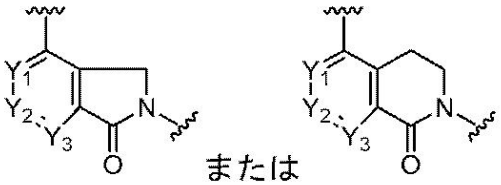
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５１５】



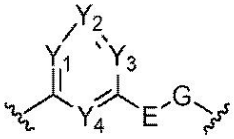
は、

【化５１６】



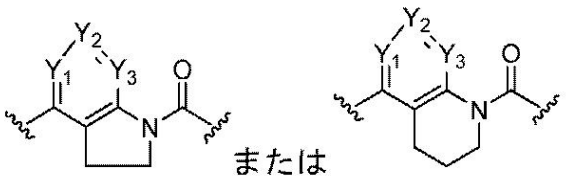
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５１７】



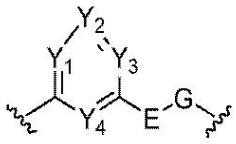
は、

【化５１８】



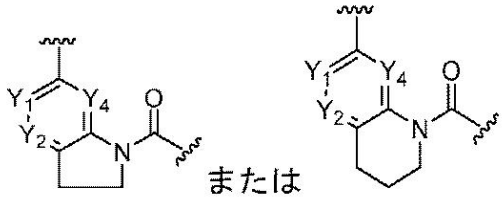
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５１９】



は、

【化５２０】

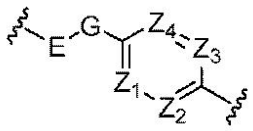


の構造を有する。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3およびY_4は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、CCH_3またはＣＦである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3およびY_4は、それぞれ独立して、ＮまたはＣＨである。

【０３００】

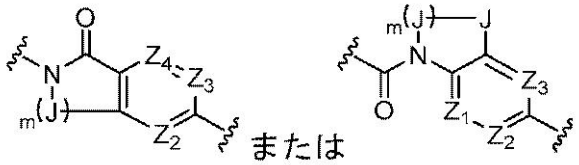
一部の実施形態では、構造部分

【化５２１】



は、

【化５２２】

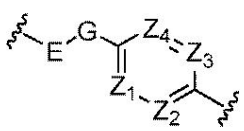


の構造を有し、ｍの各存在は、独立して、１または２であり、ＪはＣ(R_z)$_2$であり、R_zの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、ｍは１である。一部の実施形態では、ｍは２である。一部の実施形態ではR_zの各存在は、独立して、Ｈまたは(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルである。一部の実施形態ではR_zの各存在は、独立して、ＯＨ、Ｏ(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態ではR_zの各存在はＨである。

【０３０１】

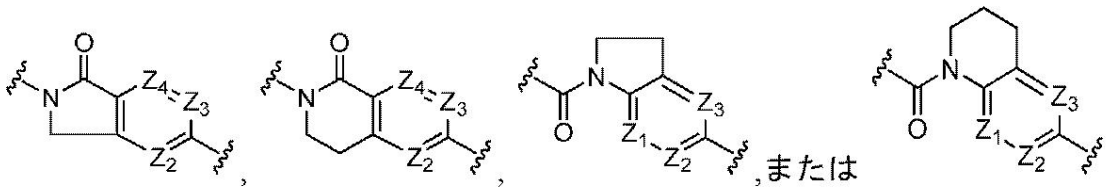
一部の実施形態では、構造部分

【化５２３】



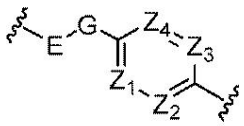
は、

【化５２４】



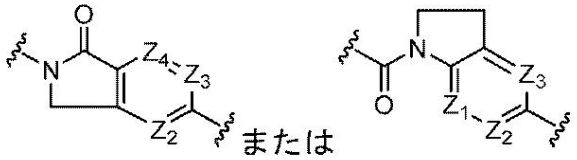
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５２５】



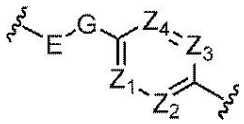
は、

【化５２６】



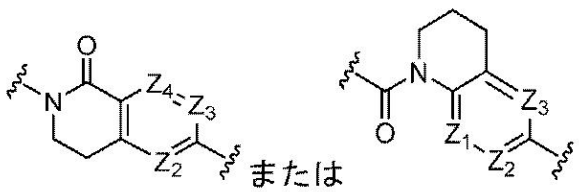
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５２７】



は、

【化５２８】

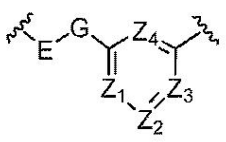


の構造を有する。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、N、CH、CCH_3またはCFである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、NまたはCHである。

【０３０２】

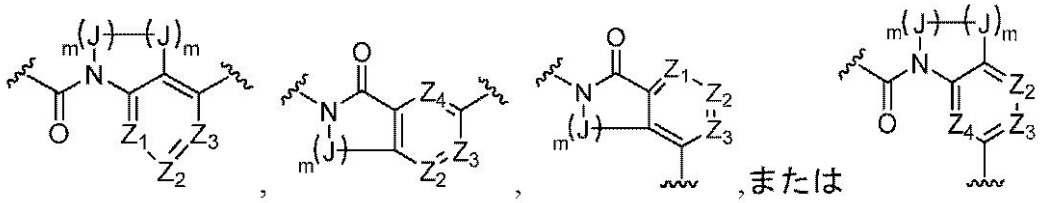
一部の実施形態では、構造部分

【化５２９】



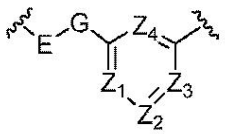
は、

【化５３０】



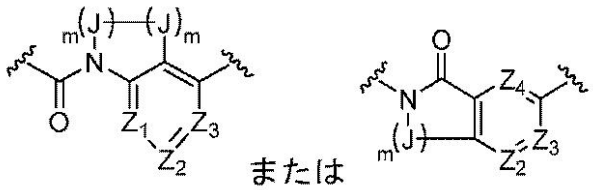
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５３１】



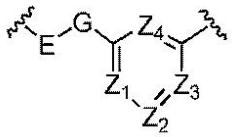
は、

【化５３２】



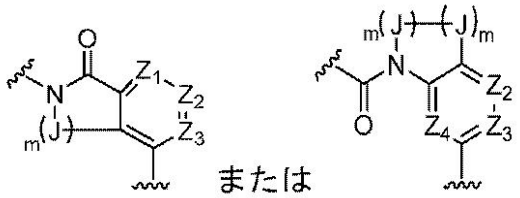
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５３３】



は、

【化５３４】

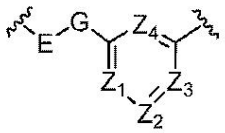


の構造を有する。一部の実施形態では、mの各存在は、独立して、１または２であり、Ｊは$C(R_z)_2$であり、R_zの各存在は、独立して、Ｈ、$(C_1～C_6)$アルキル、ＯＨ、$O(C_1～C_6)$アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、mは１である。一部の実施形態では、mは２である。一部の実施形態ではR_zの各存在は、独立して、Ｈまたは$(C_1～C_6)$アルキルである。一部の実施形態ではR_zの各存在は、独立して、ＯＨ、$O(C_1～C_6)$アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態ではR_zの各存在はＨである。

【０３０３】

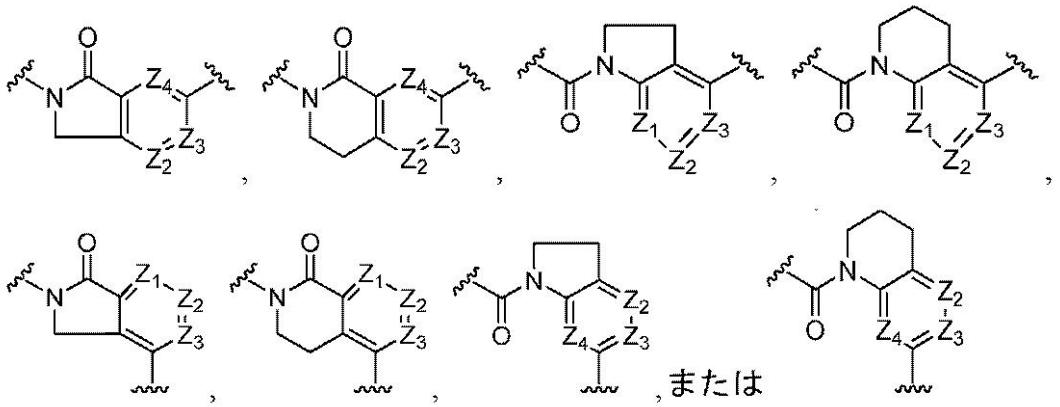
一部の実施形態では、構造部分

【化５３５】



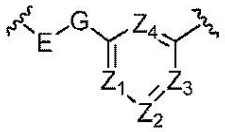
は、

【化５３６】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５３７】



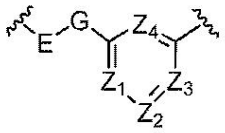
は、

【化５３８】



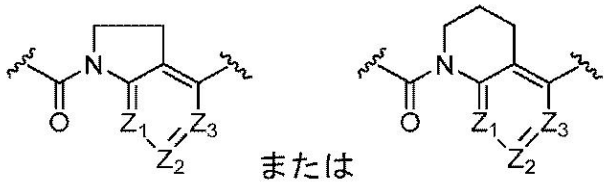
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５３９】

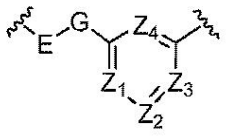


は、

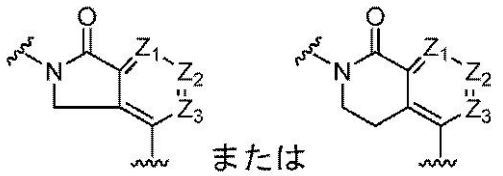
【化５４０】



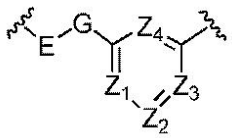
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分
【化５４１】



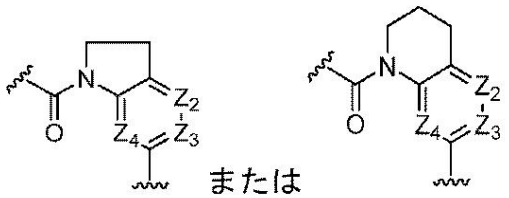
は、
【化５４２】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分
【化５４３】



は、
【化５４４】



の構造を有する。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、N、CH、CCH_3またはCFである。一部の実施形態では、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、NまたはCHである。

【０３０４】

一部の実施形態では、化合物は式Ｉｂの構造を有する。一部の実施形態では、化合物は式IIｂの構造を有する。一部の実施形態では、化合物は式IIIｂの構造を有する。一部の実施形態では、化合物は式IVｂの構造を有する。

【０３０５】

一部の実施形態では、TはN(C＝O)R_aまたはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、TはN(C＝O)MeまたはN(C＝O)Etである。一部の実施形態では、T はNSO_2MeまたはNSO_2Etである。一部の実施形態では、TはOまたはNR_aである。一部の実施形態では、TはOである。一部の実施形態では、T はNR_aである。一部の実施形態では、TはNHである。一部の実施形態では、T はNCH_3またはNCH_2CH_3である。一部の実施形態では、T は$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$である。一部の実施形態では、原子価により許容されるTはNまたはOである。

【０３０６】

一部の実施形態では、UはN(C＝O)R_aまたはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、UはN(C＝O)MeまたはN(C＝O)Etである。一部の実施形態では、U はNSO_2MeまたはNSO_2Etである。一部の実施形態では、UはOまたはNR_aである。

一部の実施形態では、ＵはＯである。一部の実施形態では、ＵはＮＲａである。一部の実施形態では、ＵはＮＨである。一部の実施形態では、ＵはＮＣＨ３またはＮＣＨ２ＣＨ３である。一部の実施形態では、ＴはＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２である。一部の実施形態では、Ｕは、原子価により許容されるＮまたはＯである。

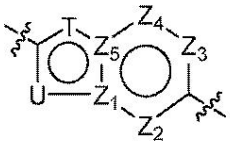
【０３０７】

一部の実施形態では、Ｒｂの各存在は、独立して、Ｈまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。一部の実施形態では、Ｒｂの各存在は、独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチルまたはｔｅｒｔ－ブチルである。一部の実施形態では、Ｒｂの各存在は、独立して、ＨまたはＣＨ３である。一部の実施形態では、Ｒｂの各存在はＨである。

【０３０８】

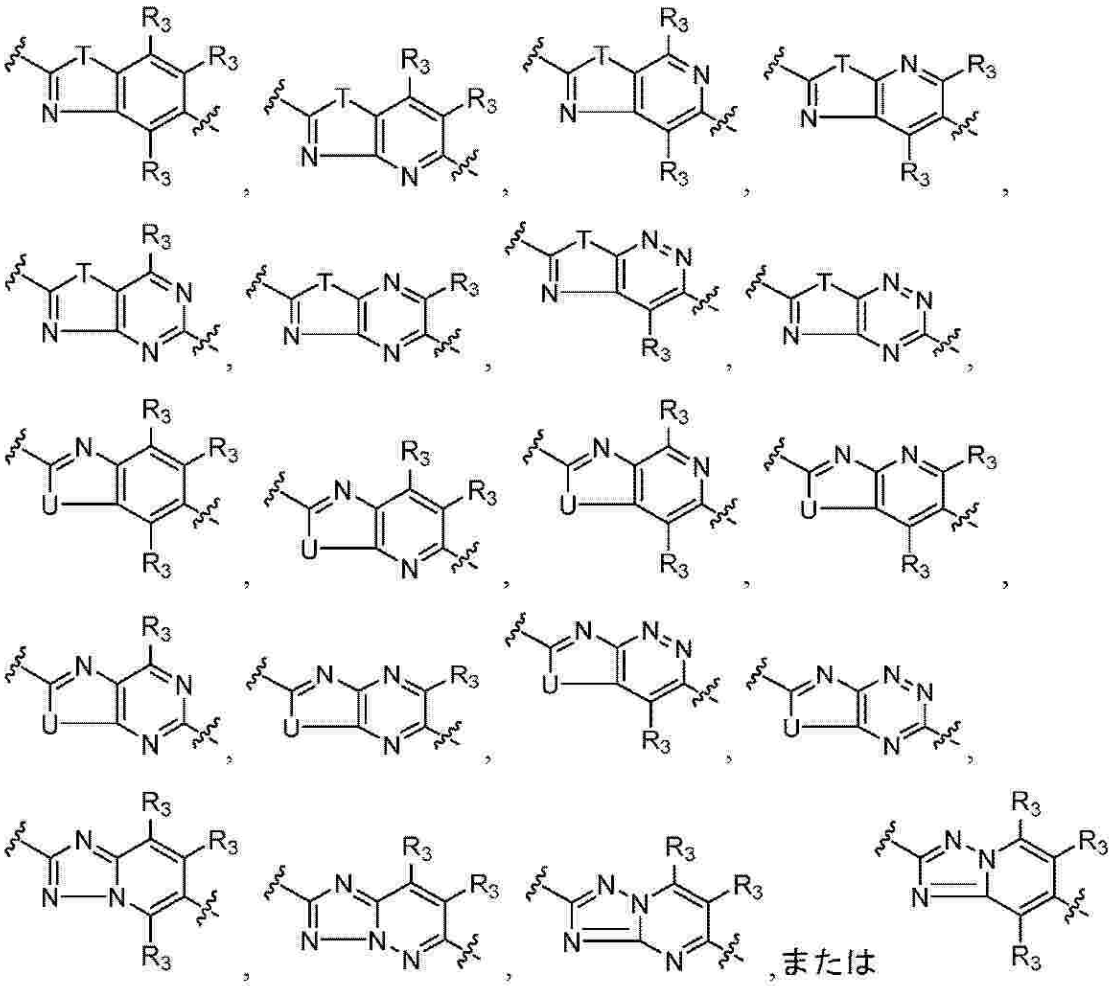
一部の実施形態では、構造部分

【化５４５】



は、

【化５４６】

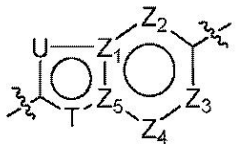


の構造を有し、ＴおよびＵの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである。

【０３０９】

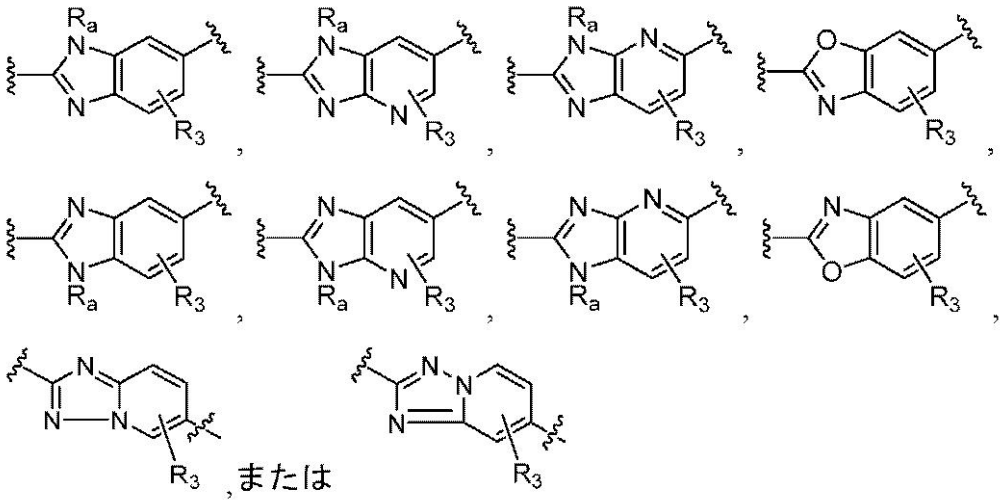
一部の実施形態では、構造部分

【化５４７】



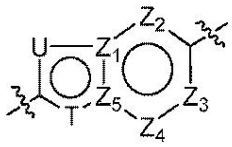
は、

【化５４８】



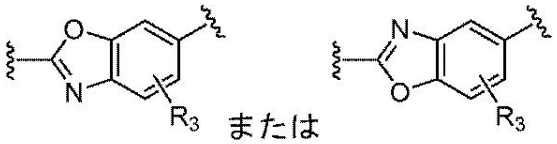
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５４９】



は、

【化５５０】

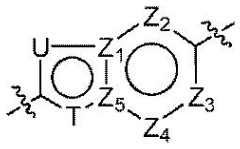


の構造を有する。

【０３１０】

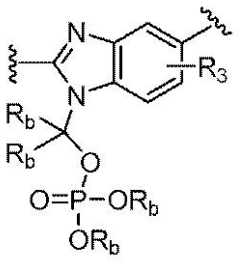
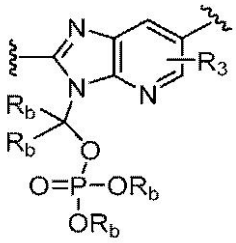
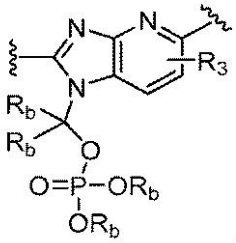
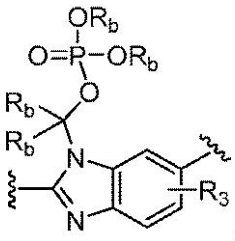
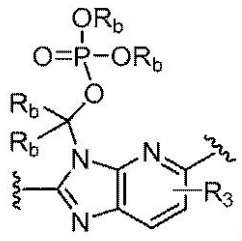
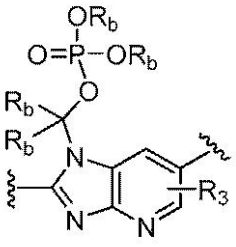
一部の実施形態では、構造部分

【化５５１】



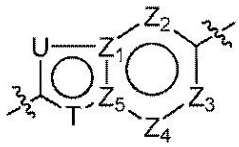
は、

【化５５２】

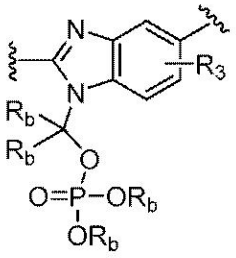
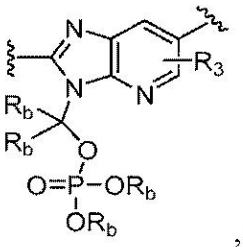
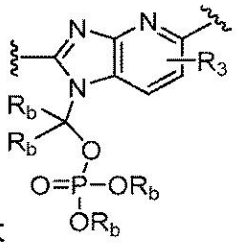
の構造を有し、R_bの各存在は、独立して、HまたはCH$_3$である。一部の実施形態では、構造部分

【化５５３】



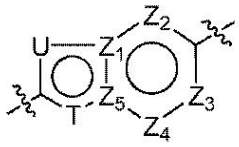
は、

【化５５４】

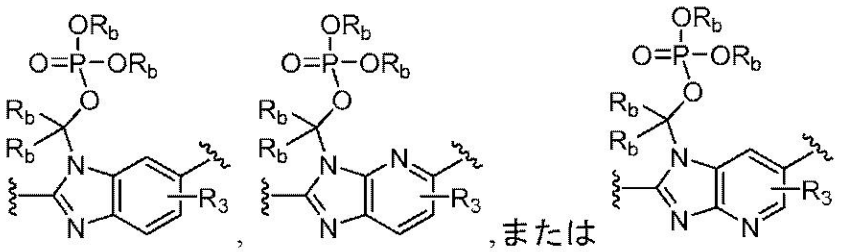
の構造を有し、R_bの各存在は、独立して、HまたはCH$_3$である。一部の実施形態では、構造部分

【化５５５】



は、

【化５５６】

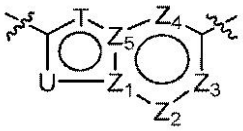


の構造を有し、R_bの各存在は、独立して、HまたはCH$_3$である。

【０３１１】

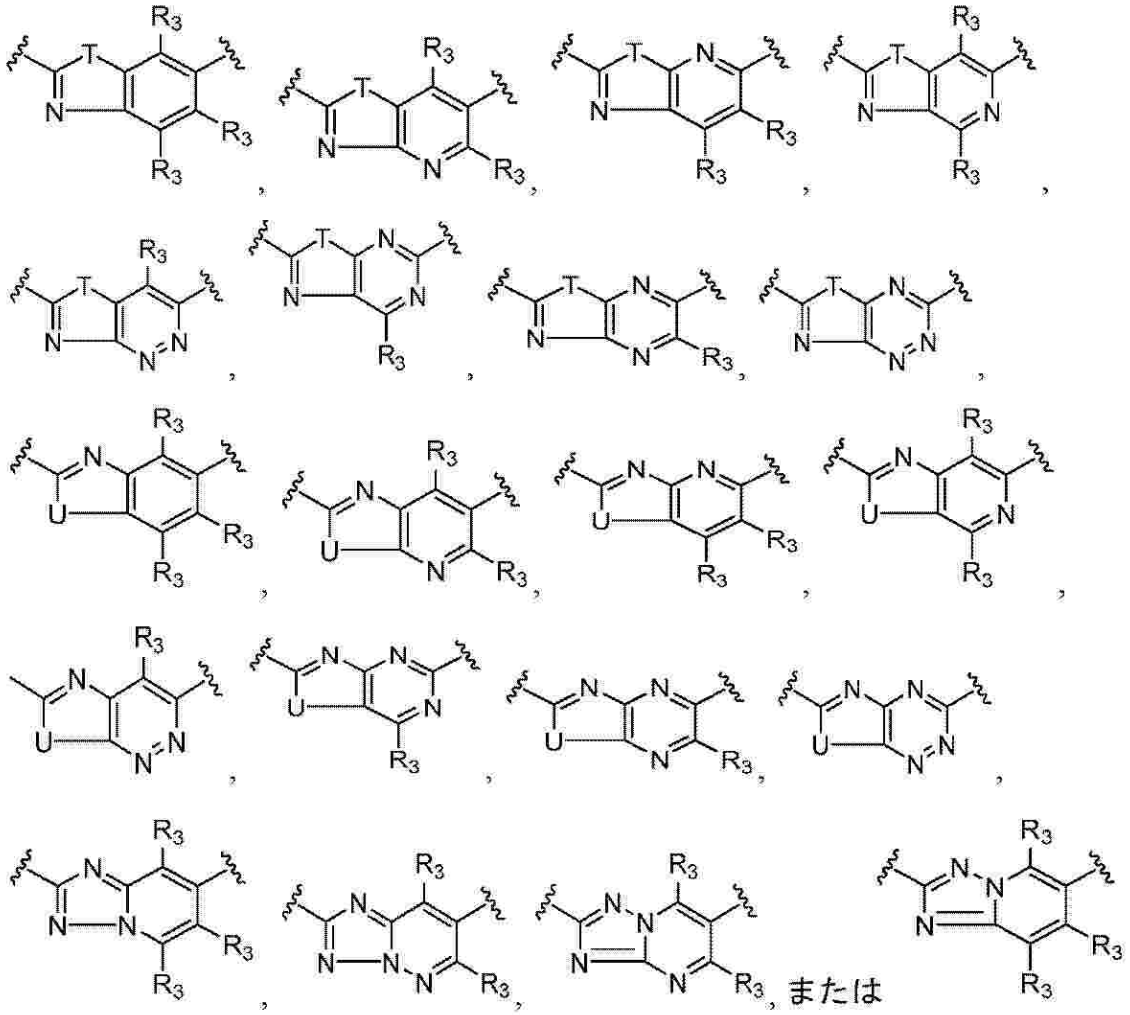
一部の実施形態では、構造部分

【化５５７】



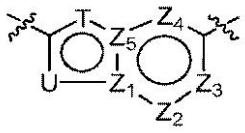
は、

【化５５８】

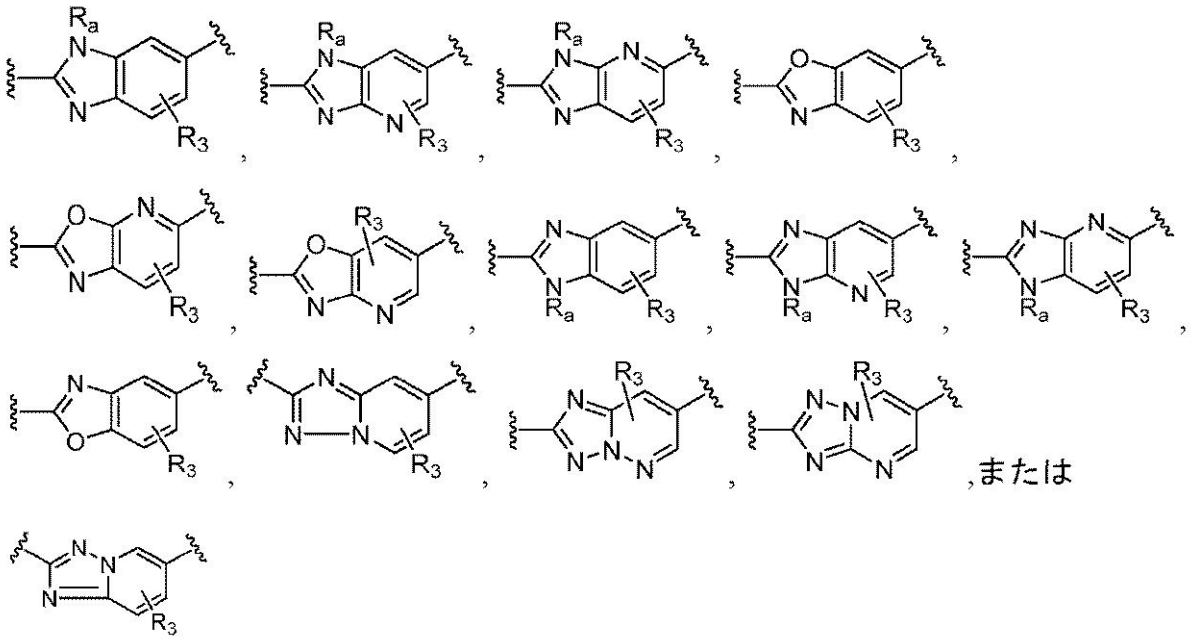


の構造を有し、TおよびUの各存在は、原子価により許容される独立して、O、N、NR$_a$、N(C＝O)R$_a$、NC(R$_b$)$_2$OP(＝O)(OR$_b$)$_2$またはNSO$_2$R$_a$である。

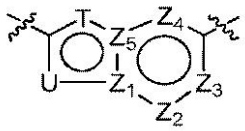
【０３１２】
一部の実施形態では、構造部分
【化５５９】



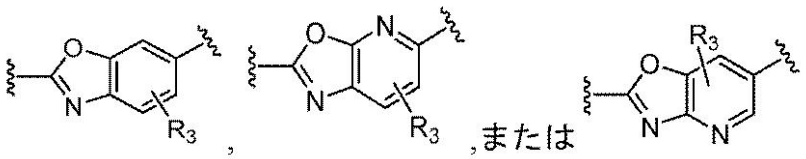
は、
【化５６０】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分
【化５６１】

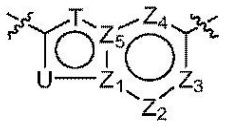


は、
【化５６２】



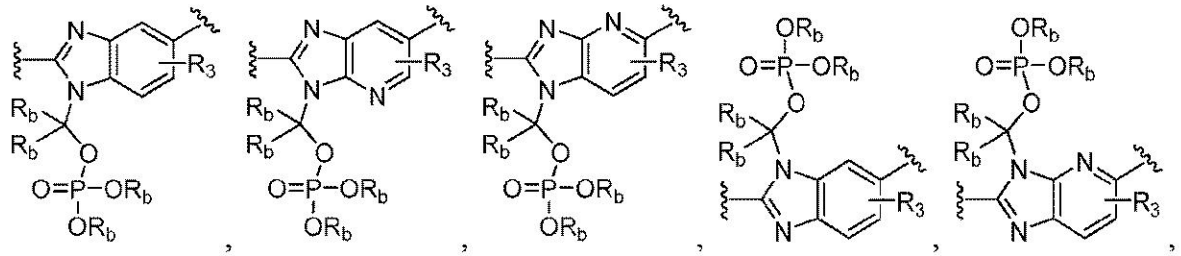
の構造を有する。一部の実施形態では、R_3は、H、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aは、H、CH_3またはCH_2CH_3である。
【０３１３】
一部の実施形態では、構造部分

【化５６３】

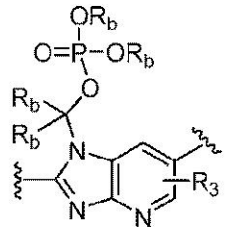


は、

【化５６４】

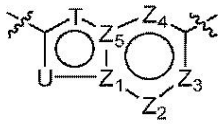


または



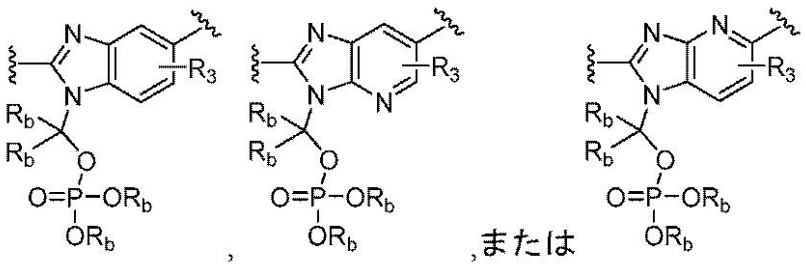
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５６５】



は、

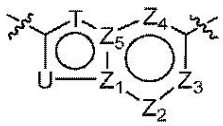
【化５６６】



,または

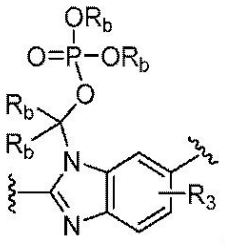
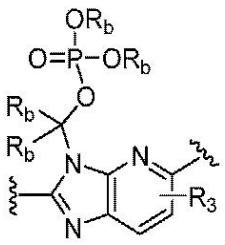
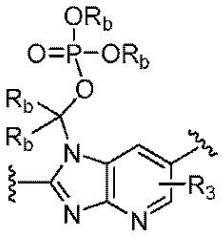
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５６７】



は、

【化５６８】


,

,または


の構造を有する。一部の実施形態では、R_bの各存在は、独立して、HまたはCH$_3$である。

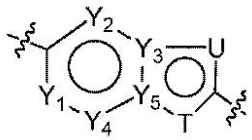
【０３１４】

一部の実施形態では、化合物は式Ｉｃの構造を有する。一部の実施形態では、化合物は式IIｃの構造を有する。一部の実施形態では、化合物は式IIIｃの構造を有する。一部の実施形態では、化合物は式IVｃの構造を有する。

【０３１５】

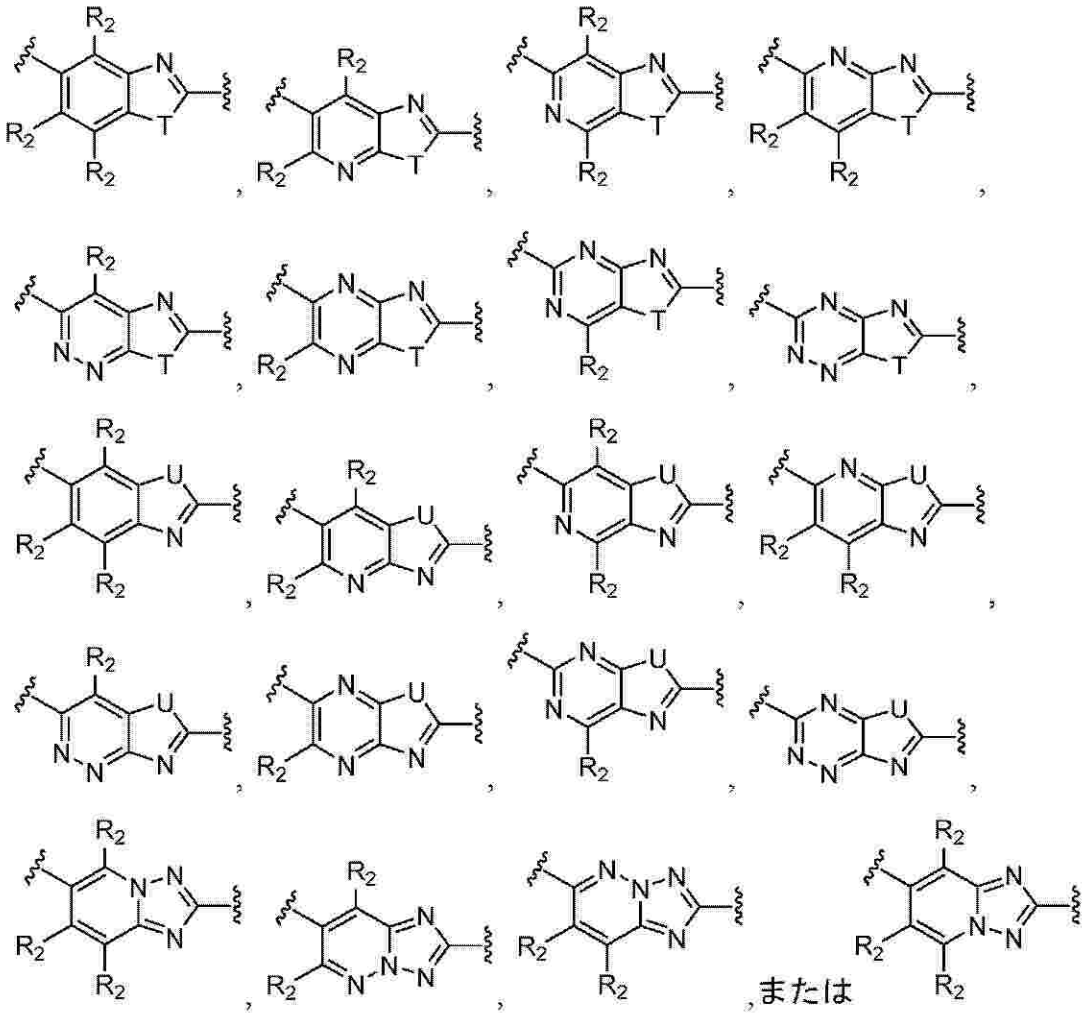
一部の実施形態では、構造部分

【化５６９】



は、

【化５７０】

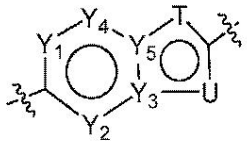


の構造を有し、ＴおよびＵの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。

【０３１６】

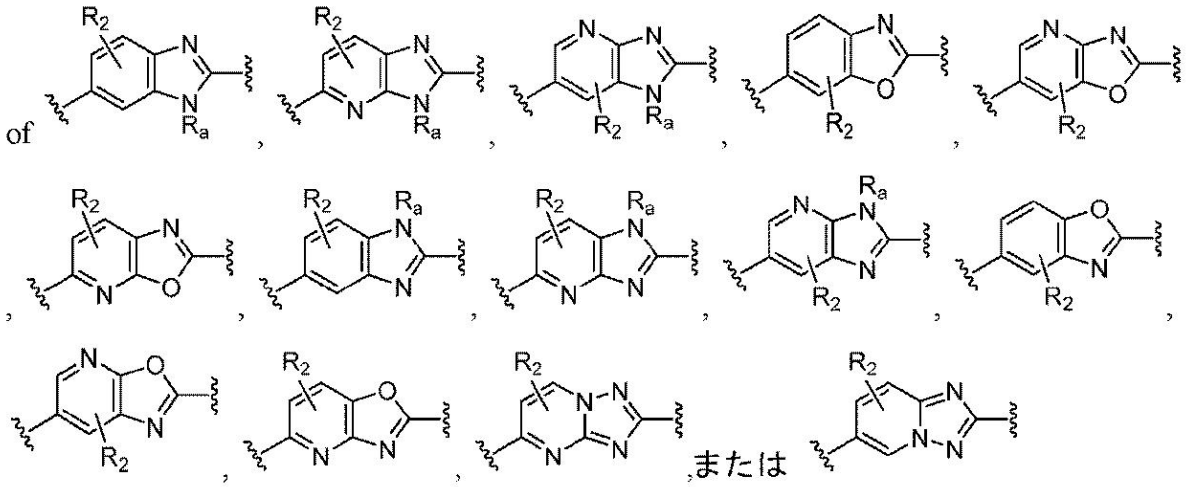
一部の実施形態では、構造部分

【化５７１】



は、

【化５７２】

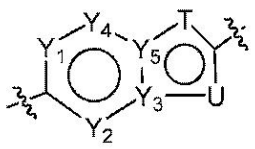


の構造を有し、R_2は、H、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aは、H、CH_3またはCH_2CH_3である。一部の実施形態では、R_2は、H、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_aはH、CH_3またはCH_2CH_3である。

【０３１７】

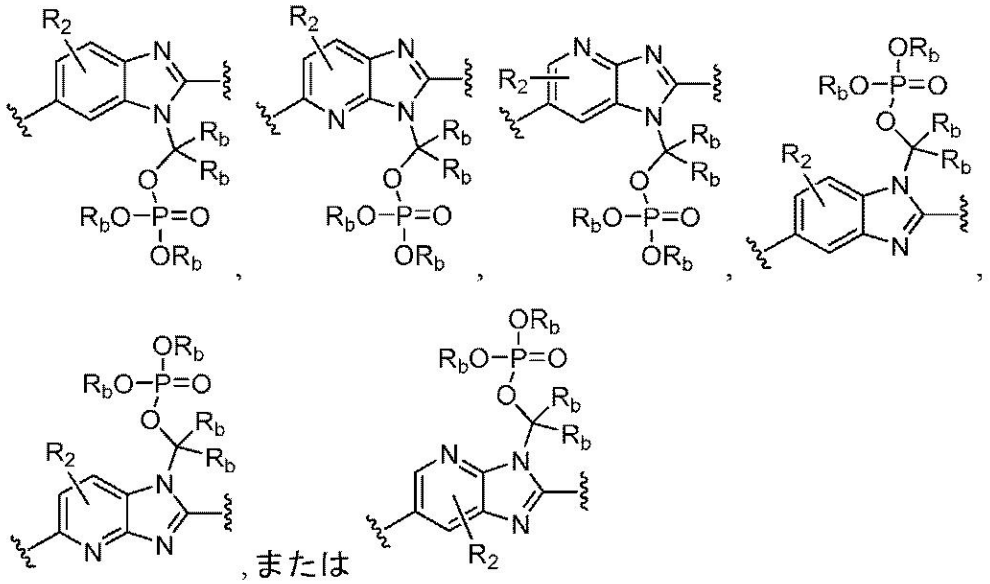
一部の実施形態では、構造部分

【化５７３】



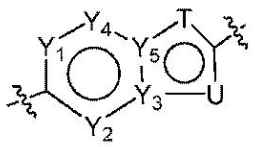
は、

【化５７４】



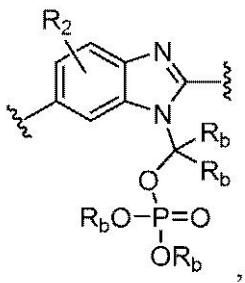
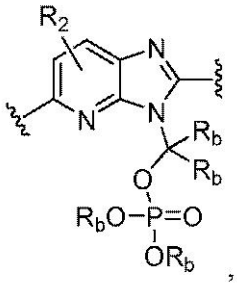
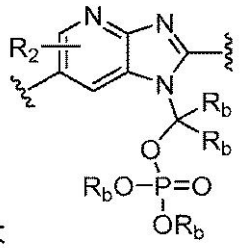
の構造を有し、R_bの各存在は、独立して、HまたはCH_3である。一部の実施形態では、構造部分

【化５７５】



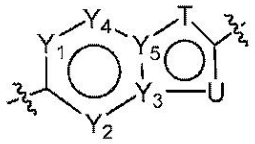
は、

【化５７６】


,

,または


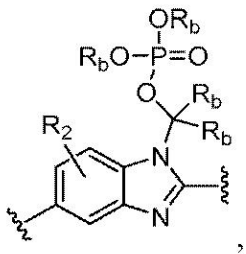
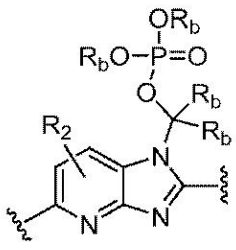
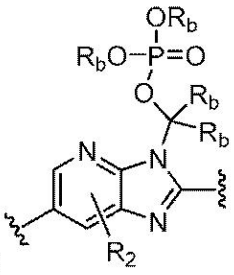
の構造を有し、R_bの各存在は、独立して、HまたはCH$_3$である。一部の実施形態では、構造部分

【化５７７】



は、

【化５７８】

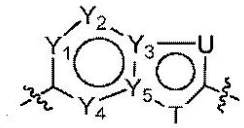

,

,または


の構造を有し、R_bの各存在は、独立して、HまたはCH$_3$である。

【０３１８】

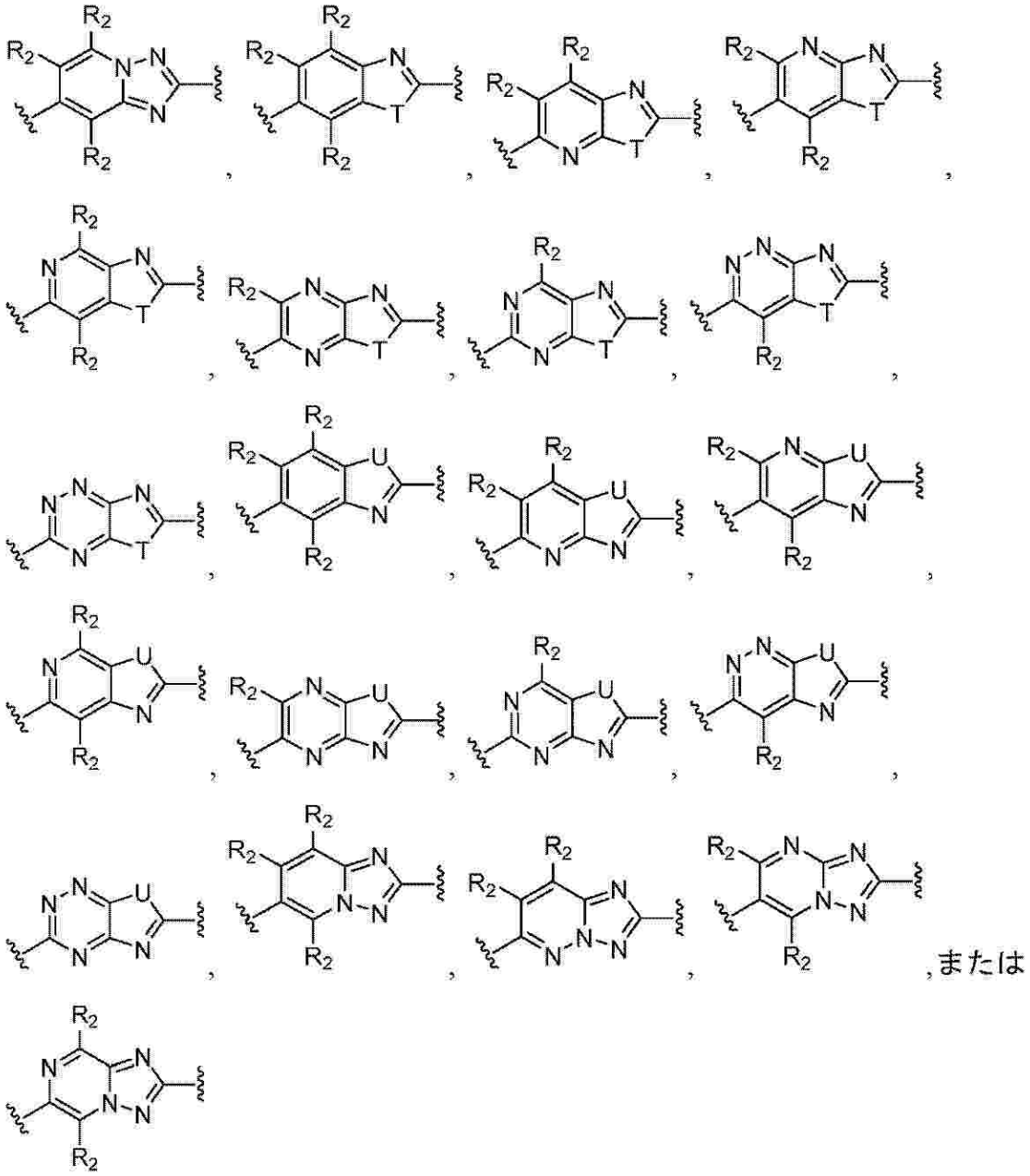
一部の実施形態では、構造部分

【化５７９】



は、

【化５８０】

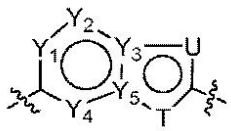


の構造を有し、ＴおよびＵの各存在は、原子価により許容される独立して、Ｏ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである。

【０３１９】

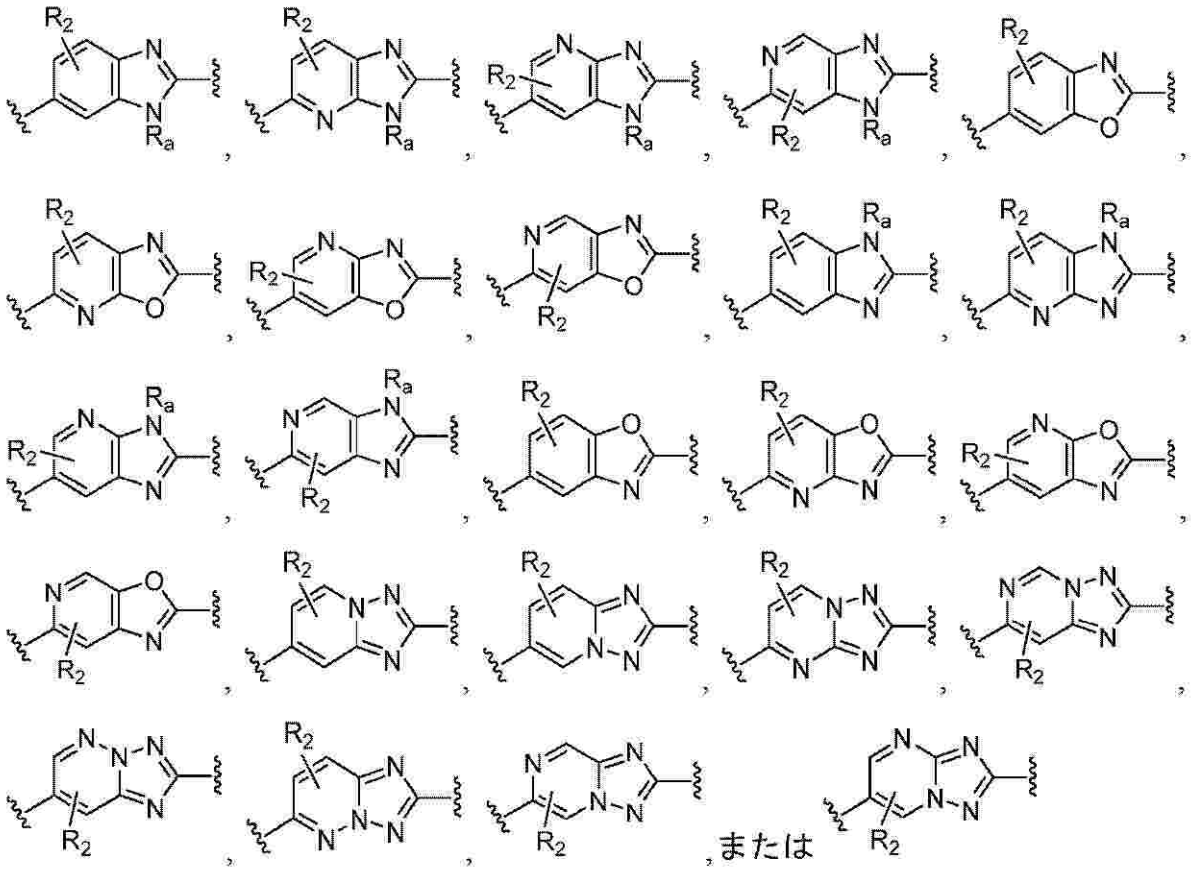
一部の実施形態では、構造部分

【化５８１】



は、

【化５８２】

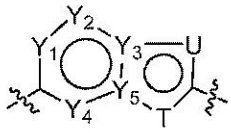


の構造を有し、R_2は、H、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり、R_aは、H、CH_3またはCH_2CH_3である。一部の実施形態では、R_2は、H、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_aは、H、CH_3またはCH_2CH_3である。

【０３２０】

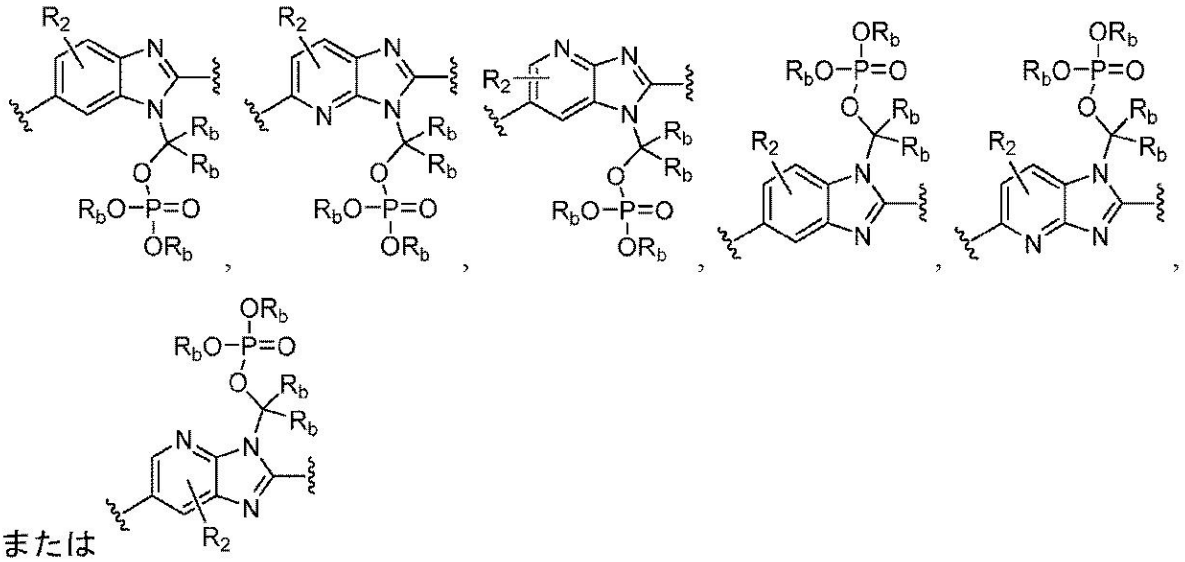
一部の実施形態では、構造部分

【化５８３】



は、

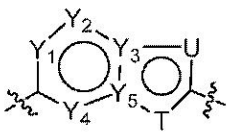
【化５８４】



または

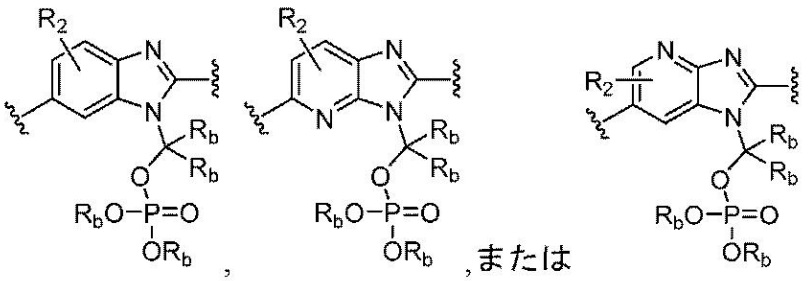
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５８５】



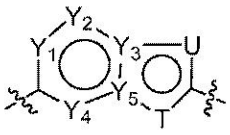
は、

【化５８６】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化５８７】



は、

【化５８８】

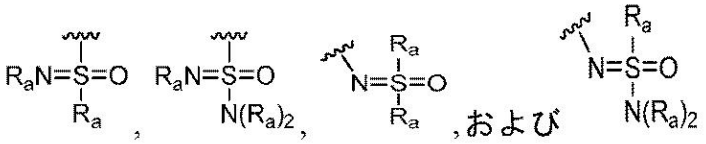


の構造を有する。一部の実施形態では、R_bの各存在は、独立して、HまたはCH$_3$である。

【０３２１】

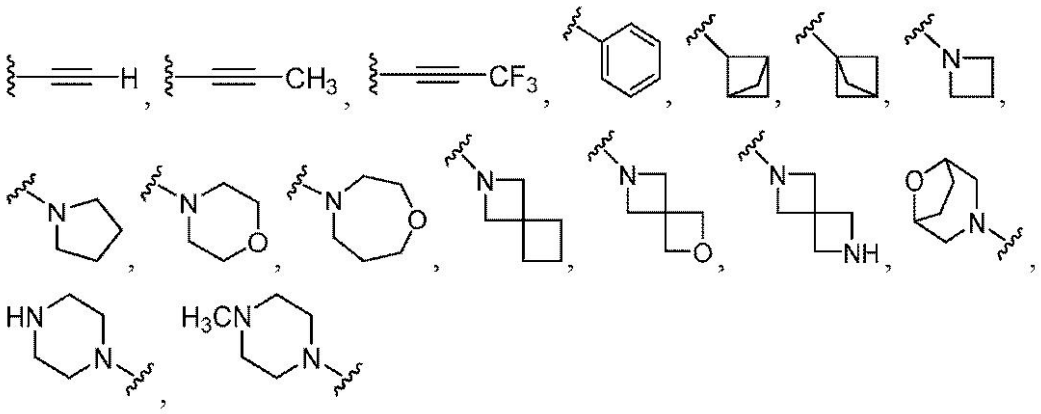
一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、(C$_1$～C$_6$)アルキル、(C$_1$～C$_6$)ハロアルキル、(C$_2$～C$_6$)アルケニル、(C$_2$～C$_6$)ハロアルケニル、(C$_2$～C$_6$)アルキニル、(C$_2$～C$_6$)ハロアルキニル、(C$_3$～C$_7$)シクロアルキル、(C$_4$～C$_{10}$)ビシクロアルキル、(C$_3$～C$_7$)ヘテロシクロアルキル、(C$_4$～C$_{10}$)ヘテロビシクロアルキル、(C$_4$～C$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C$_3$～C$_7$)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－OR$_a$、－N(R$_a$)$_2$、－COR$_a$、－CO$_2$R$_a$、CON(R$_a$)$_2$、－CN、－NC、NO$_2$、N$_3$、－SO$_2$R$_a$、－SO$_2$N(R$_a$)$_2$および－N(R$_a$)SO$_2$R$_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、(C$_1$～C$_6$)アルキル、(C$_1$～C$_6$)ハロアルキル、(C$_2$～C$_6$)アルケニル、(C$_2$～C$_6$)ハロアルケニル、(C$_2$～C$_6$)アルキニル、(C$_2$～C$_6$)ハロアルキニル、(C$_3$～C$_7$)シクロアルキル、(C$_4$～C$_{10}$)ビシクロアルキル、(C$_3$～C$_7$)ヘテロシクロアルキルおよび(C$_4$～C$_{10}$)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、(C$_4$～C$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C$_3$～C$_7$)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、－OR$_a$、－SR$_a$、－N(R$_a$)$_2$、－COR$_a$、－CO$_2$R$_a$、CON(R$_a$)$_2$、－CN、－NC、NO$_2$、N$_3$、－SO$_2$R$_a$、－SO$_2$N(R$_a$)$_2$および－N(R$_a$)SO$_2$R$_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、

【化５８９】



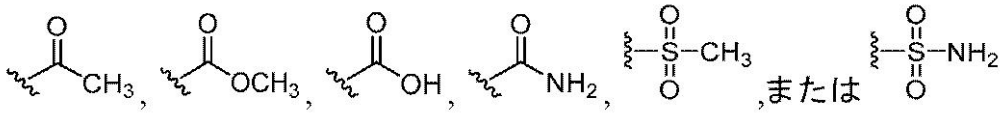
からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、OR$_a$、N(R$_a$)$_2$、(C$_1$～C$_6$)アルキル、(C$_3$～C$_7$)ヘテロシクロアルキル、(C$_1$～C$_6$)アルキニル、アリール、(C$_4$～C$_{10}$)ビシクロアルキル、－CN、N$_3$、NO$_2$、COR$_a$、CO$_2$R$_a$、CON(R$_a$)$_2$、－SO$_2$R$_a$または－SO$_2$N(R$_a$)$_2$である。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、H、(C$_1$～C$_6$)アルキル、(C$_1$～C$_6$)アルキニル、アリール、(C$_4$～C$_{10}$)ビシクロアルキル、－SO$_2$R$_a$または－SO$_2$N(R$_a$)$_2$である。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、(C$_1$～C$_6$)アルキル、(C$_3$～C$_7$)ヘテロシクロアルキル、N(R$_a$)$_2$または－CNである。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、H、D、F、Cl、Br、CH$_3$、OCH$_3$、NH$_2$、N(CH$_3$)$_2$、

【化５９０】



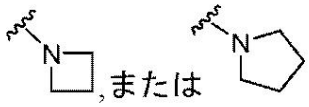
－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、

【化５９１】



である。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化５９２】

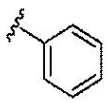


である。

【０３２２】

一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在は、Ｈ、ＤまたはハロゲンＦである。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＤである。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＣＨ３である。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＯＣＨ３である。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＮＨ２である。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＮ(ＣＨ３)２である。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在は、

【化５９３】



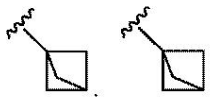
である。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在は、

【化５９４】

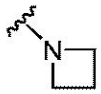


である。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在は、

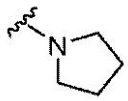
【化５９５】



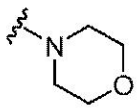
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化５９６】



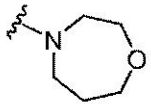
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化５９７】



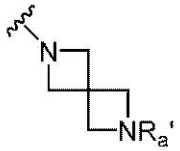
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化５９８】



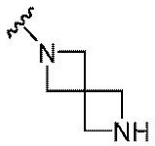
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化５９９】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化６００】

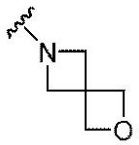


[式中、R_a'はHまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化６０１】



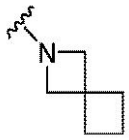
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化６０２】



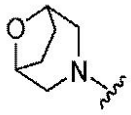
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は

【化６０３】



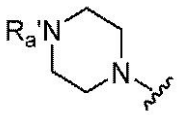
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化６０４】



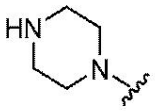
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化６０５】



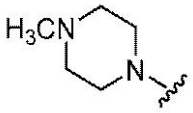
[式中、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化６０６】



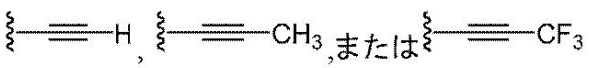
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化６０７】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化６０８】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化６０９】



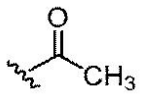
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化６１０】



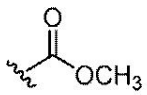
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化６１１】



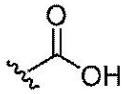
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は
【化６１２】



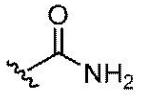
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は
【化６１３】



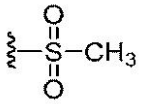
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化６１４】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化６１５】

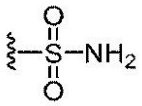


である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、
【化６１６】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化６１７】



である。

【０３２３】

一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、－Ｎ(R_a)$_2$、NO_2および－OR_aからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＨ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＨまたはCH_3である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＯＨまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はハロゲンである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はCF_3である。一部の実施形態では、R_3はＨまたはCH_3である。

【０３２４】

一部の実施形態では、Ｖは存在しないか、ＯまたはＮR_aである。一部の実施形態では、Ｖは存在しない。一部の実施形態では、ＶはＯである。一部の実施形態では、ＶはＮR_aである。一部の実施形態では、ＶはＮＨである。一部の実施形態では、ＶはNCH_3またはNCH_2CH_3である。

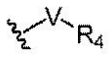
【０３２５】

一部の実施形態では、ＶはＮ(Ｃ＝Ｏ)R_aまたはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、ＶはＮ(Ｃ＝Ｏ)Ｈである。一部の実施形態では、ＶはＮ(Ｃ＝Ｏ)CH_3またはＮ(Ｃ＝Ｏ)CH_2CH_3である。一部の実施形態では、ＶはNSO_2Hである。一部の実施形態では、ＶはNSO_2CH_3または$NSO_2CH_2CH_3$である。

【０３２６】

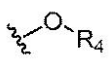
一部の実施形態では、構造部分

【化６１８】



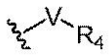
は、

【化６１９】



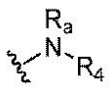
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化６２０】



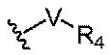
は、

【化６２１】



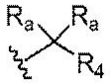
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化６２２】



は、

【化６２３】

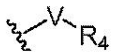


の構造を有する。

【０３２７】

一部の実施形態では、構造部分

【化６２４】

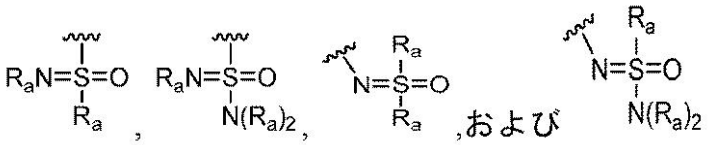


のＶおよびＲ４が一緒になって、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルを形成する。

【０３２８】

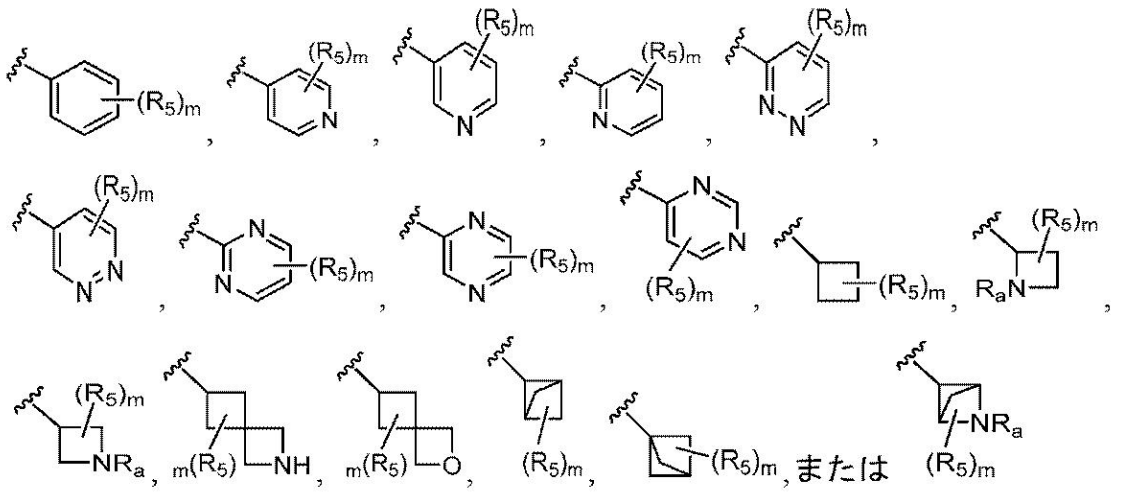
一部の実施形態では、Ｒ４は、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、それぞれは１以上のＲ５で適宜置換されている。一部の実施形態では、Ｒ４は、０、１、２、３、４、５または６つのＲ５置換基で置換されており、各Ｒ５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化６２５】



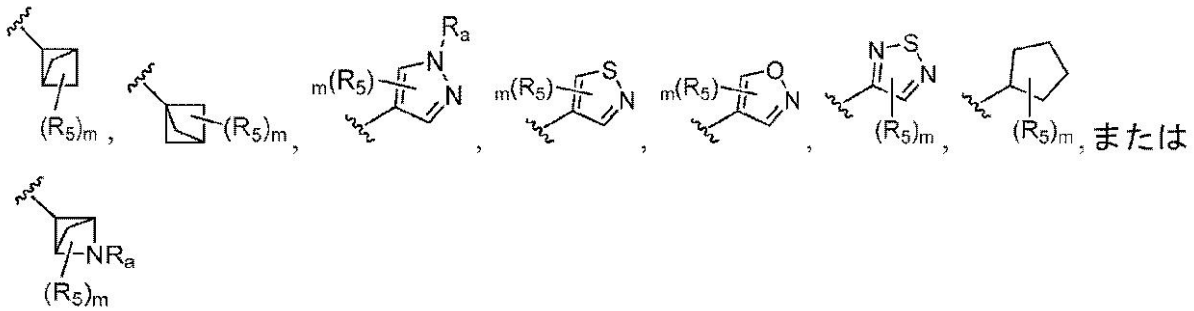
からなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ４は、

【化６２６】



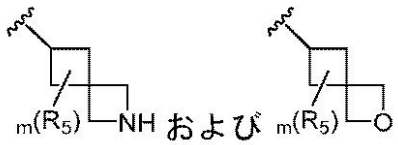
であり、

【化６２７】



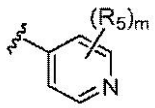
において、R_5は、橋頭炭素を含むビシクロアルキルまたはヘテロビシクロアルキルの任意の位置に結合していてもよく、

【化６２８】



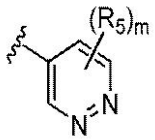
においてR$_5$は、いずれかの環の任意の利用可能な位置に結合していてもよい。一部の実施形態では、R_4は、

【化６２９】



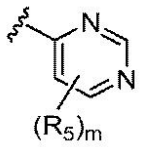
である。一部の実施形態では、R_4は、

【化６３０】

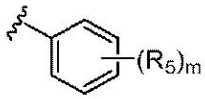


である。一部の実施形態では、R_4は、

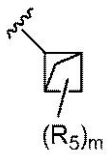
【化６３１】



である。一部の実施形態では、Ｒ４は、
【化６３２】



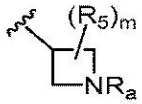
である。一部の実施形態では、Ｒ４は、
【化６３３】



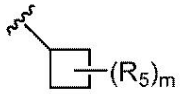
である。一部の実施形態では、Ｒ４は、
【化６３４】



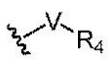
である。一部の実施形態では、Ｒ４は、
【化６３５】



である。一部の実施形態では、Ｒ４は、
【化６３６】

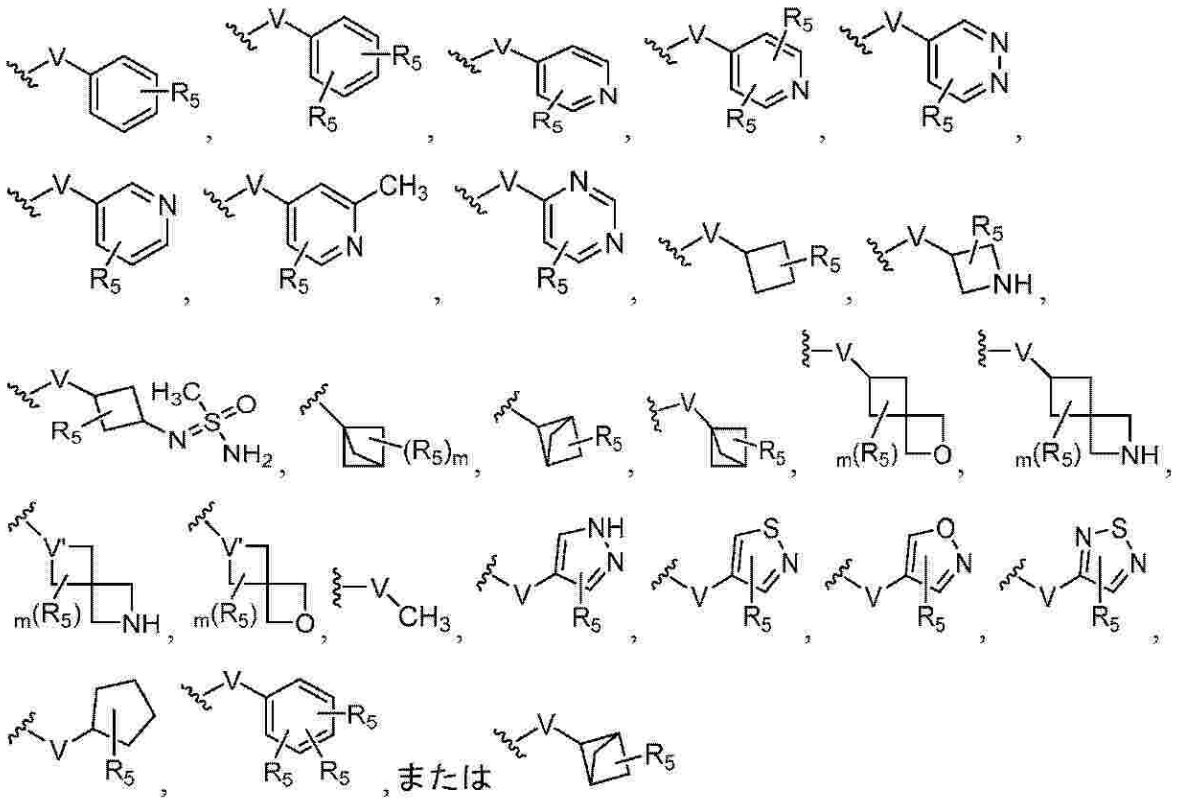


である。一部の実施形態では、ｍは０～３の整数である。一部の実施形態では、ｍは０である。一部の実施形態では、ｍは１である。一部の実施形態では、ｍは２である。一部の実施形態では、ｍは３である。
【０３２９】
一部の実施形態では、構造部分
【化６３７】



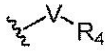
は、

【化６３８】



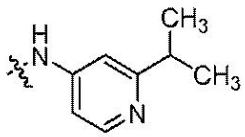
の構造を有する。一部の実施形態では、ＶはＣ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、Ｖ’はCR_aまたはＮである。一部の実施形態では、構造部分

【化６３９】



は、

【化６４０】



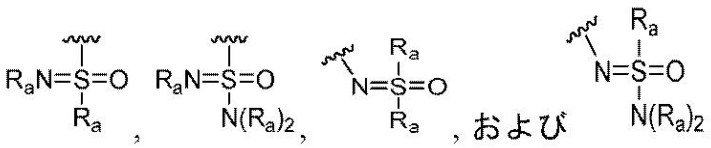
の構造を有する。

【０３３０】

一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$および$-N(R_a)SO_2R_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１

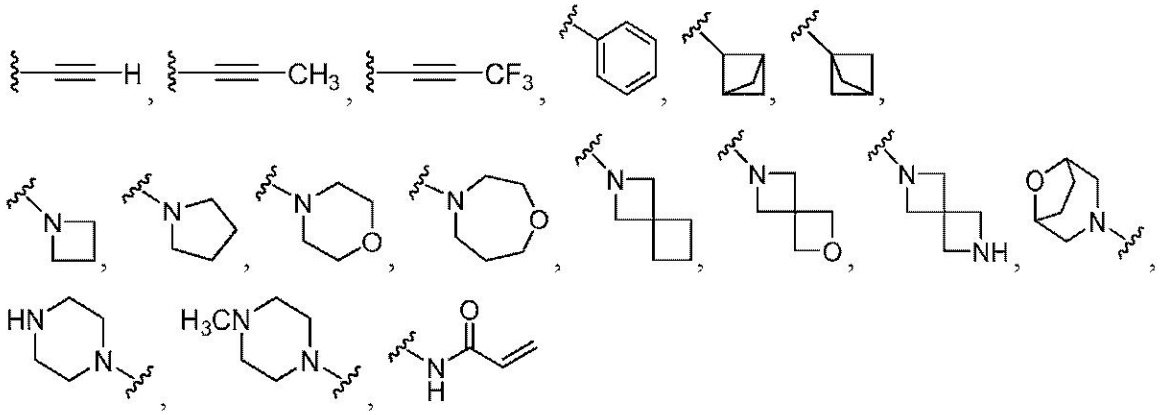
0)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ５の各存在は、独立して、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ５の各存在は、独立して、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ５の各存在は、独立して、

【化６４１】



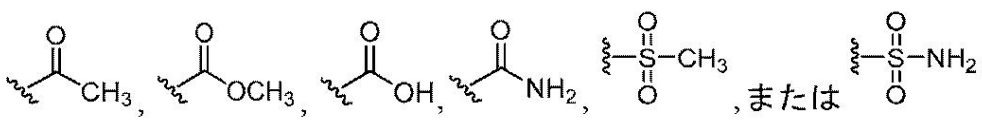
からなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、イソプロピル、ＯＣＨ３、ＮＨ２、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化６４２】



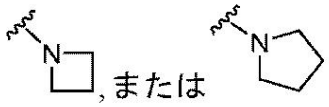
－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、

【化６４３】



である。一部の実施形態では、Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化６４４】

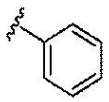


である。

【０３３１】

一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、Ｈ、ＤまたはハロゲンＦである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＤである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６４５】



である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６４６】



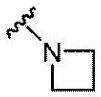
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６４７】



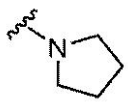
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６４８】



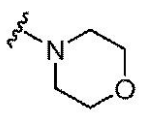
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６４９】



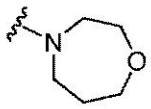
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６５０】



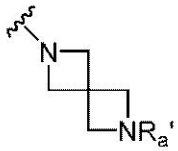
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６５１】



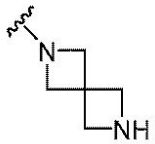
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６５２】



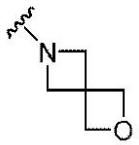
であり、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６５３】



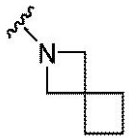
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６５４】



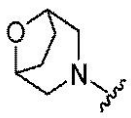
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６５５】



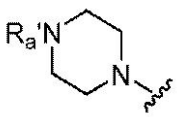
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６５６】



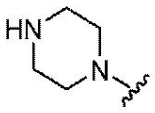
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６５７】

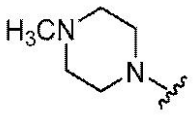


であり、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_5の少な

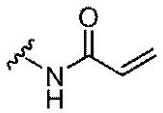
くとも１つの存在は、
【化６５８】



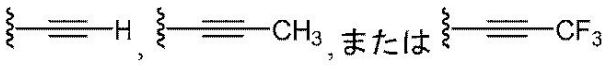
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６５９】



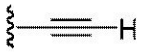
一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６６０】



である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６６１】



である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６６２】



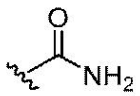
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６６３】



である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６６４】

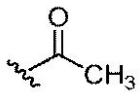


である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６６５】

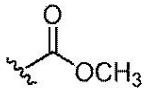


である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

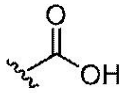
【化６６６】



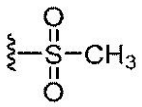
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６６７】



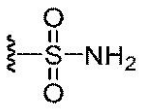
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６６８】



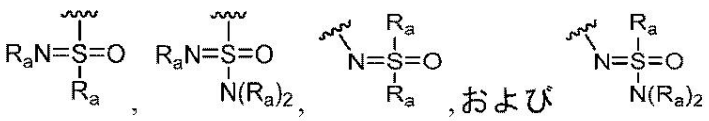
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６６９】



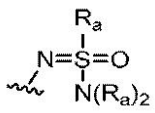
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、
【化６７０】



である。
【０３３２】
一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、ハロゲン、$(C_1\sim C_6)$アルキル、$(C_1\sim C_6)$ハロアルキル、OR_a、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$N(R_a)COR_a$、$-CN$、NO_2、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、
【化６７１】

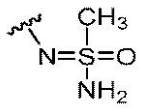


からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、$(C_1\sim C_6)$アルキル、ハロゲン、OH、NH_2または
【化６７２】



である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、CH_3、ハロゲン、OHまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はOHである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化６７３】



である。

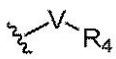
【０３３３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_aの各存在は、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_aの少なくとも１つの存在は、アリールまたはヘテロアリールである。本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_aの各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_2～C_6)アルケニル、もしくは(C_3～C_7)シクロアルキルであるかまたは２つのR_aが一緒になって、ハロゲンもしくは(C_1～C_6)アルキルで適宜置換されている５もしくは６員の環を形成する。一部の実施形態では、R_aの各存在は、独立して、Hまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_aの各存在は、独立して、(C_2～C_6)アルケニルである。一部の実施形態では、R_aの各存在は、独立して、H、CH_3またはCH_2CH_3である。一部の実施形態では、R_aの少なくとも１つの存在はHまたはCH_3である。一部の実施形態では、R_aの各存在はHである。一部の実施形態では、R_aの各存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_aの少なくとも１つの存在はハロゲンまたは(C_1～C_6)アルキルで適宜置換されている(C_3～C_7)シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_aの少なくとも１つの存在は、ハロゲンまたは(C_1～C_6)アルキルで適宜置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

【０３３４】

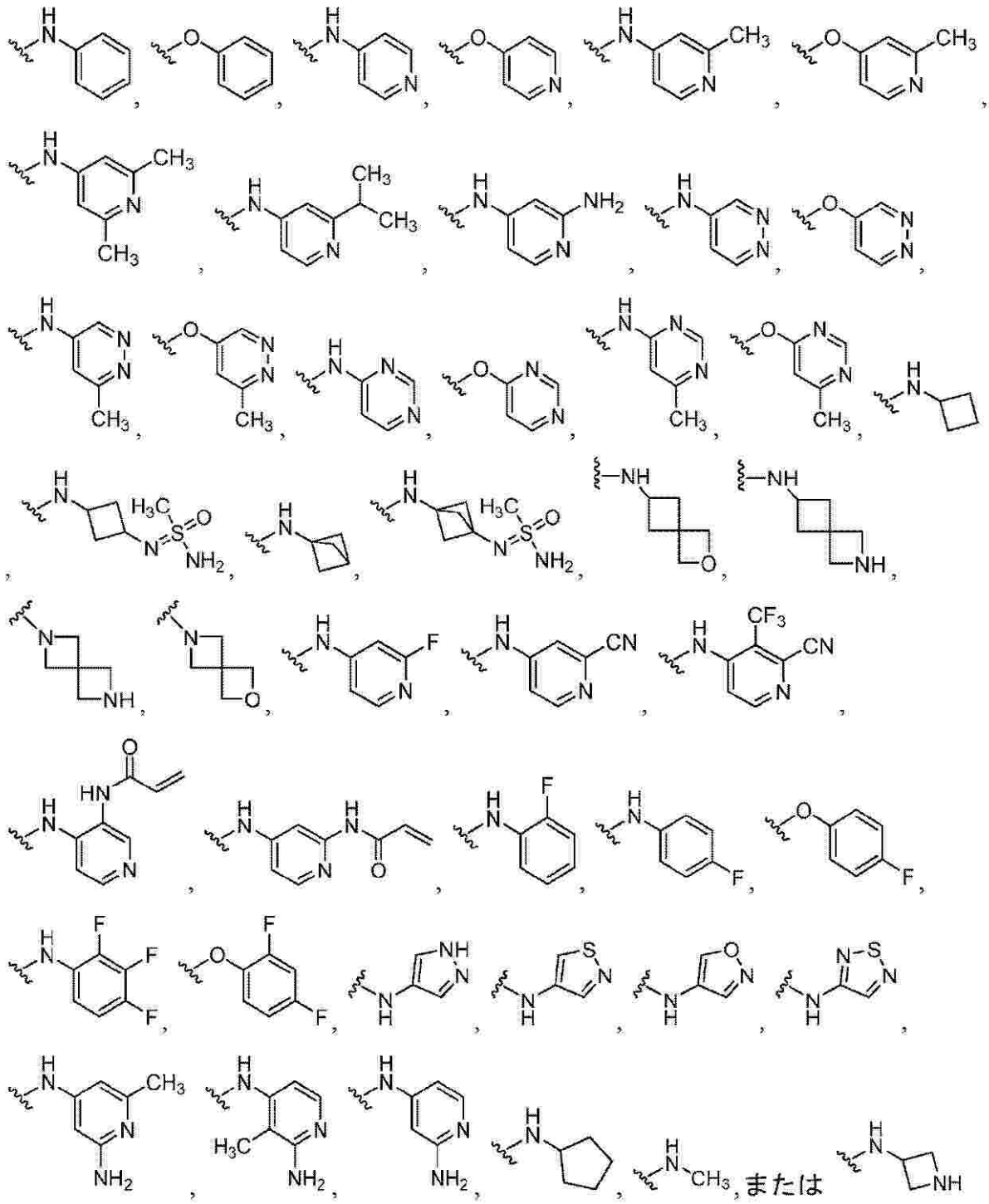
一部の実施形態では、構造部分

【化６７４】



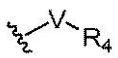
は、

【化６７５】



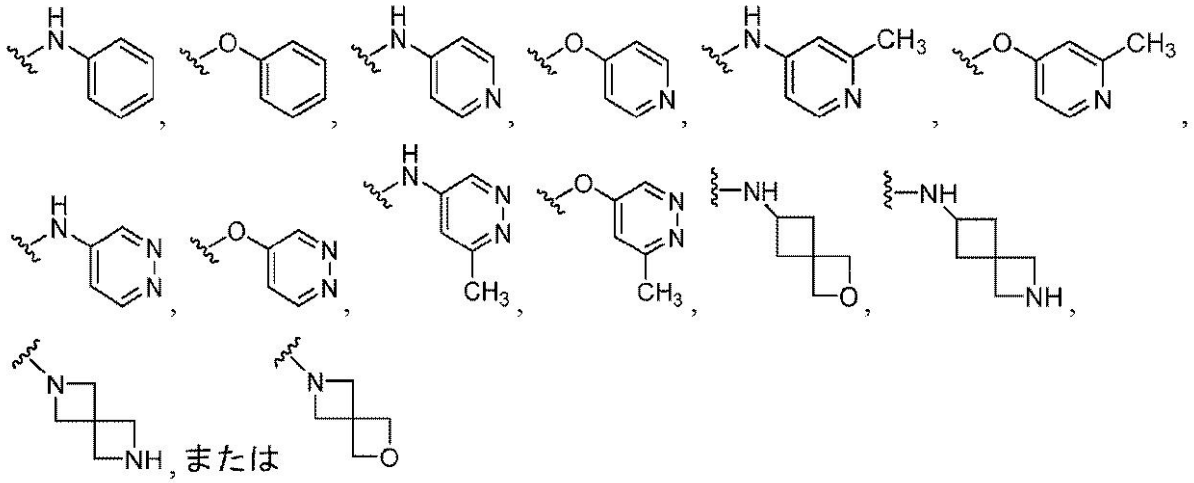
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化６７６】



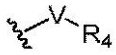
は、

【化６７７】



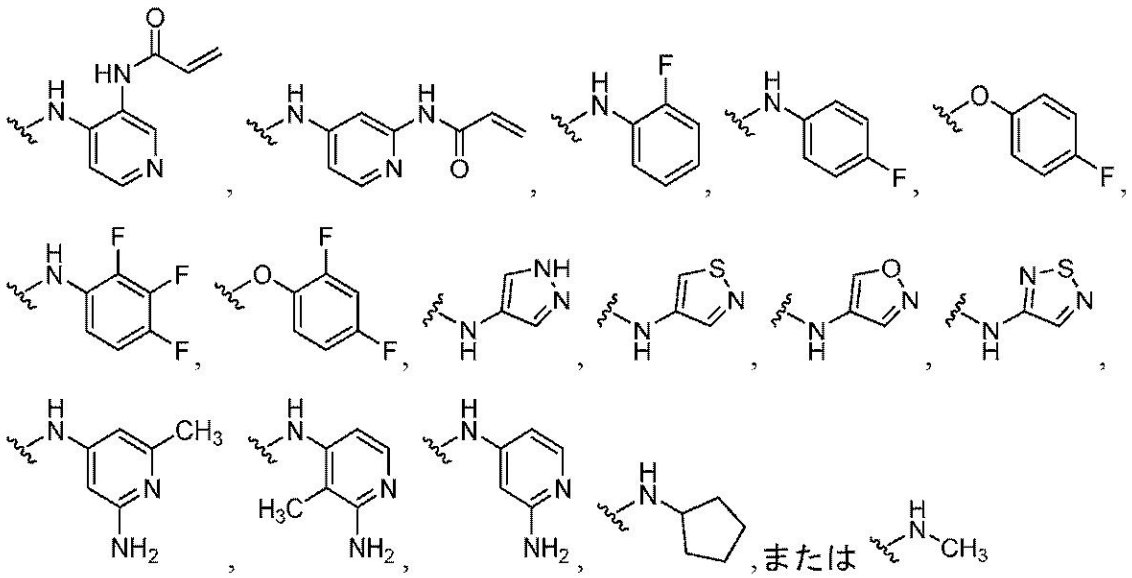
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化６７８】



は、

【化６７９】

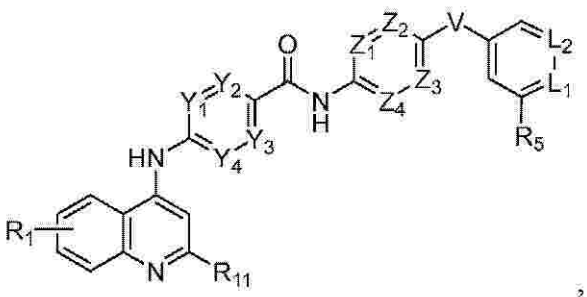
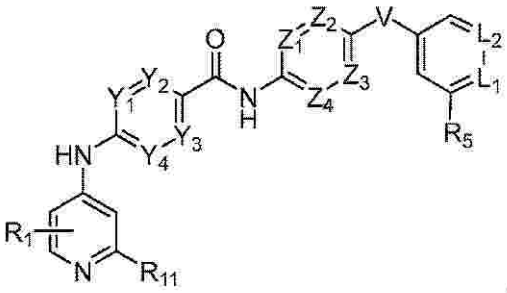
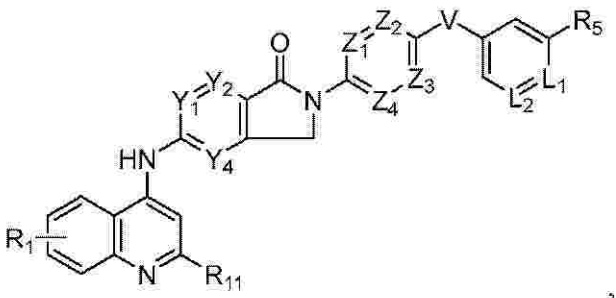
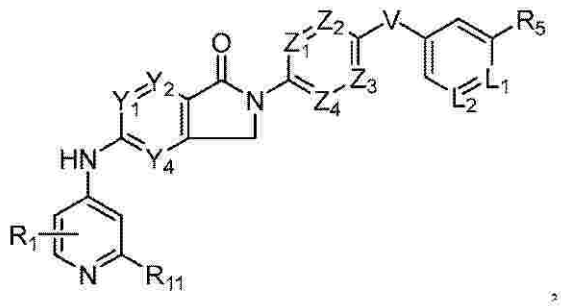
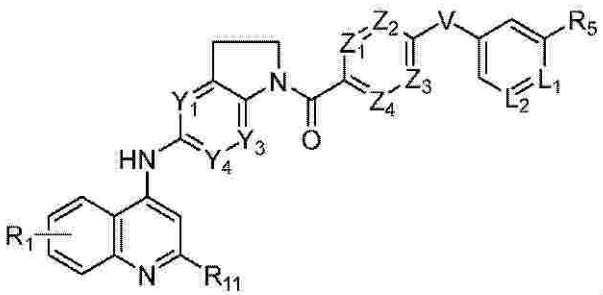
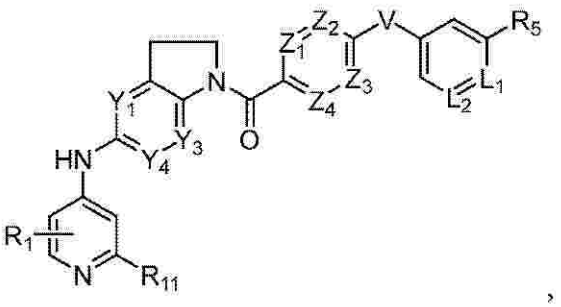
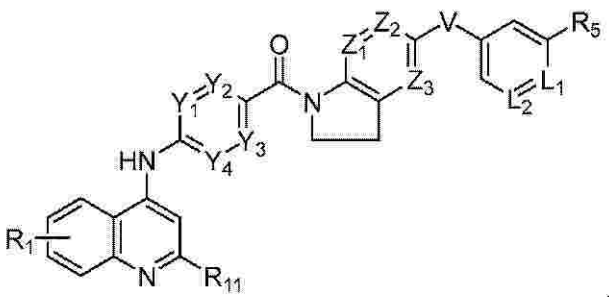
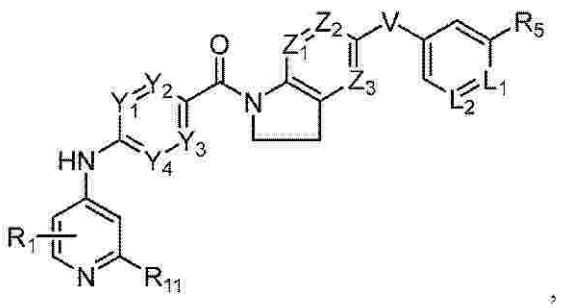


の構造を有する。

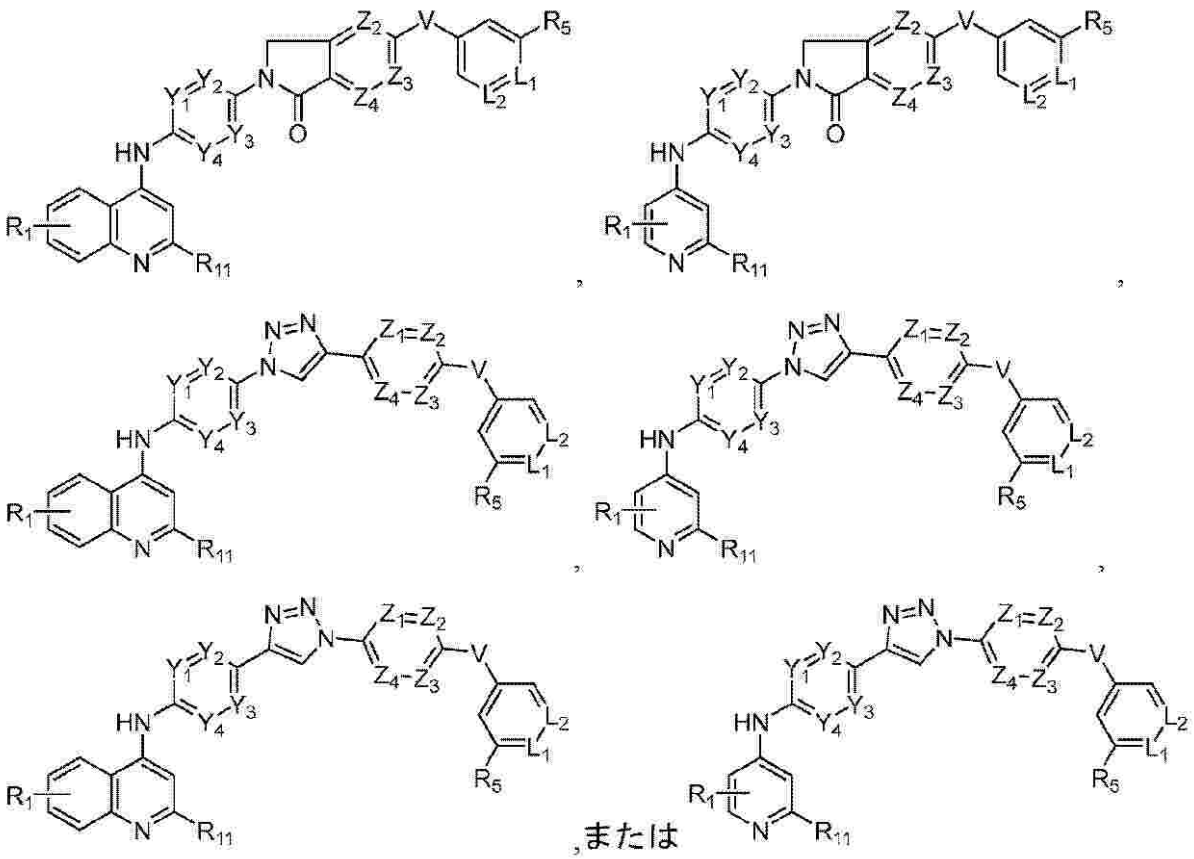
【０３３５】

一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化６８０】

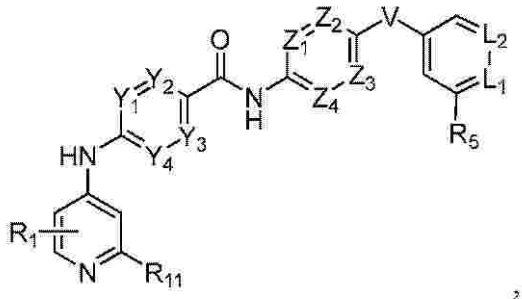
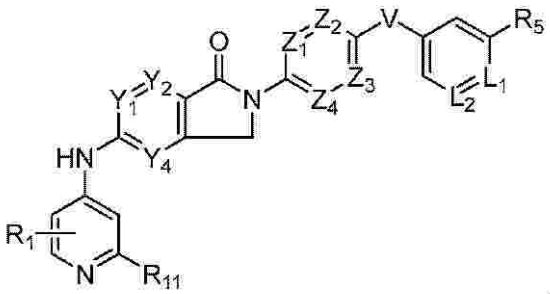
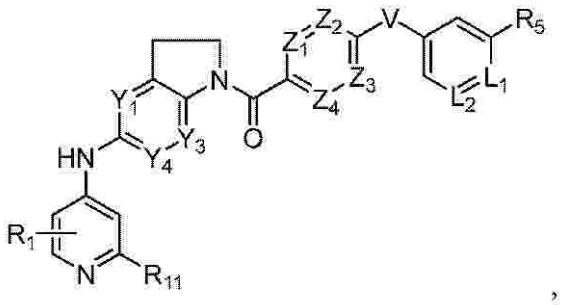
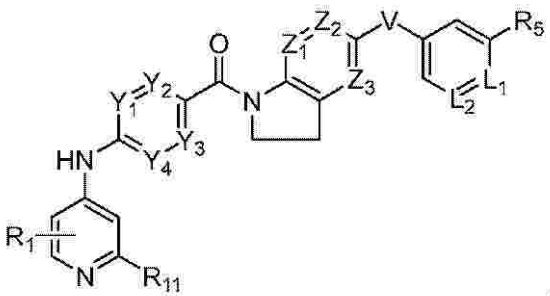
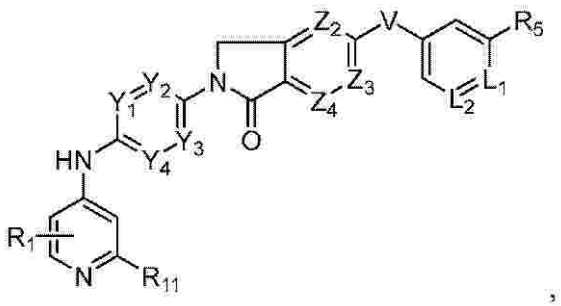
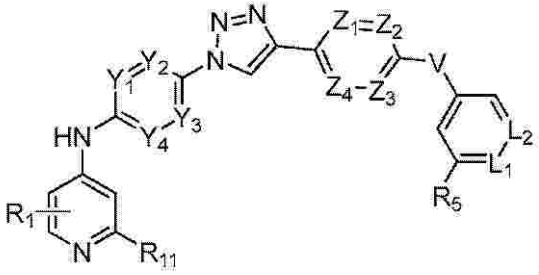
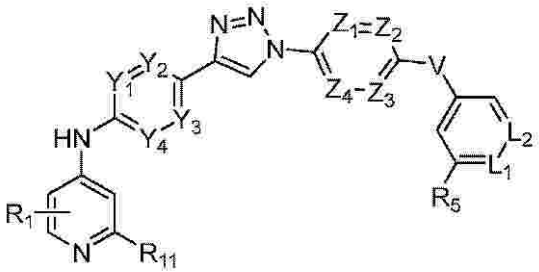

,

,

,

,

,

,

,

,

【化６８１】



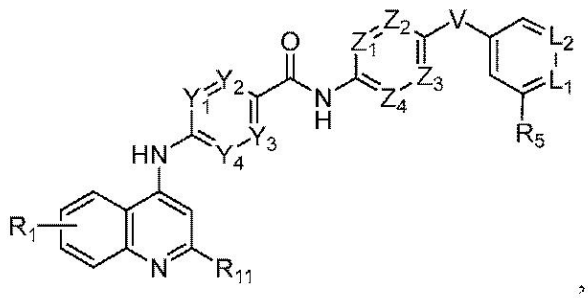
の構造を有し、R_1は、H、(C_1～C_6)アルキル、N(R_a)$_2$、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンであり、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、L_1およびL_2は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、VはNHまたはOである。一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

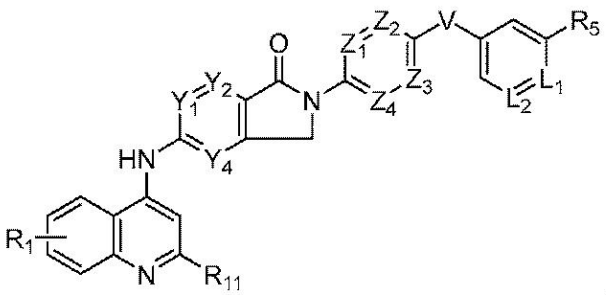
【化６８２】

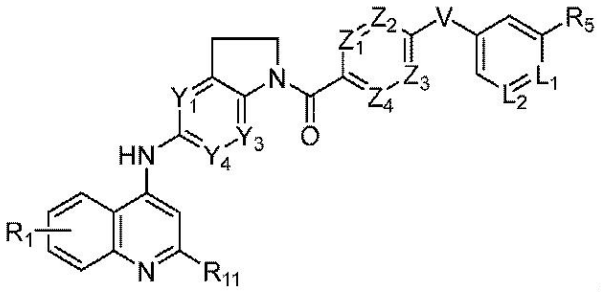

,

,

,

,

,

,または


の構造を有し、R_1は、H、(C_1～C_6)アルキル、N(R_a)$_2$、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンであり、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、L_1およびL_2は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、VはNHまたはOである。一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

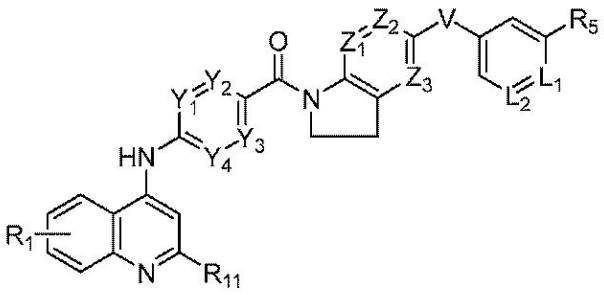
【化６８３】

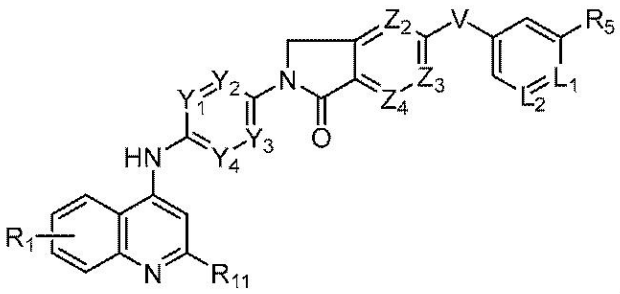

,

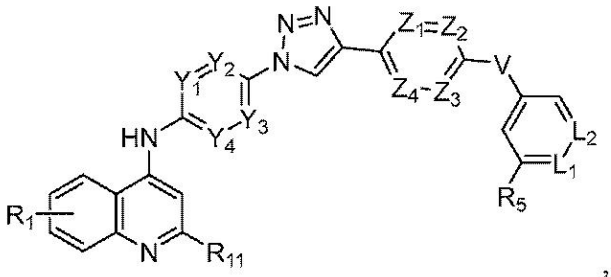

,

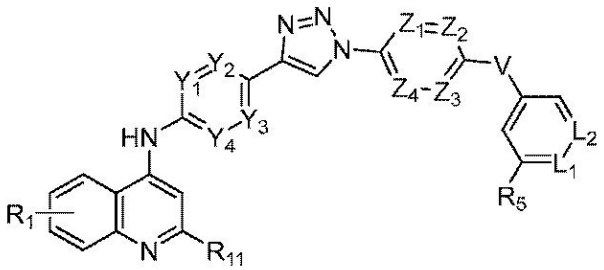

,

【化６８４】


,

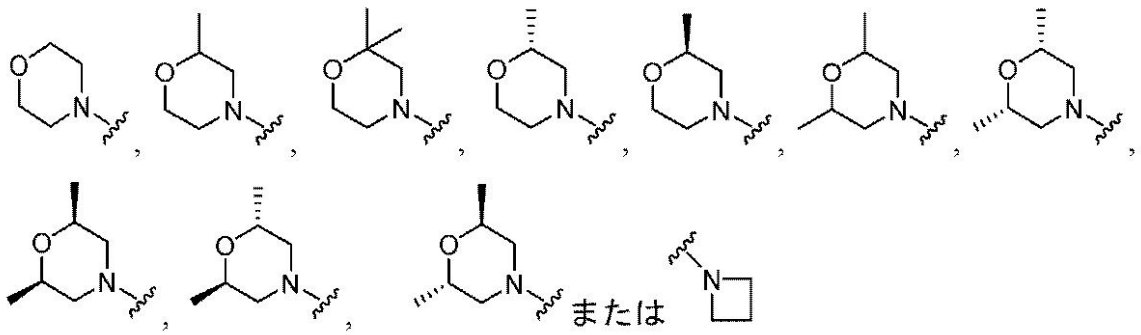

,


,または



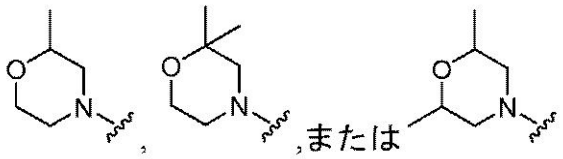
の構造を有し、R_1は、H、(C_1～C_6)アルキル、N(R_a)$_2$、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、(C_4～C_{14})トリシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、(C_3～C_7)シクロアルケニル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ビシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルケニル、(C_4～C_{14})トリシクロアルケニルまたは(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルケニルであり、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、L_1およびL_2は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、VはNHまたはOである。一部の実施形態では、R_1はH、F、Cl、Br、CH_3、CH_2CH_3または$CH(CH_3)_2$、

【化６８５】



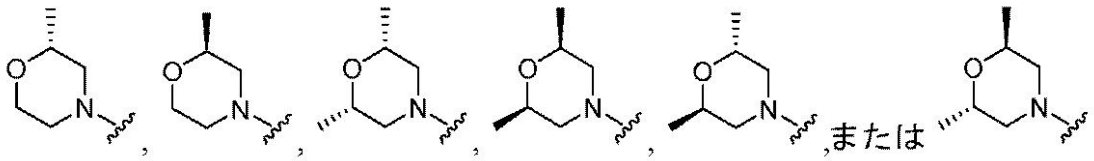
である。一部の実施形態では、R_1は、

【化６８６】



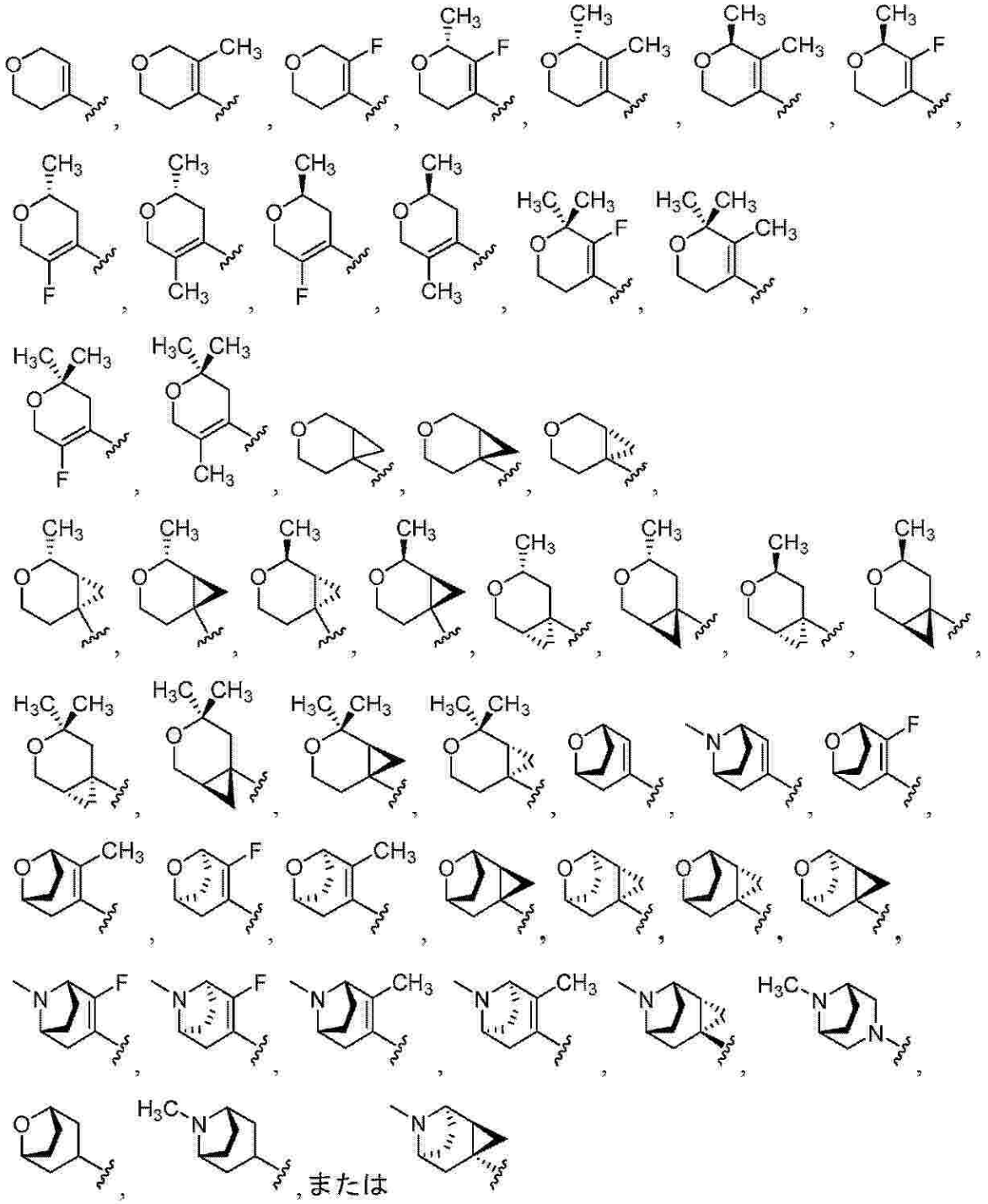
である。一部の実施形態では、R_1は、

【化６８７】



である。一部の実施形態では、R_1は、

【化６８８】

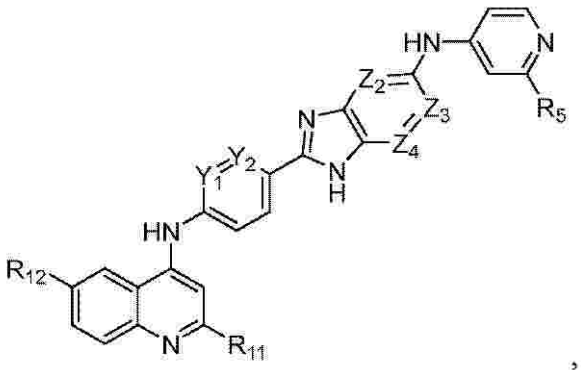
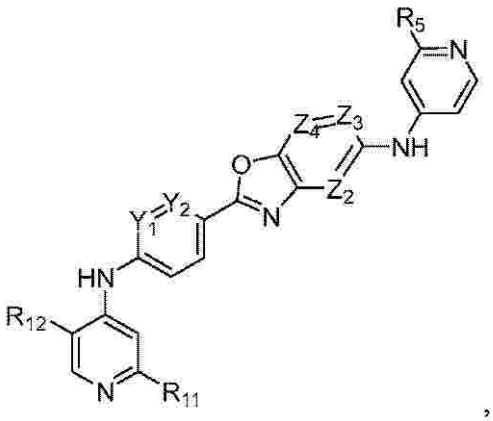
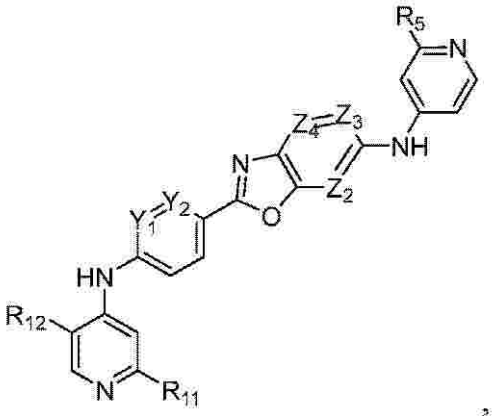
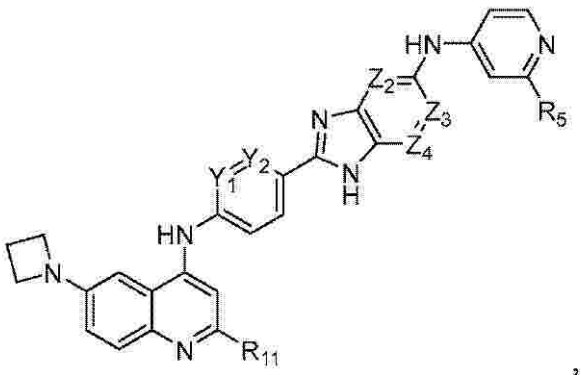
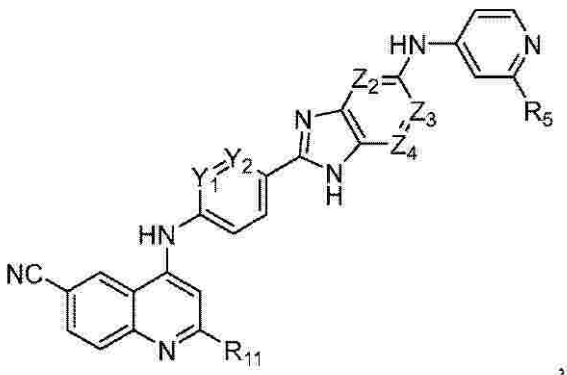
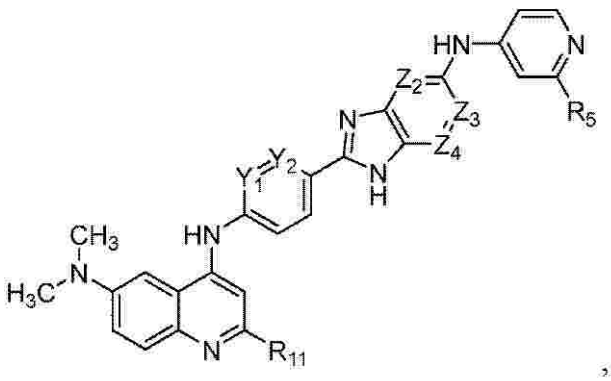


である。

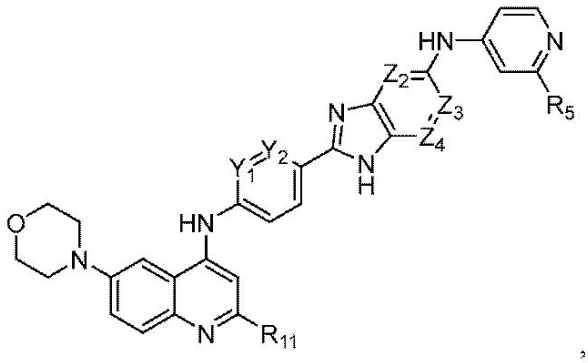
【０３３６】

一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

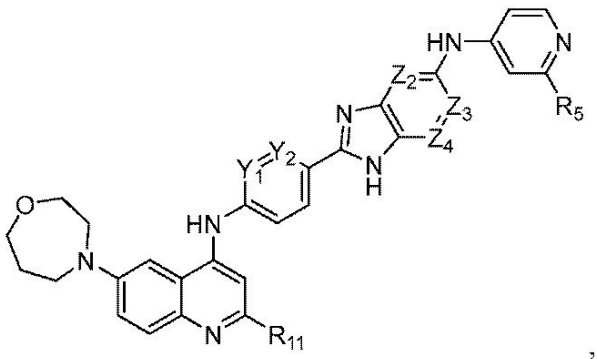
【化６８９】


,

,

,

,

,

,

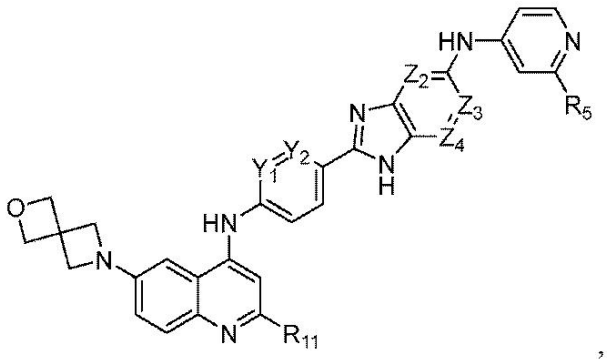
【化６９０】



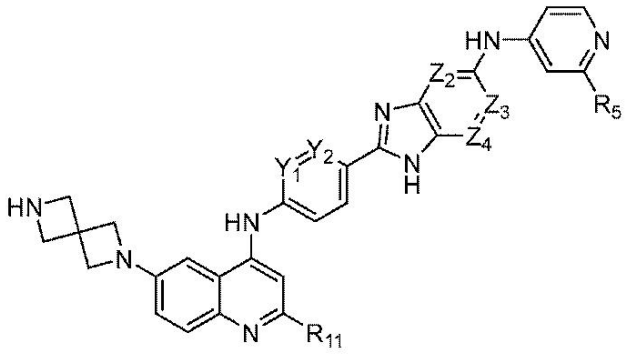
,



,

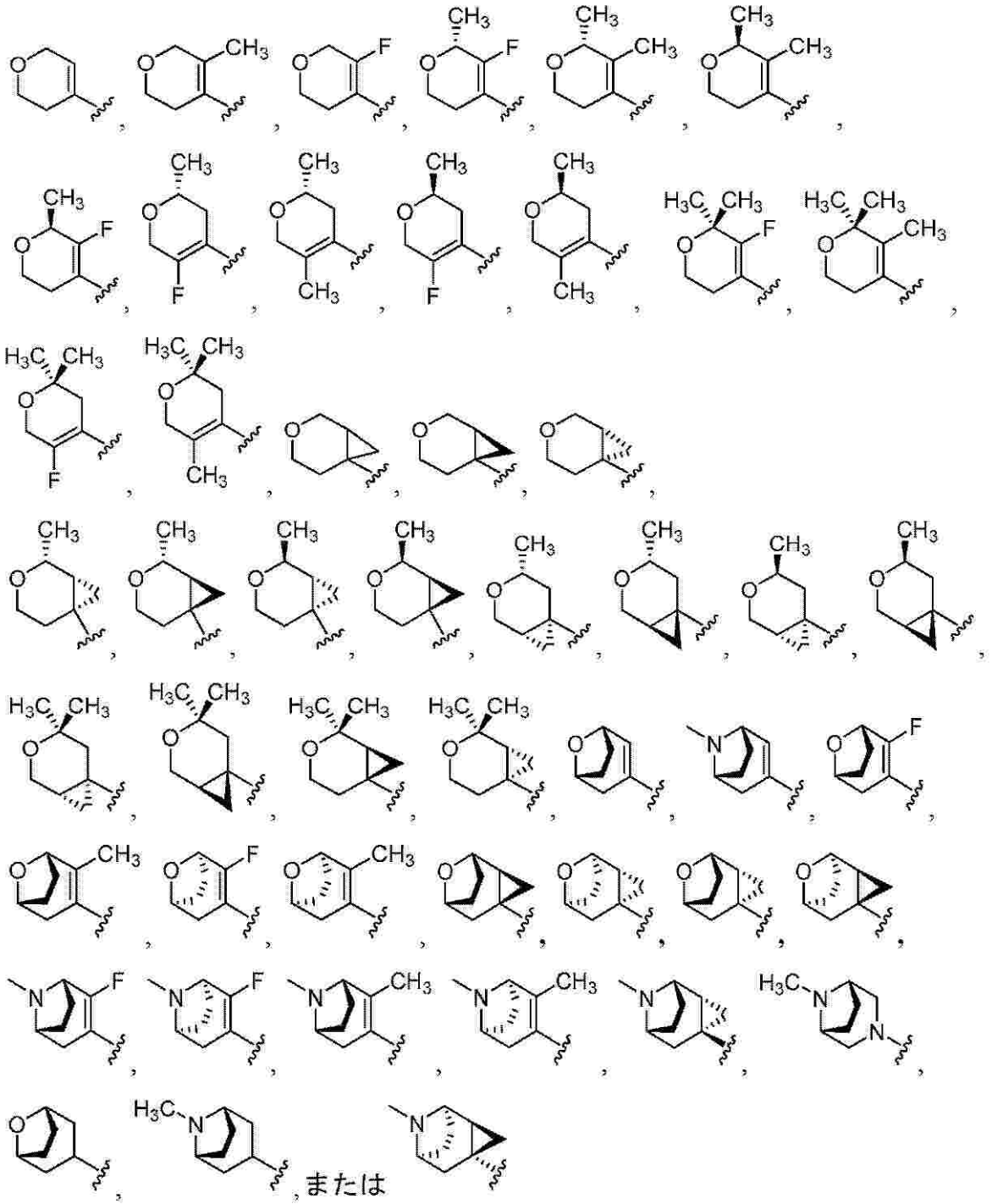


,または



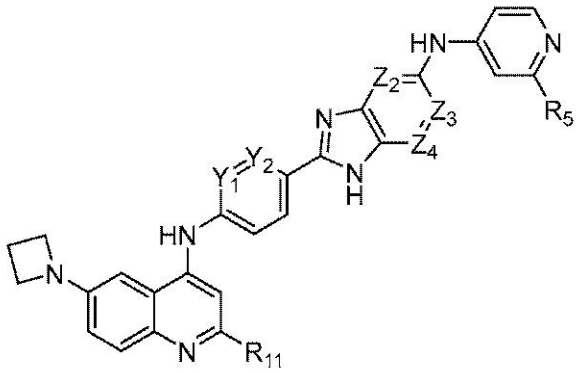
の構造を有し、R_{11}およびR_5は、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、R_{12}は、H、ハロゲン、CH_3、

【化６９１】



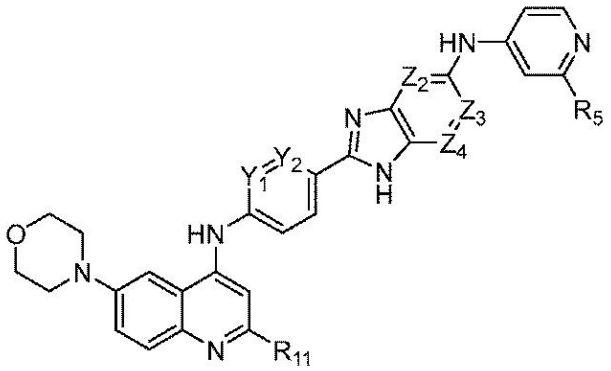
であり、Y_1、Y_2、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化６９２】



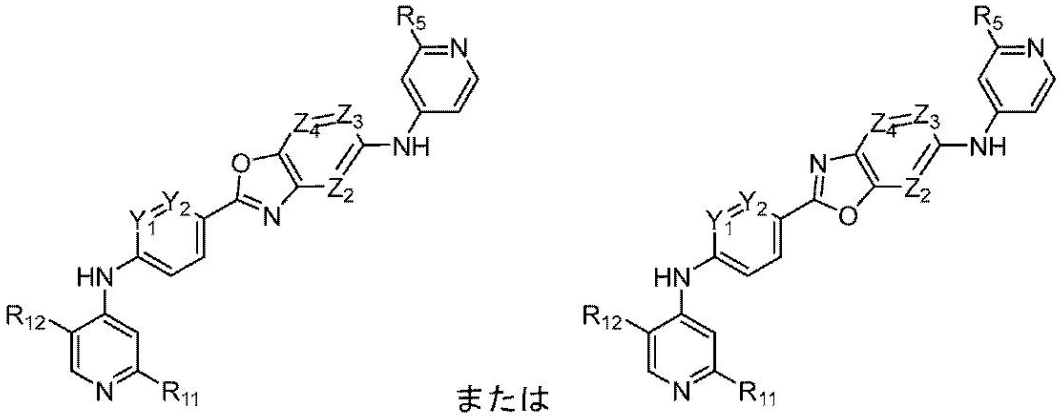
の構造を有し、Ｒ１１およびＲ５は、それぞれ独立して、ＨまたはＣＨ３であり、Ｙ１、Ｙ２、Ｚ２、Ｚ３およびＺ４は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化６９３】



の構造を有し、Ｒ１１およびＲ５は、それぞれ独立して、ＨまたはＣＨ３であり、Ｙ１、Ｙ２、Ｚ２、Ｚ３およびＺ４は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化６９４】



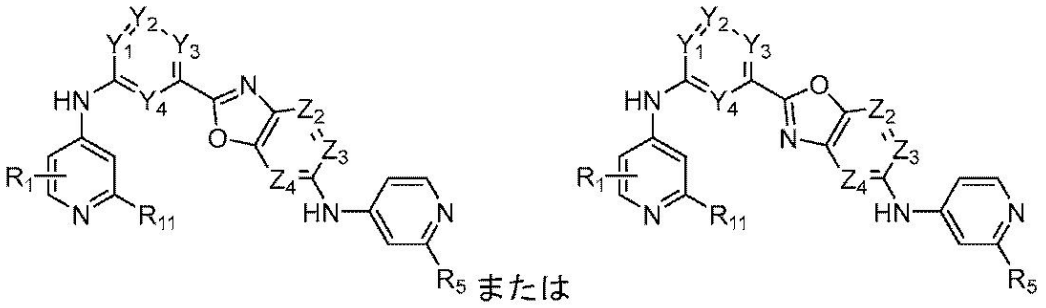
または

の構造を有し、Ｒ１１およびＲ５は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはＣＨ３であり、Ｒ１２は、Ｈ、ハロゲン、ＣＨ３であり、Ｙ１、Ｙ２、Ｚ２、Ｚ３およびＺ４は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。

【０３３７】

一部の実施形態では、式IIｂの化合物は、

【化６９５】

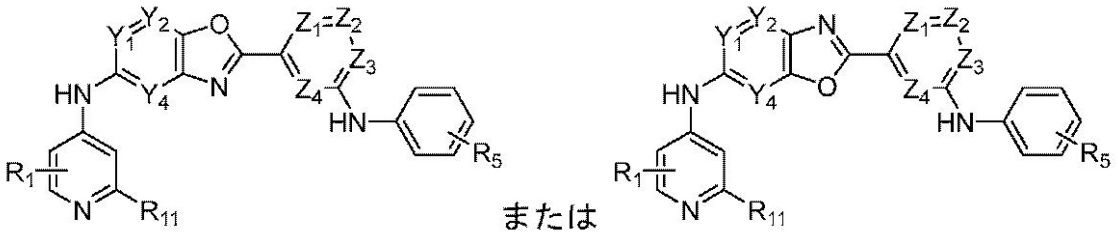


の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、CHまたはNである。

【０３３８】

一部の実施形態では、式IIcの化合物は、

【化６９６】

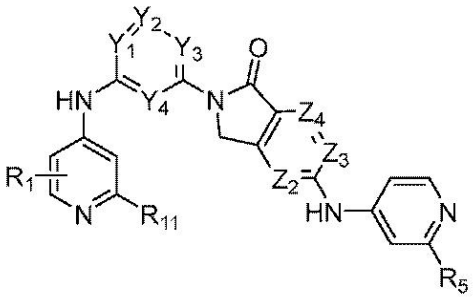


の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、CHまたはNである。

【０３３９】

一部の実施形態では、式IIIaの化合物は、

【化６９７】

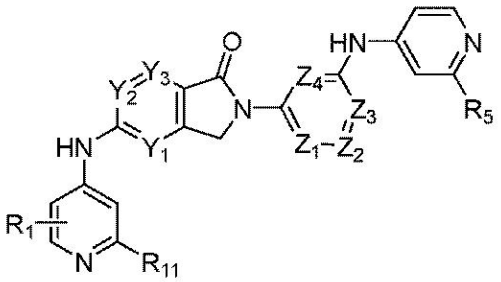


の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、CHまたはNである。

【０３４０】

一部の実施形態では、式IVaの化合物は、

【化６９８】

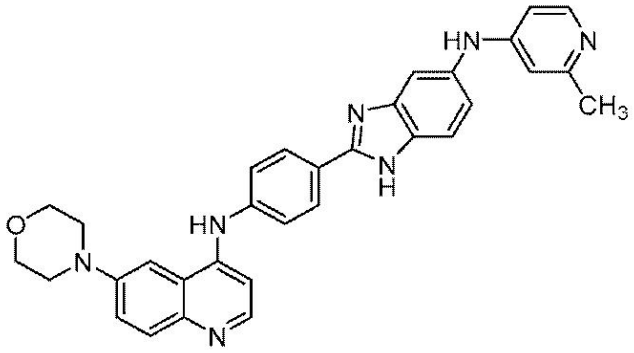


の構造を有し、R_1、R_5およびR_{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロゲンまたはCH_3であり、Y_1、Y_2、Y_3、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。

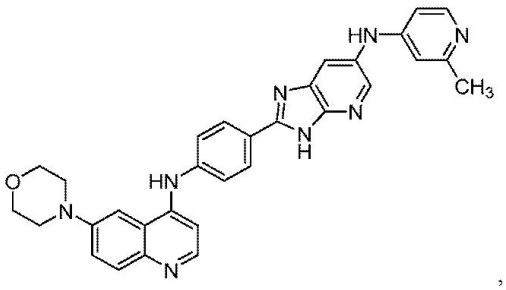
【０３４１】

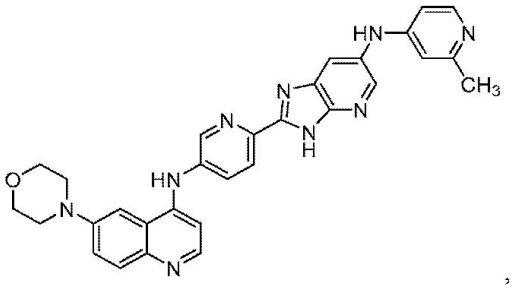
一部の実施形態では、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡｋｔ３を活性化し、

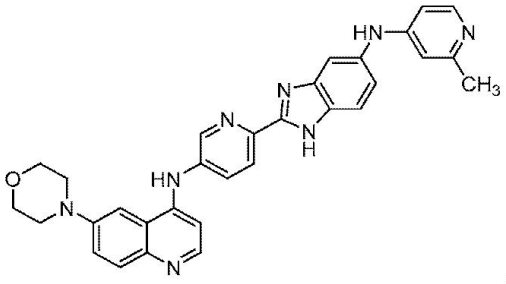
【化６９９】

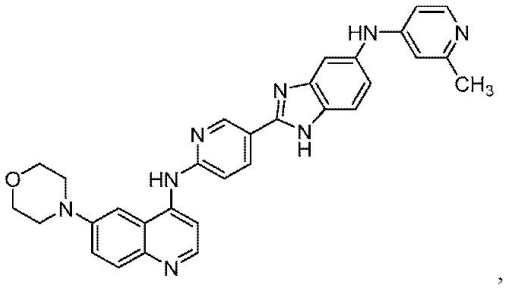


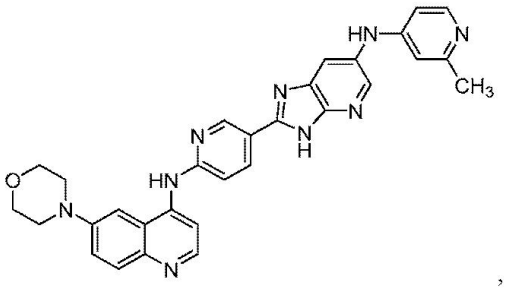
【化７００】


,

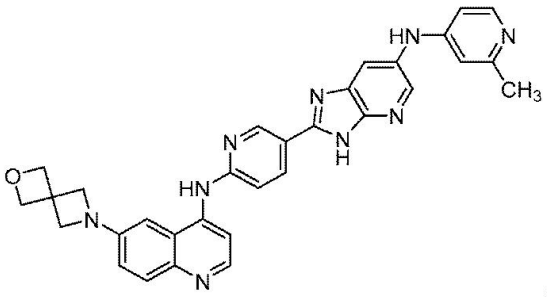

,

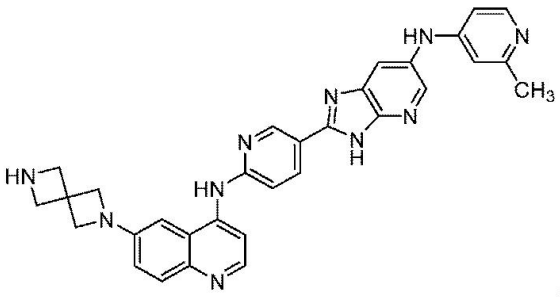

,

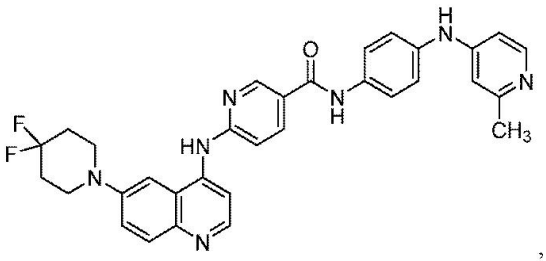

,

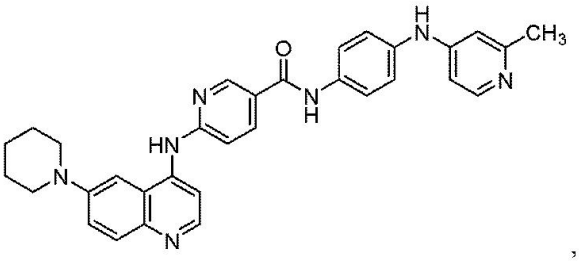

,

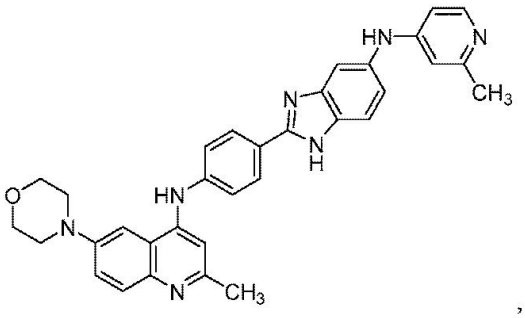
【化７０１】


,

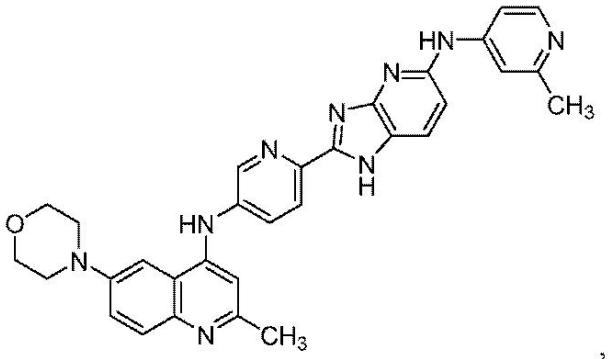

,

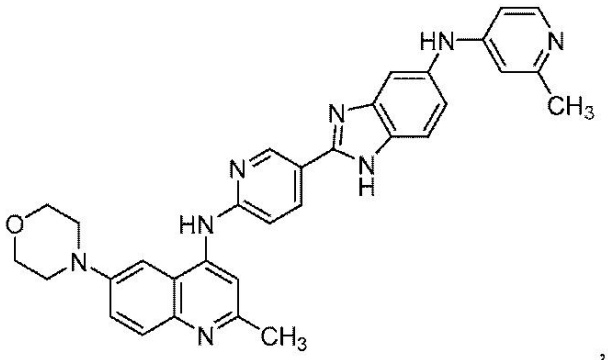

,

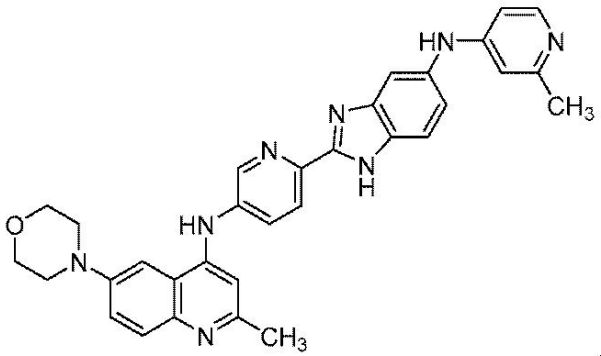

,

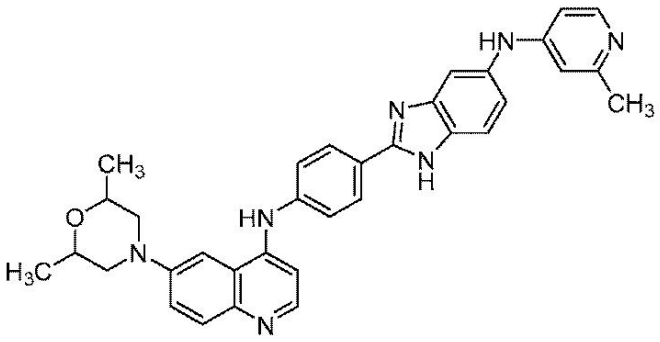

,

【化７０２】

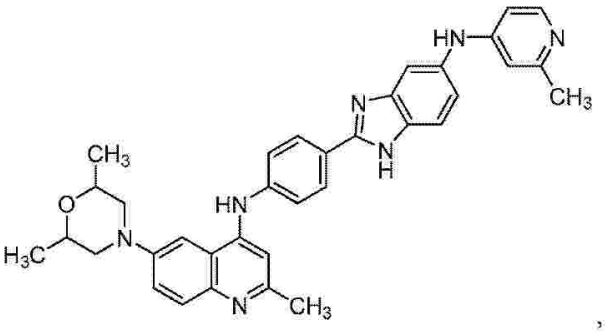

,

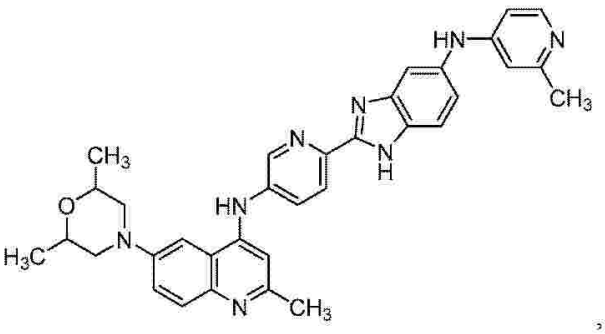

,

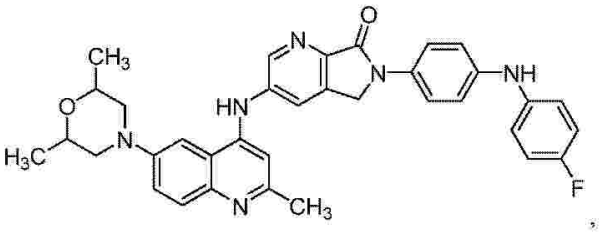

,

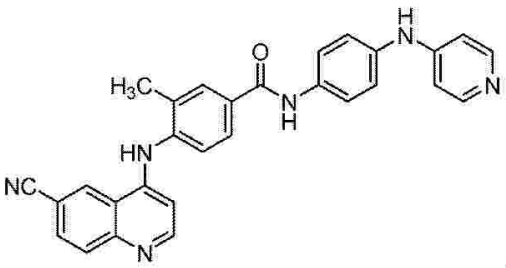

,

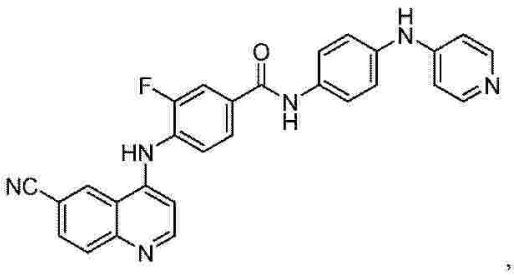
【化７０３】

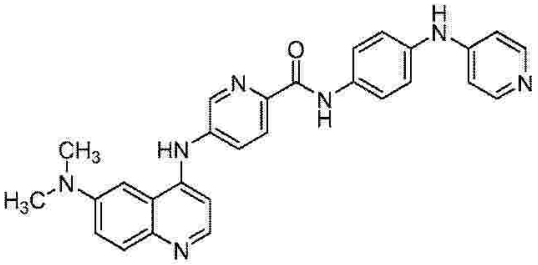

,


,

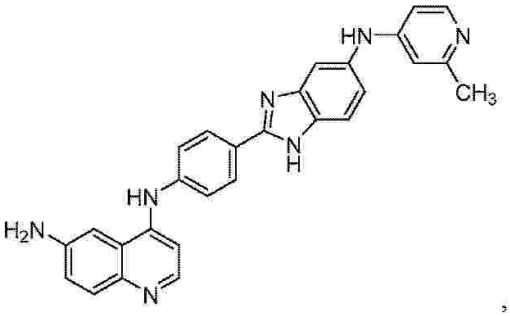
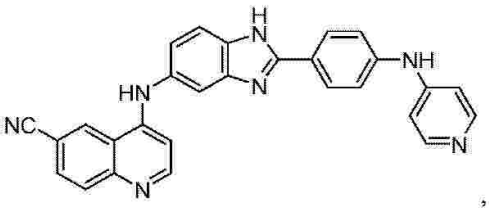
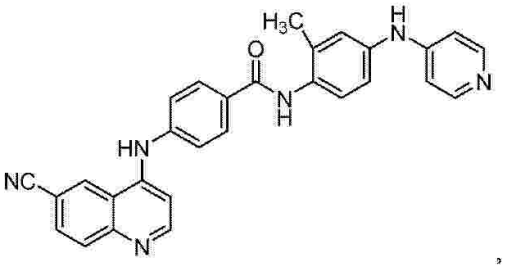
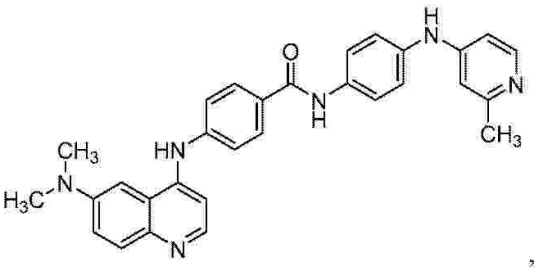
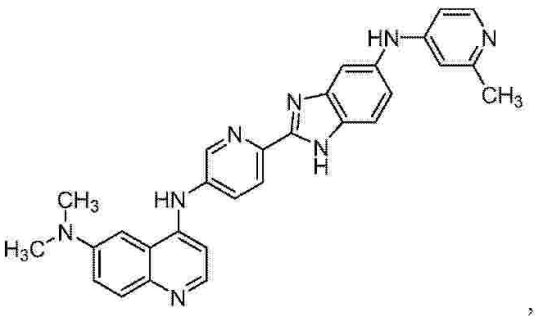
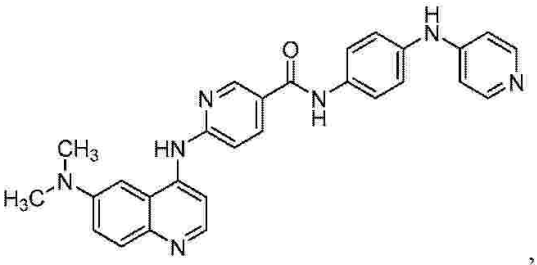

,


,

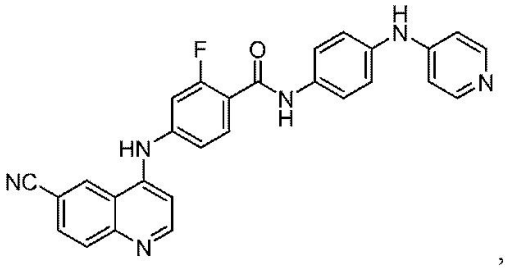

,

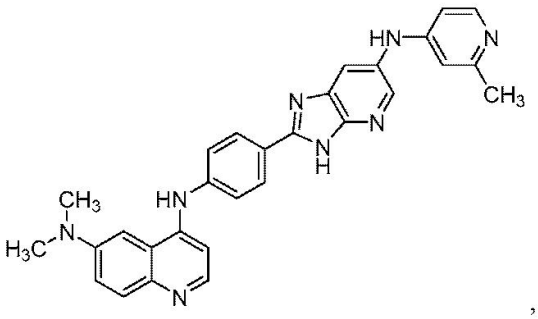

,

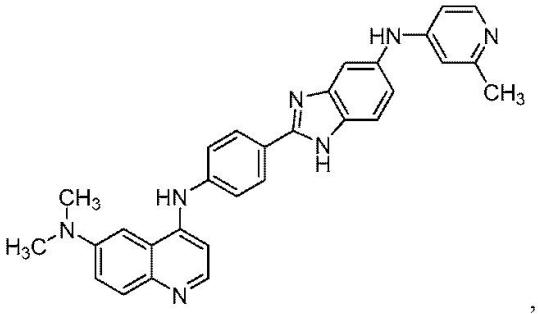
【化７０４】

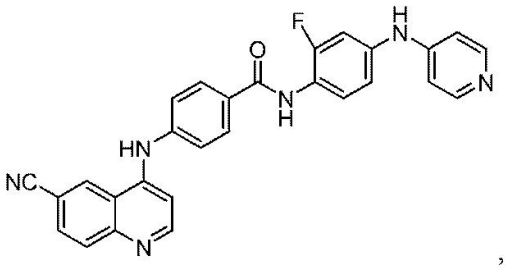

,

,

,

,

,

,

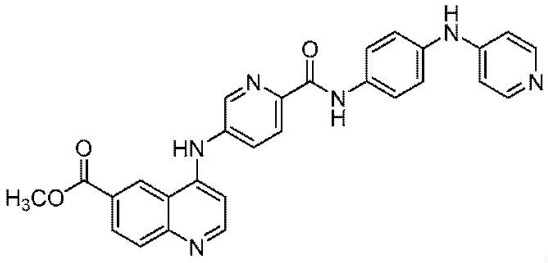
【化７０５】


,

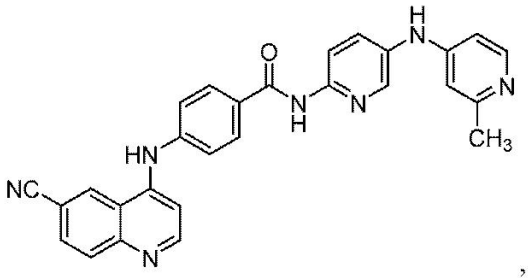

,

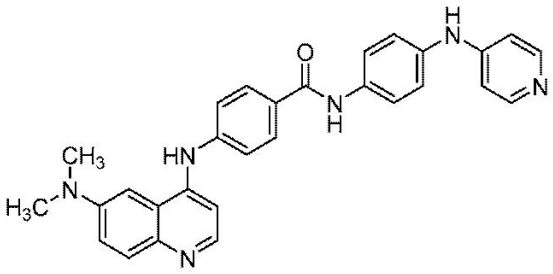

,

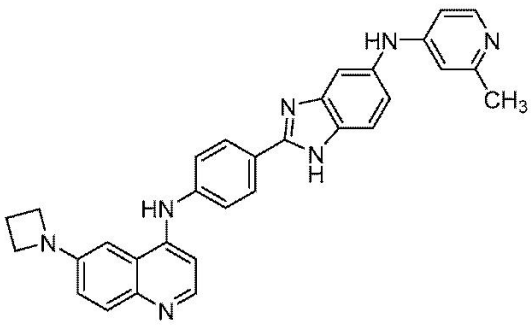

,

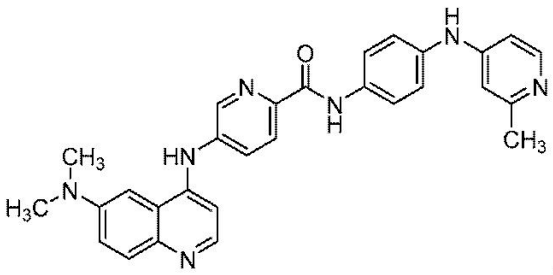

,

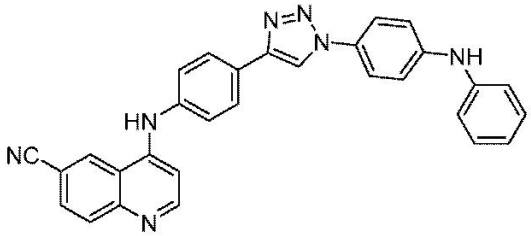
【化７０６】


,

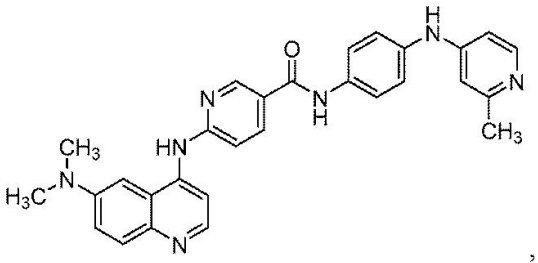

,

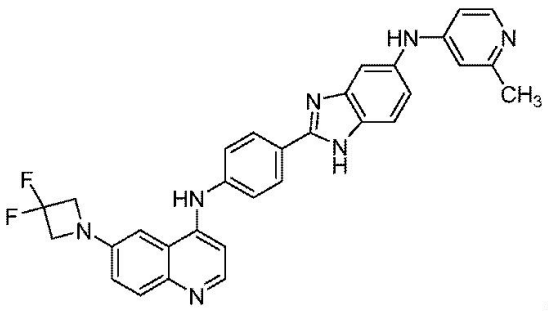

,

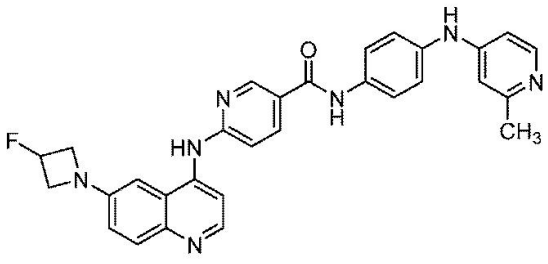

,

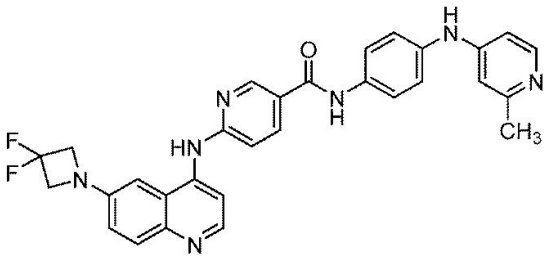

,

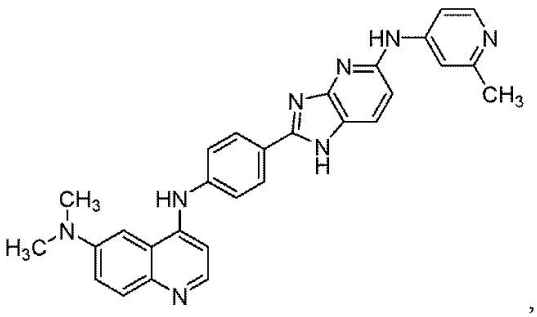
【化７０７】


,

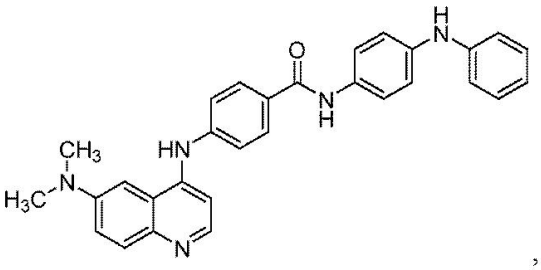

,

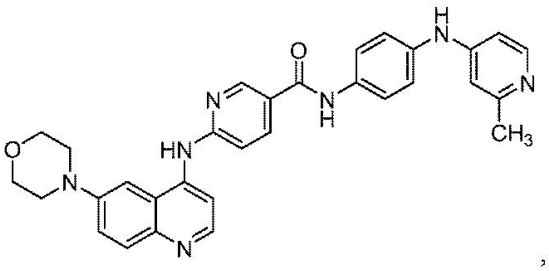

,

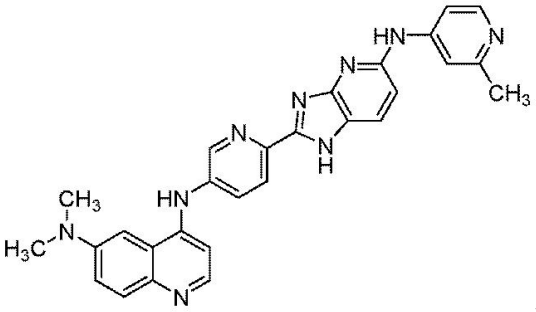

,

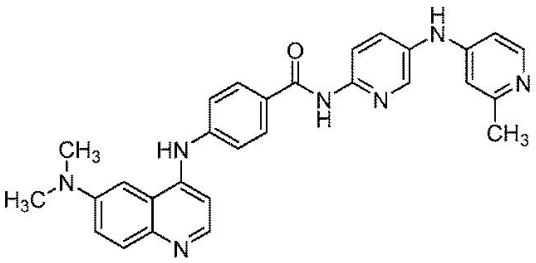

,

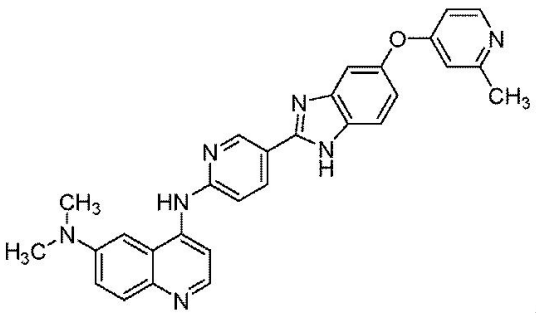
【化７０８】


,

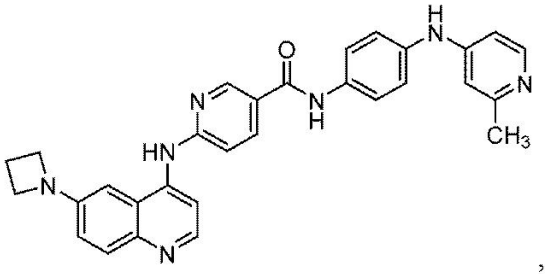

,


,

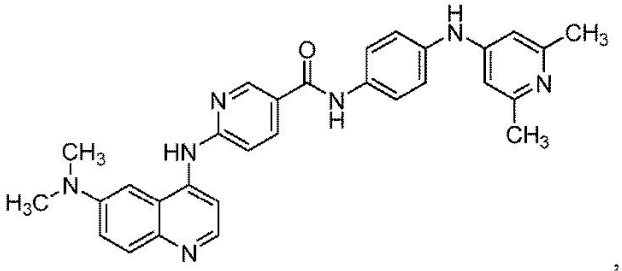

,


,

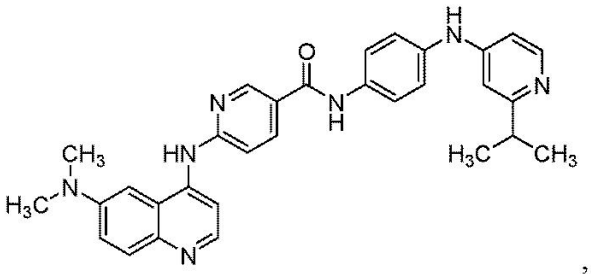
【化７０９】



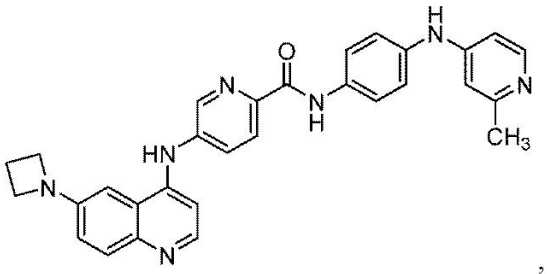
,



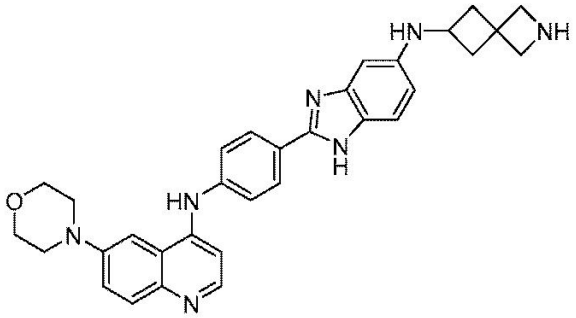
,



,

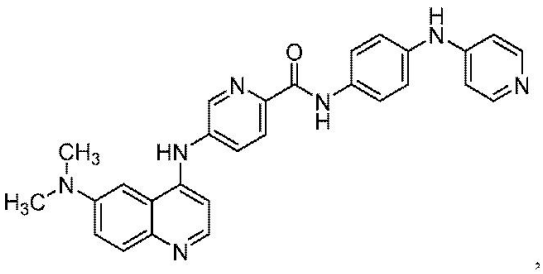


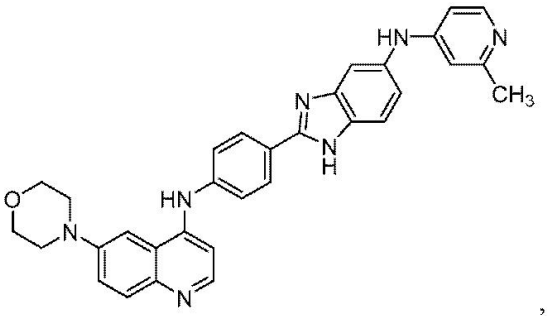
, および

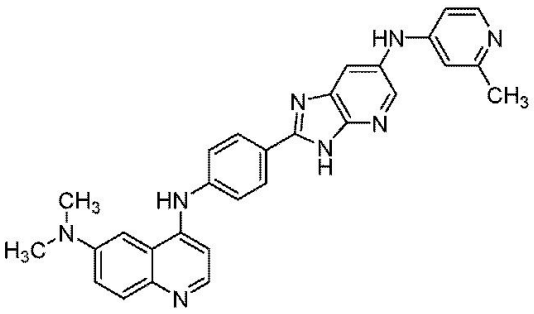


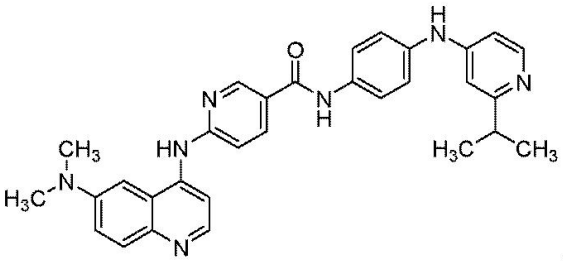
からなる群から選択される。一部の実施形態では、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡｋｔ３を活性化し、

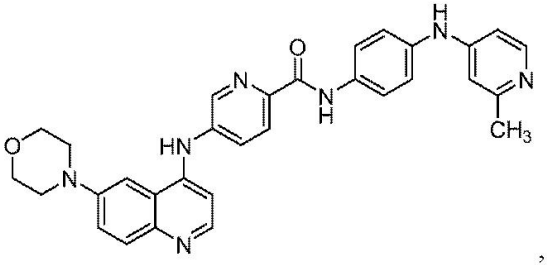
【化７１０】


,

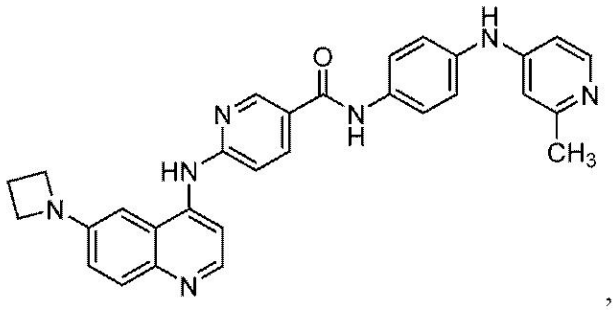

,


,

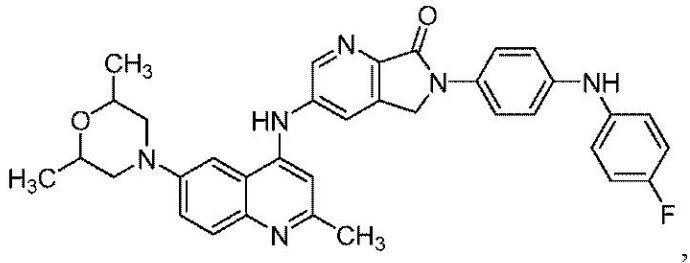

,


,

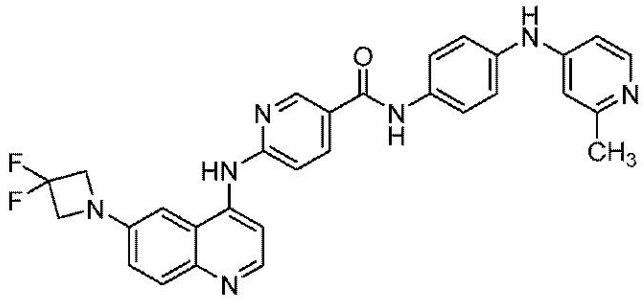
【化７１１】



,

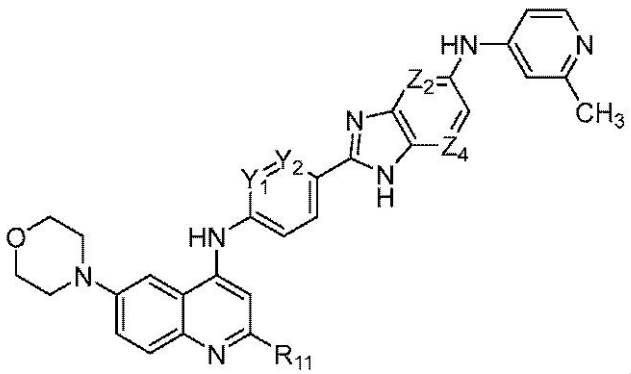


,および

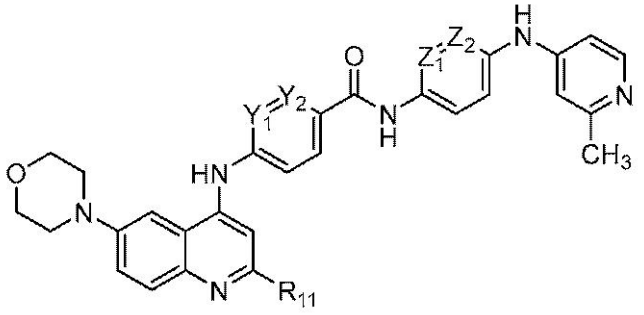


からなる群から選択される。一部の実施形態では、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡｋｔ３を活性化し、

【化７１２】



,および



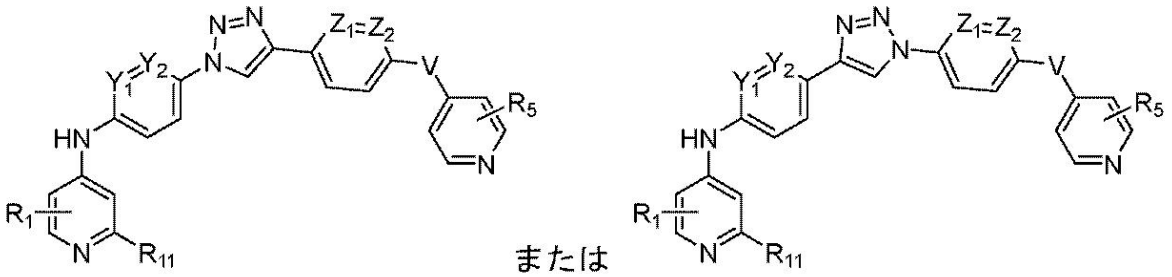
からなる群から選択され、R_{11}は(Ｃ１～Ｃ６)アルキルであり、Y_1、Y_2、Z_1、Z_2

およびＺ４は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。一部の実施形態では、Ｒ１１はメチルである。一部の実施形態では、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡｋｔ３を活性化し、表２に示されている化合物２、４～７、１０～１１、１５、１８～１９、２４、５３、５５、５７、６２、６８～７０、７７～７９、８３～８４、８７～８８、９０～９２、９６～９７、１０２、１１０～１１１、１２０～１２３、１２５～１２９、１３５および１３８からなる群から選択される。

【０３４２】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、IIａ、IIｂ、IIｃ、IIIａ、IIIｂ、IIIｃ、IVａ、IVｂまたはIVｃの化合物はＡｋｔ３を阻害し、

【化７１３】

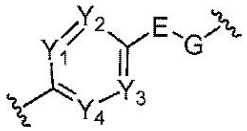


からなる群から選択され、Ｒ１は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンであり、Ｒ５およびＲ１１は、独立して、Ｈまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルであり、Ｙ１、Ｙ２、Ｚ１およびＺ２は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮであり、ＶはＮＨまたはＯである。一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、メチル、ＦまたはＣｌである。一部の実施形態では、Ｒ５およびＲ１１は、独立して、Ｈまたはメチルである。一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、IIａ、IIｂ、IIｃ、IIIａ、IIIｂ、IIIｃ、IVａ、IVｂまたはIVｃの化合物はＡｋｔ３を阻害し、表１に示されている化合物３または１３７である。

【０３４３】

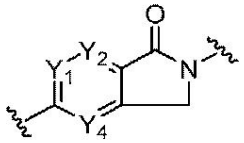
一部の実施形態では、式ＩａまたはIVａの構造を有する発明の化合物はＡｋｔ３をモジュレートし、－Ｅ－Ｇ－は－(Ｃ＝Ｏ)ＮＲｘ－であり、ＲｘおよびＹ３は５員複素環を形成する。一部の実施形態では、式IIａまたはIIIａの構造を有する発明の化合物はＡｋｔ３をモジュレートし、－Ｅ－Ｇ－は－(Ｃ＝Ｏ)ＮＲｘ－であり、ＲｘとＹ３またはＲｘとＹ４は５員複素環を形成する。一部の実施形態では、式ＩａまたはIVａの構造を有する発明の化合物はＡｋｔ３をモジュレートし、構造部分

【化７１４】



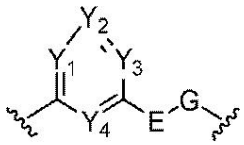
は、

【化７１５】



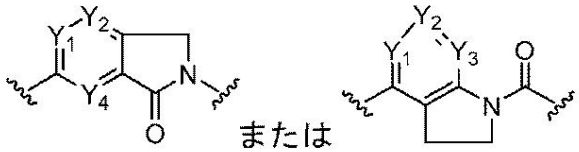
の構造を有する。一部の実施形態では、式IIａまたはIIIａの構造を有する発明の化合物はＡｋｔ３をモジュレートし、構造部分

【化７１６】



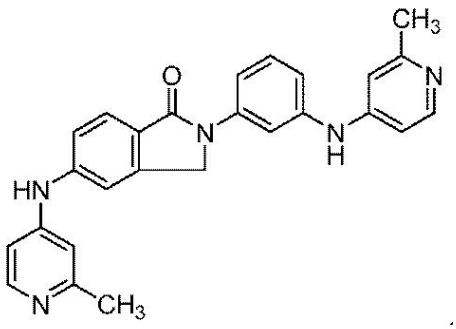
は、

【化７１７】



の構造を有する。一部の実施形態では、

【化７１８】

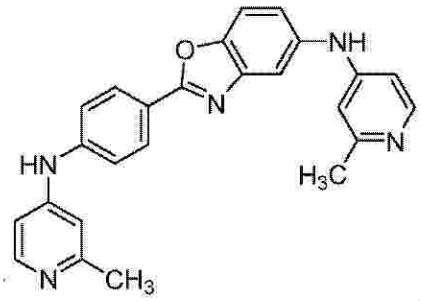
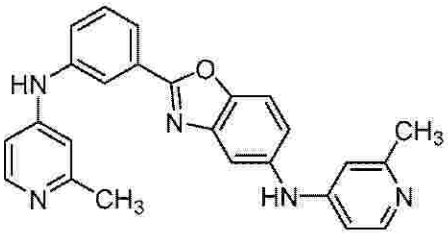
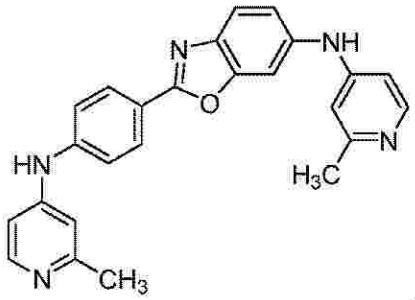
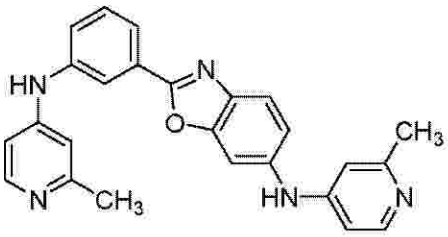
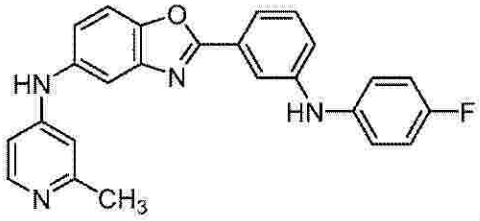
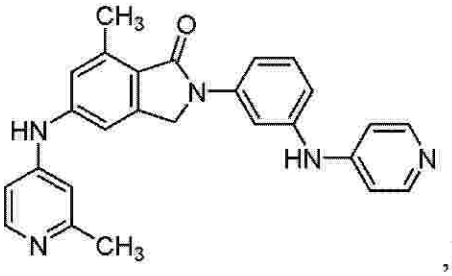
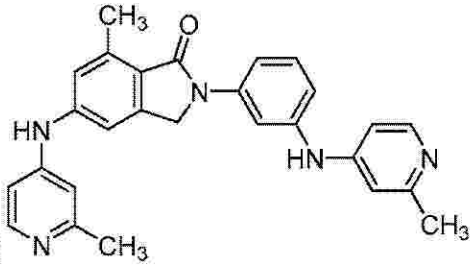


の構造を有する発明の化合物は、Ａｋｔ３をモジュレートする。

【０３４４】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、IIａ、IIｂ、IIｃ、IIIａまたはIVａの化合物はＡｋｔ３を阻害し、

【化７１９】

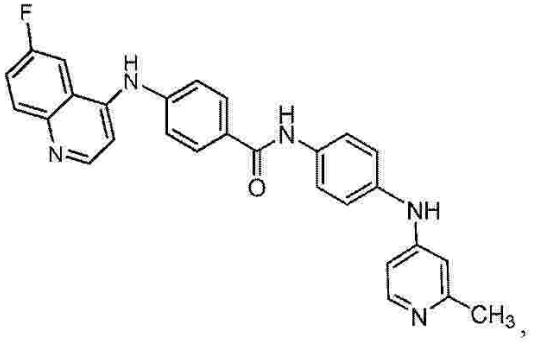
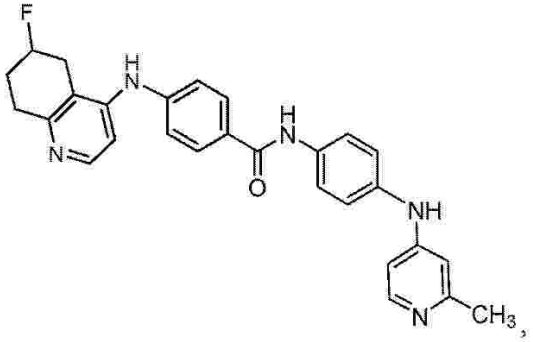
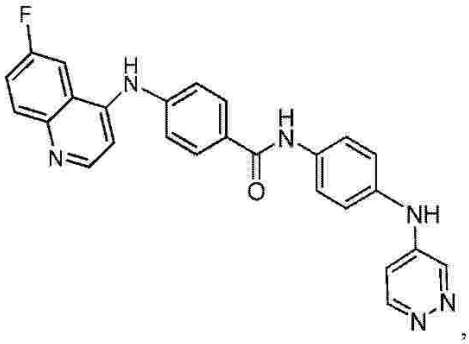
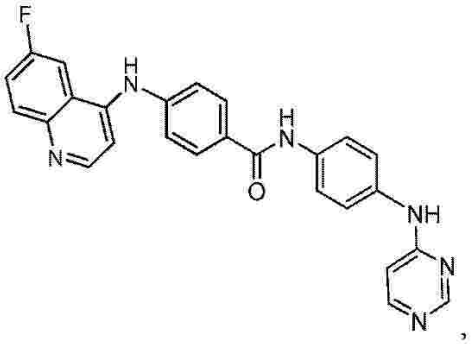
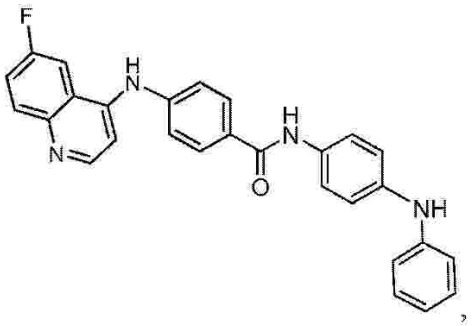
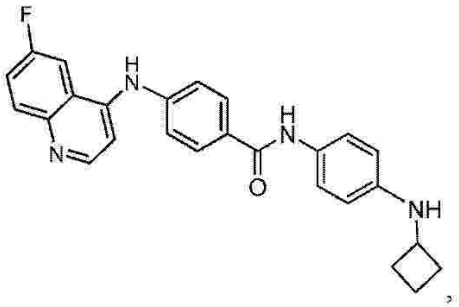
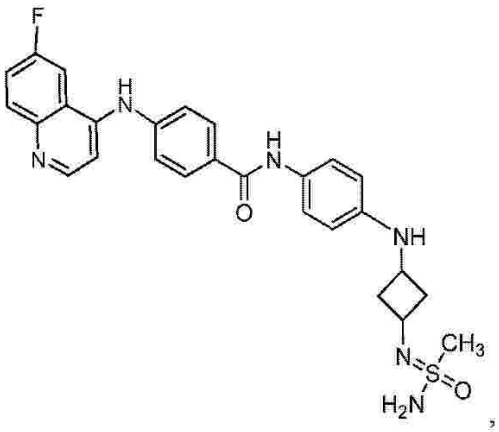
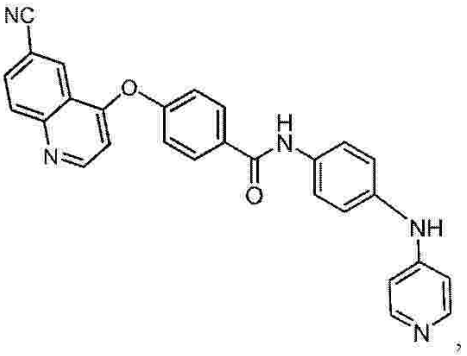

,

,

,

,

,

,および


からなる群から選択される。

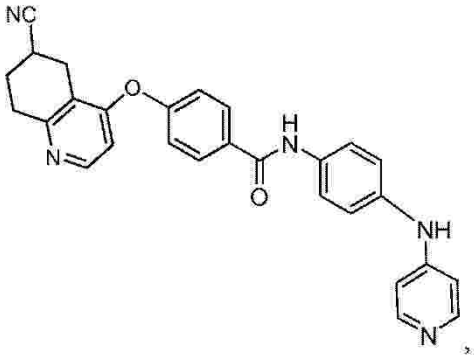
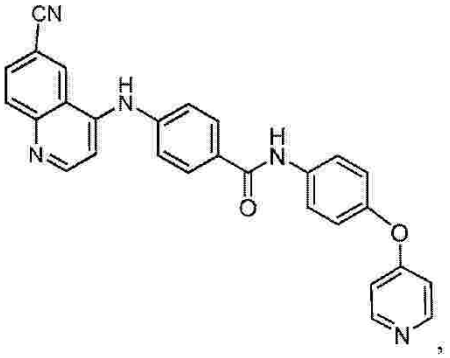
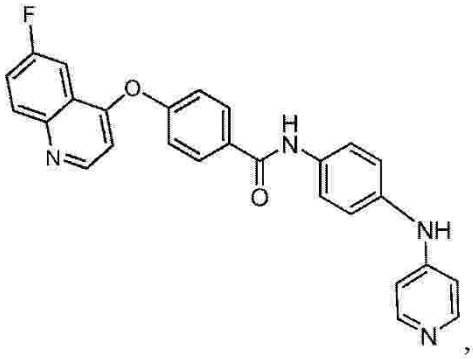
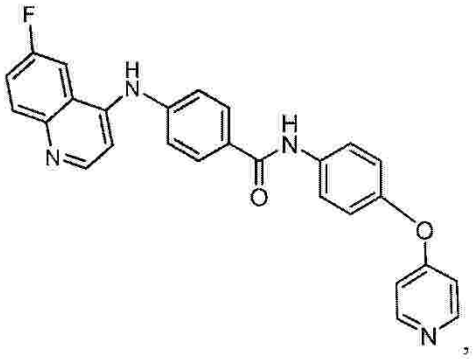
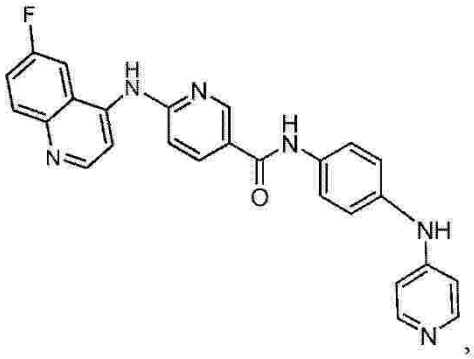
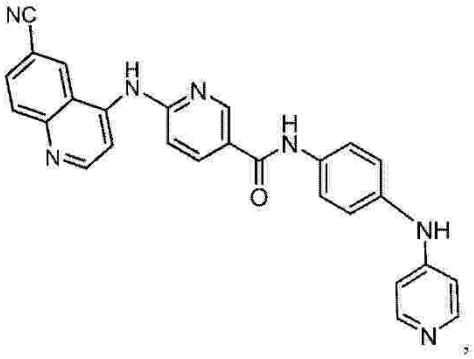
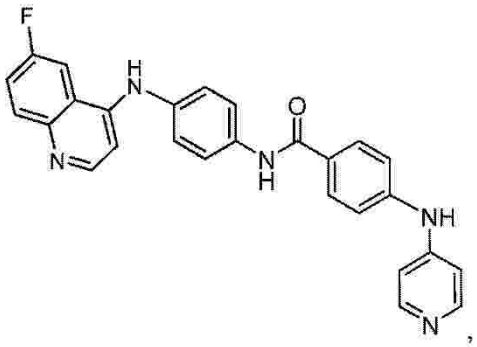
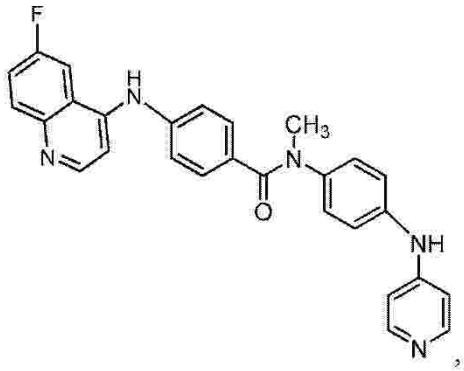
【０３４５】

一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

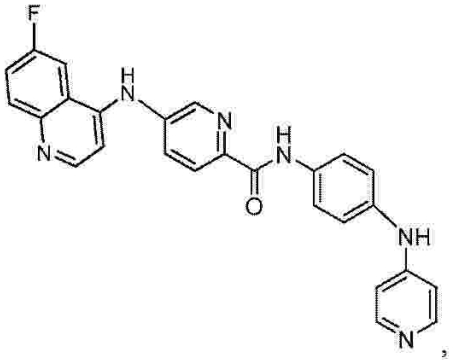
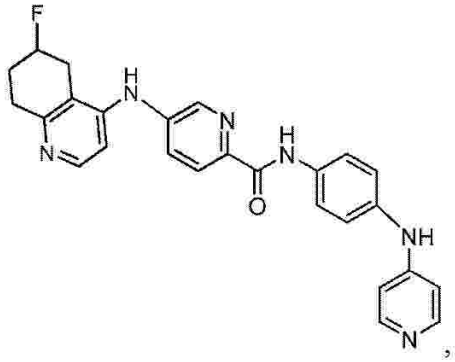
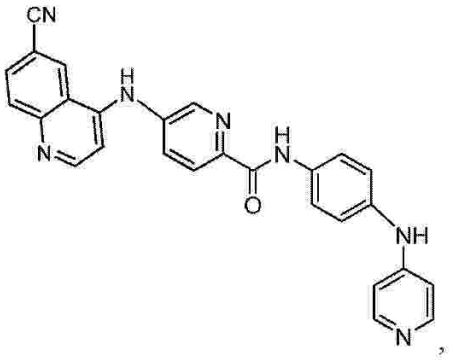
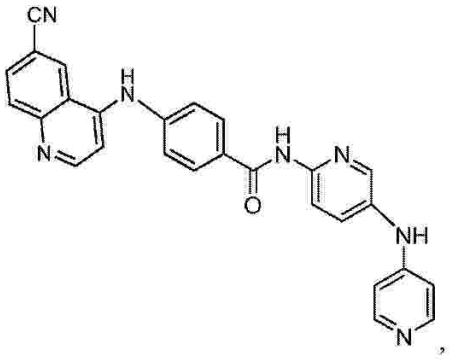
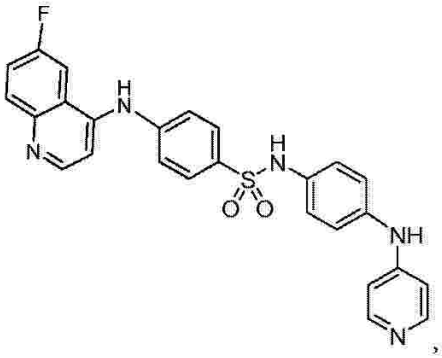
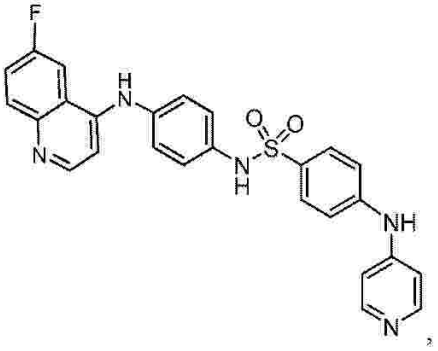
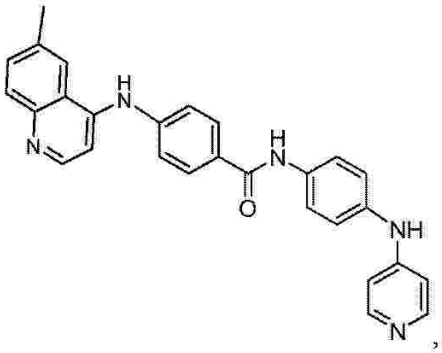
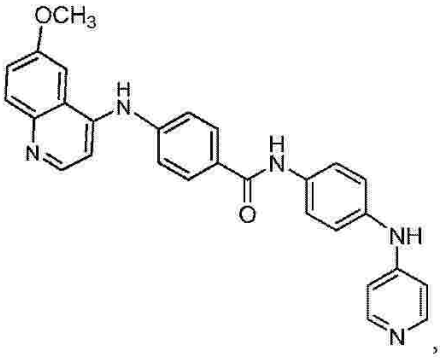
【化７２０】


,

,

,

,

,

,

,

,

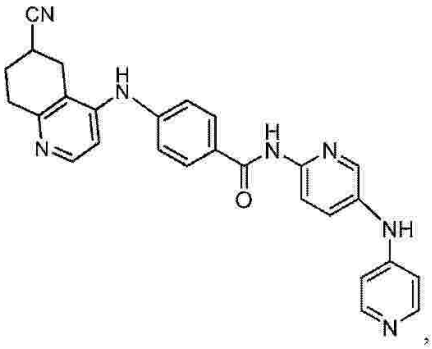
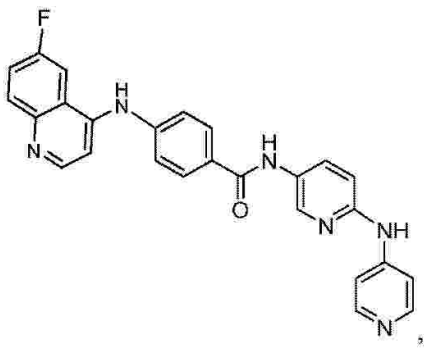
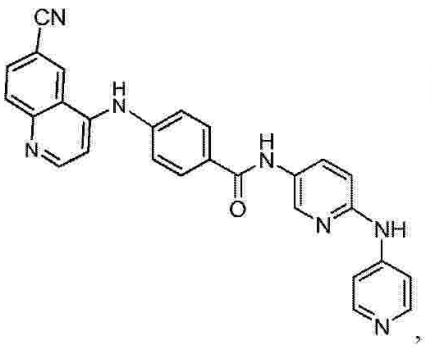
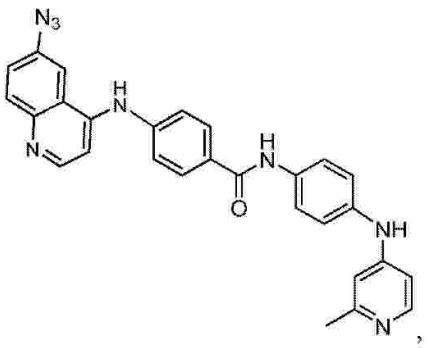
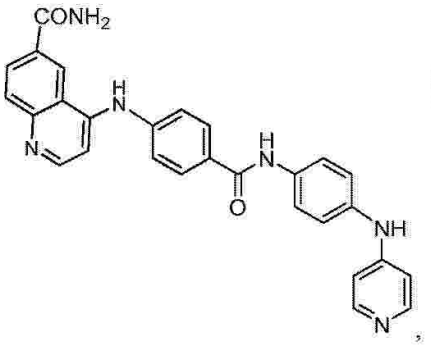
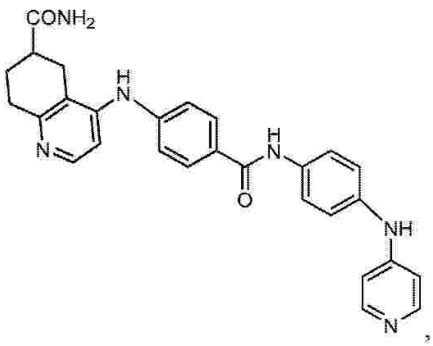
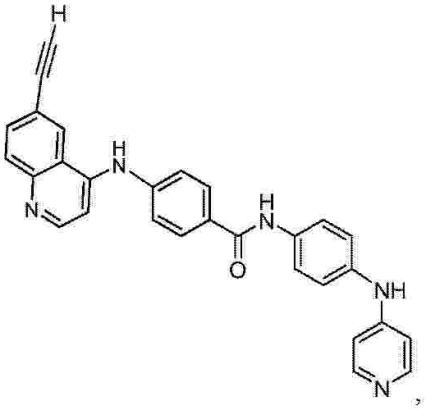
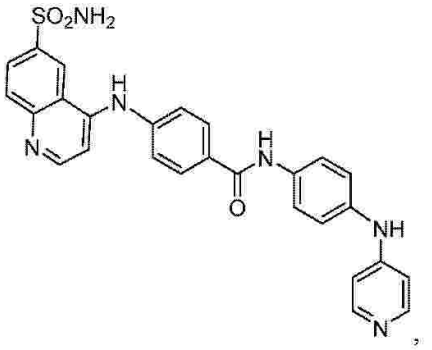
【化７２１】


,

,

,

,

,

,

,

,

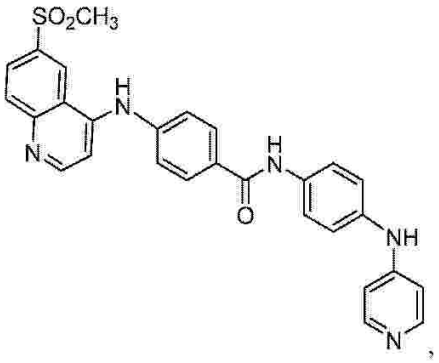
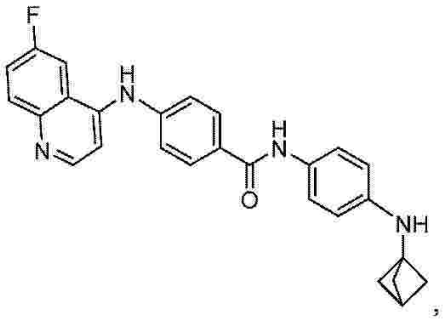
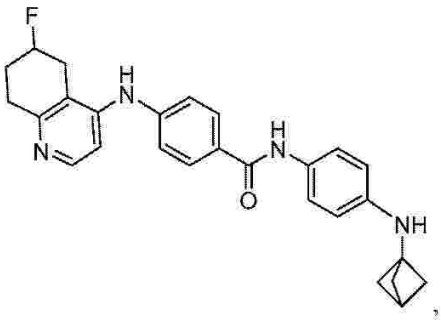
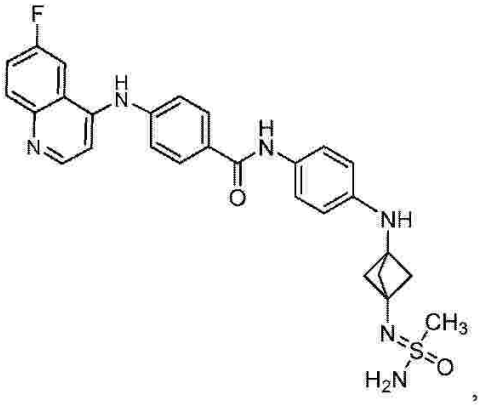
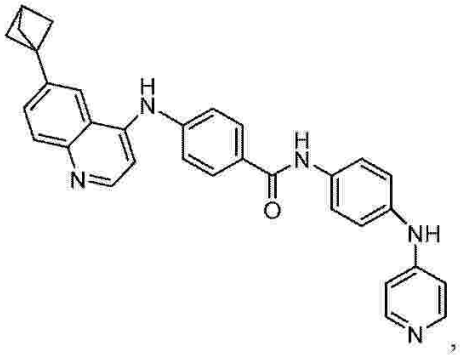
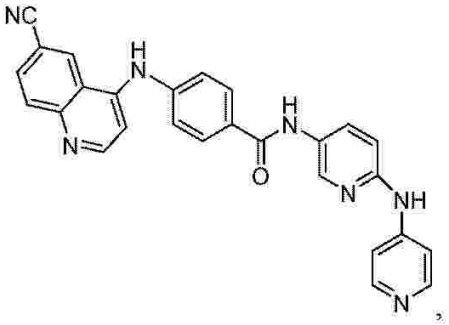
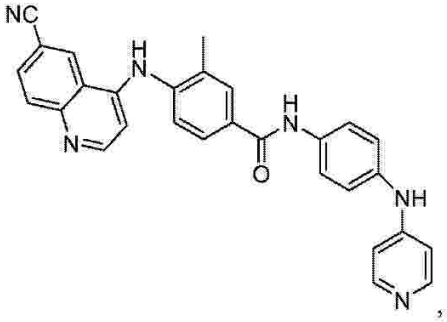
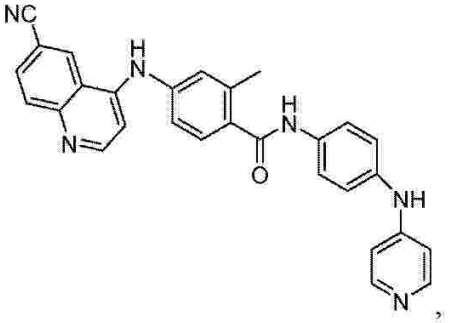
【化７２２】


,

,

,

,

,

,

,

,

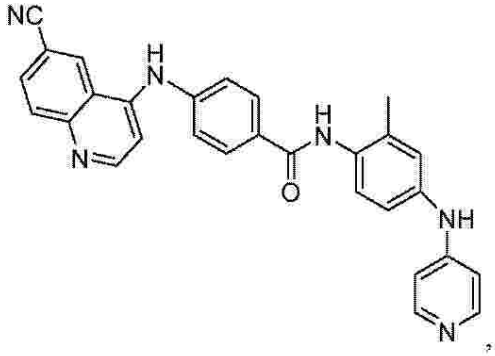
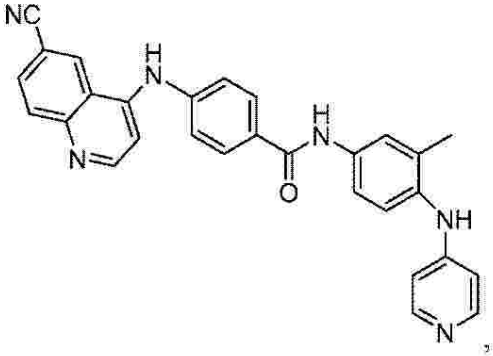
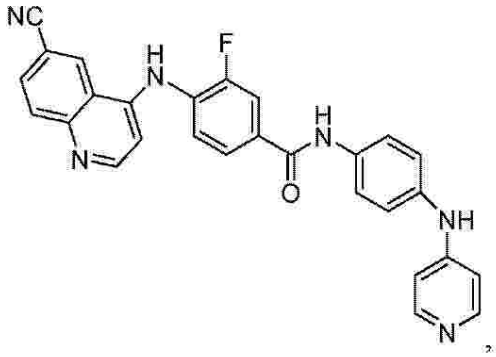
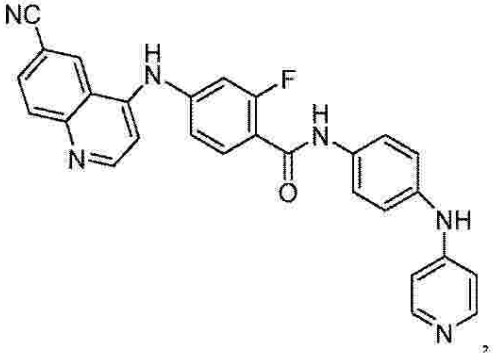
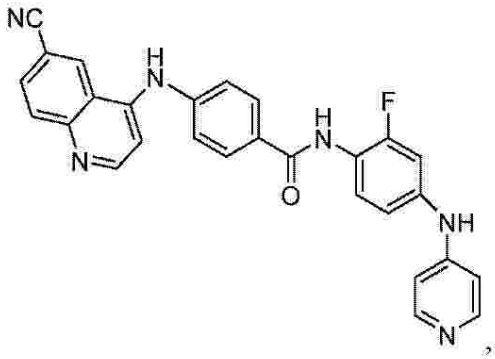
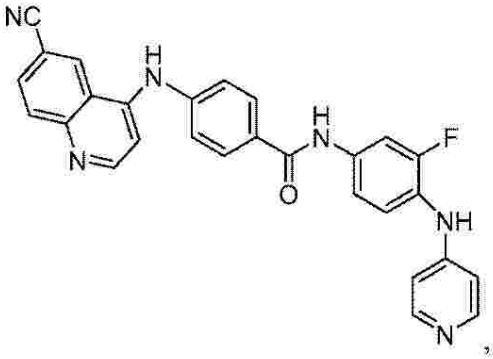
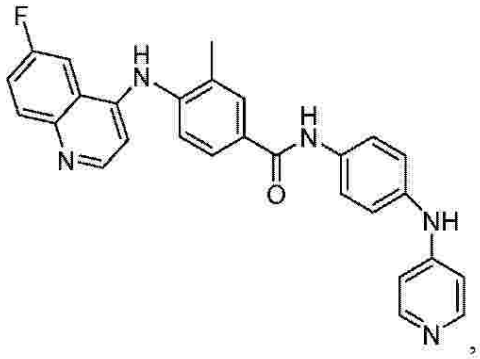
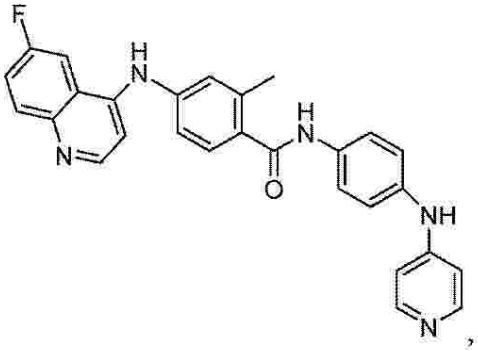
【化７２３】


,

,

,

,

,

,

,

,

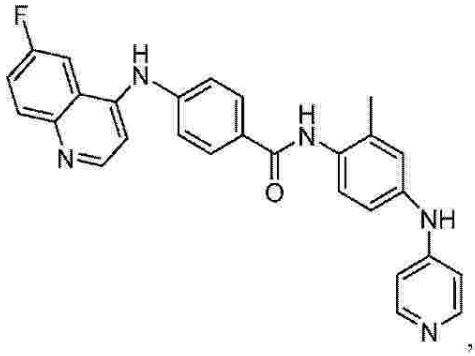
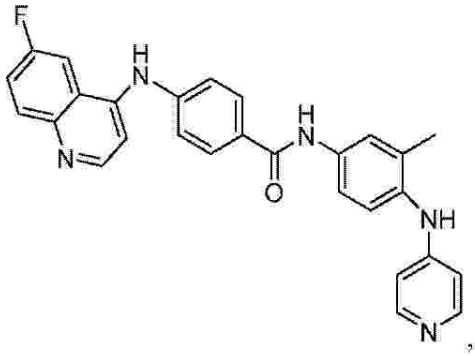
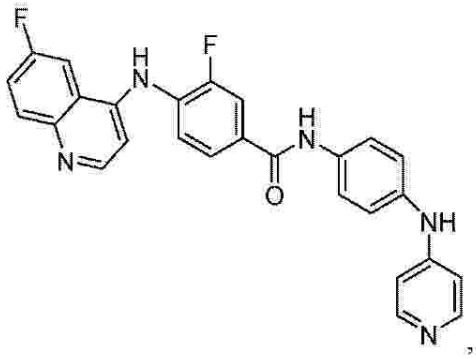
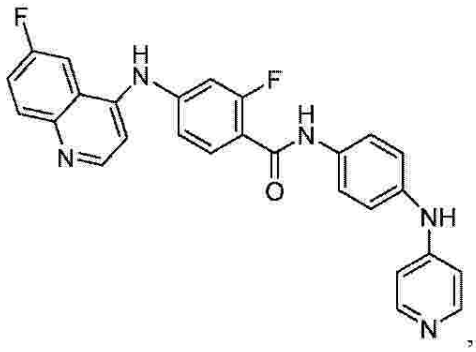
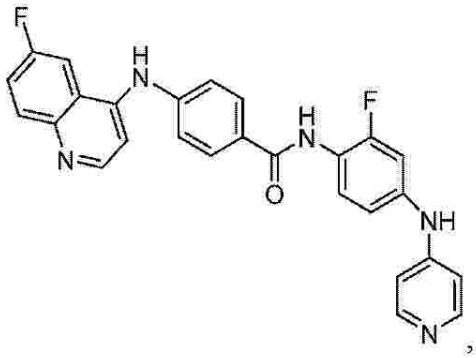
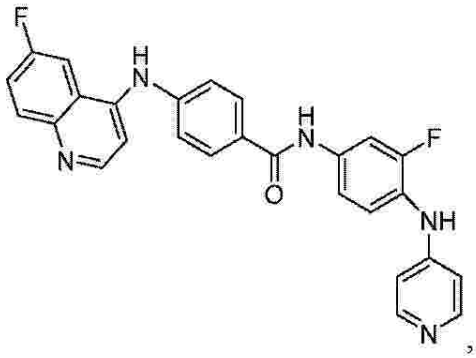
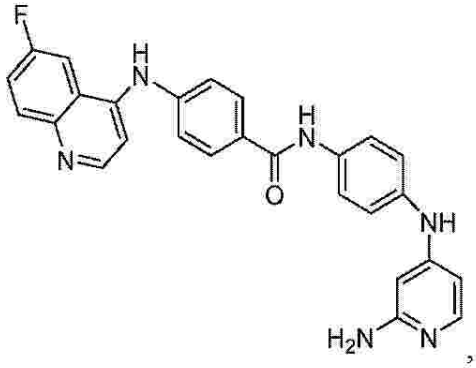
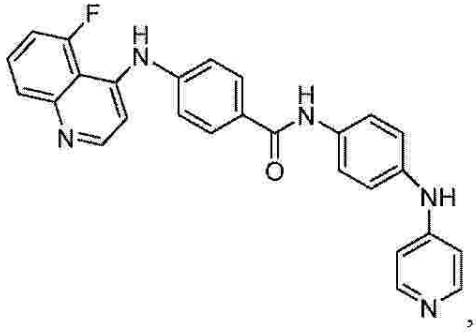
【化７２４】


,

,

,

,

,

,

,

,

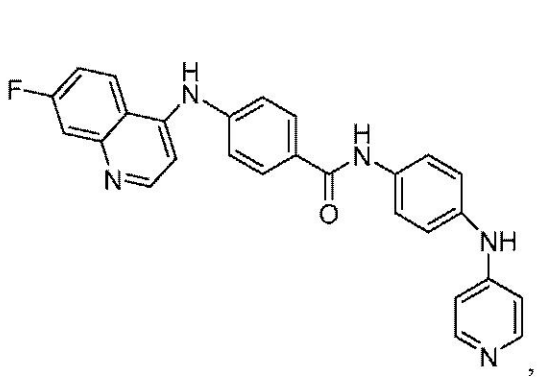
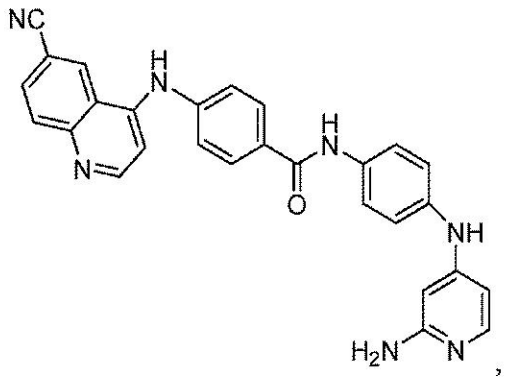
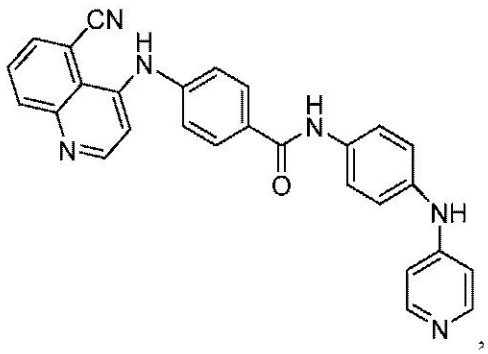
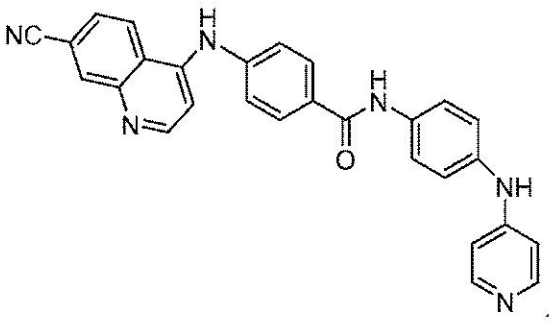
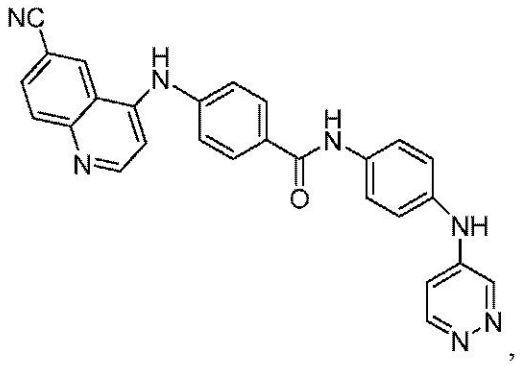
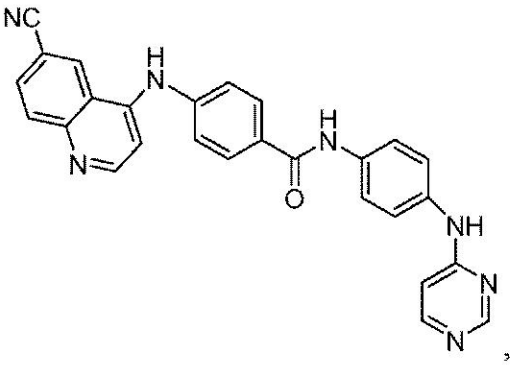
【化７２５】


,

,

,

,

,

,

,

,

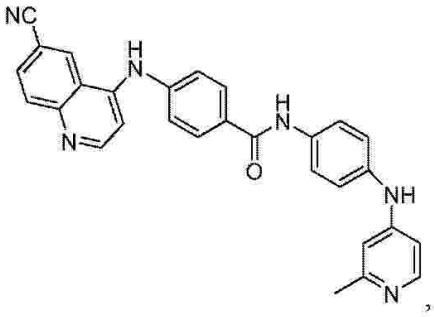
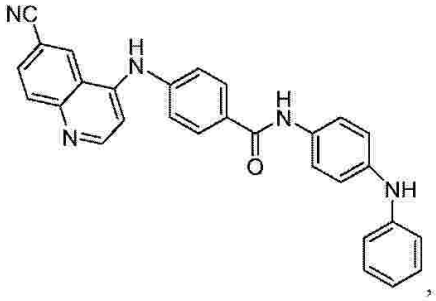
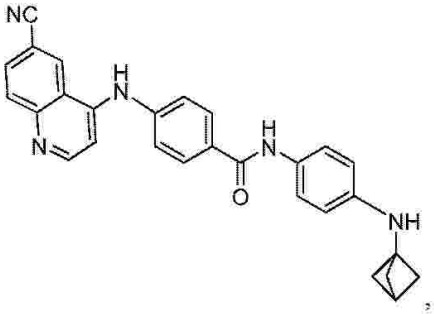
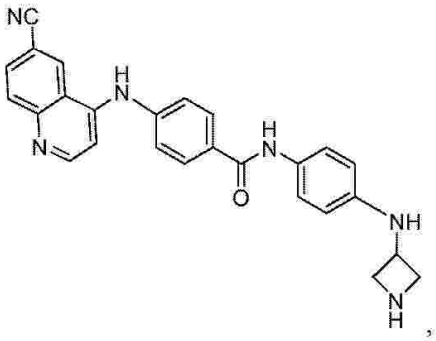
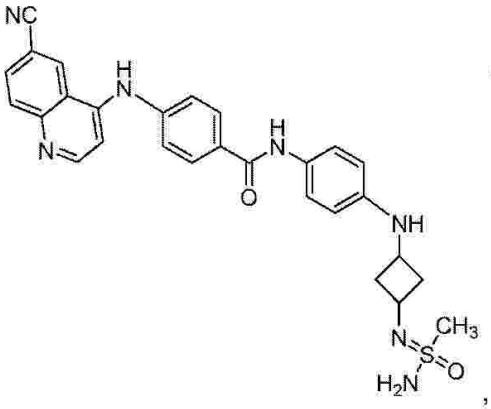
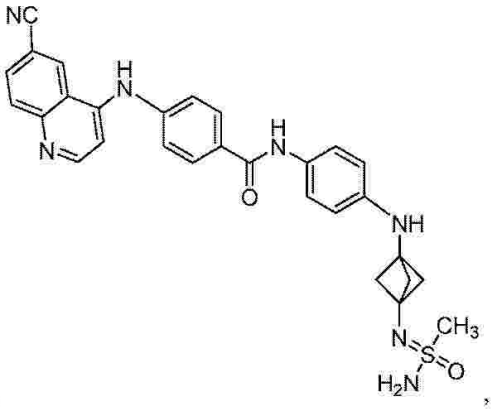
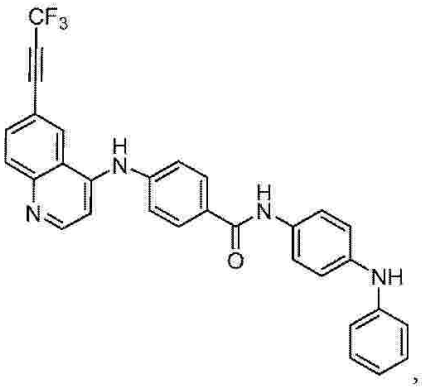
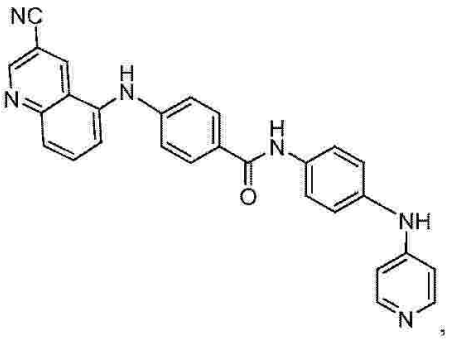
【化７２６】


,

,

,

,

,

,

,

,

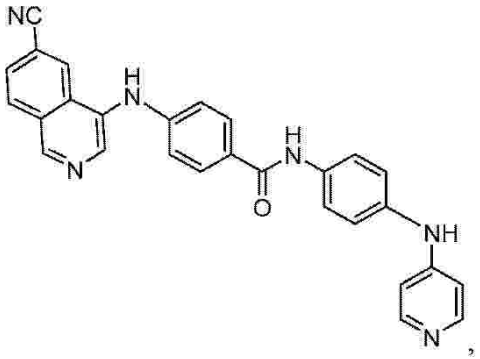
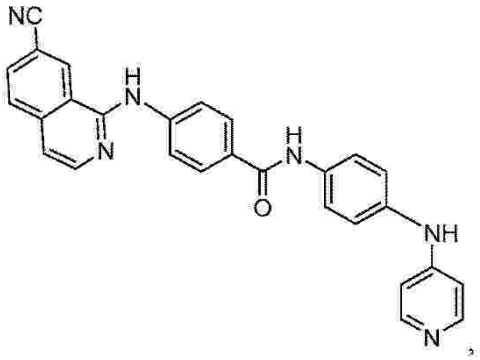
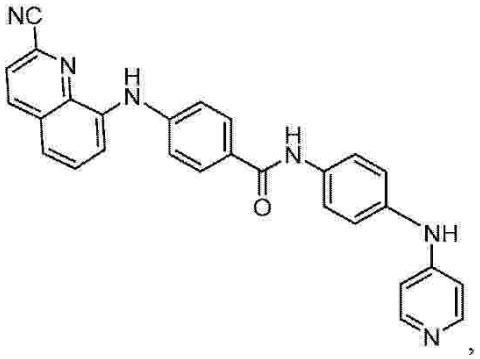
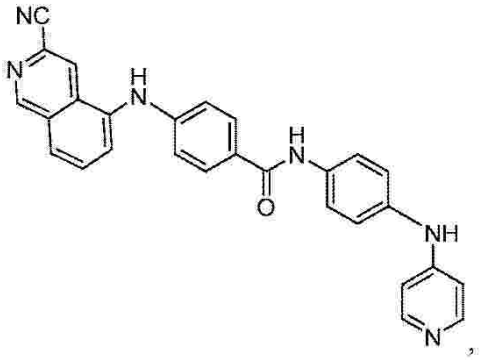
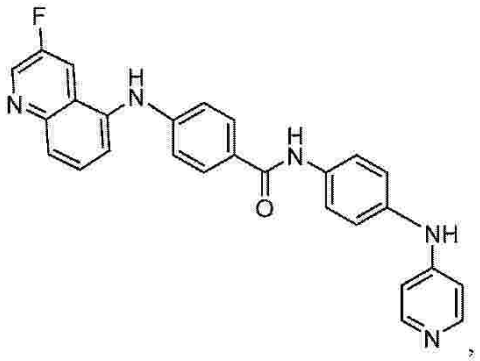
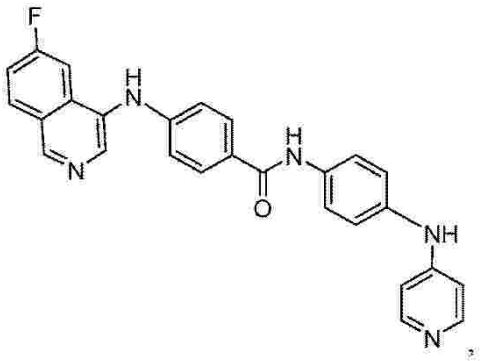
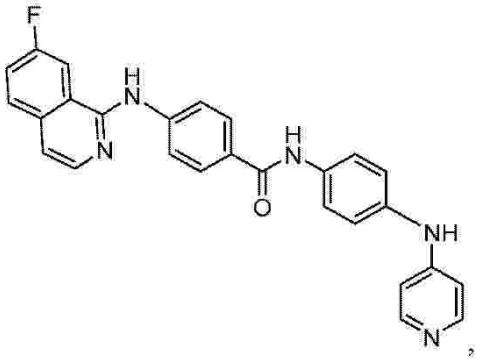
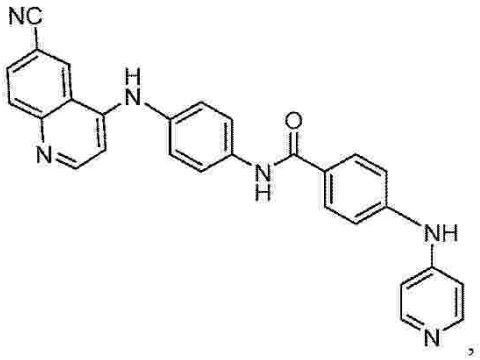
【化７２７】


,

,

,

,

,

,

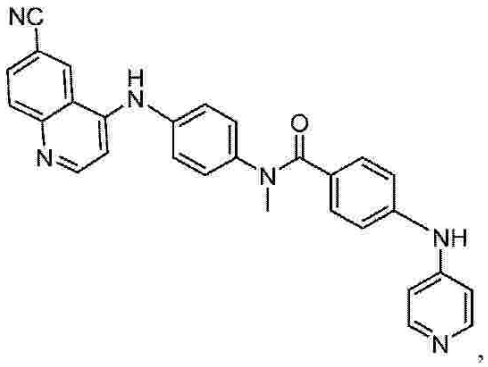
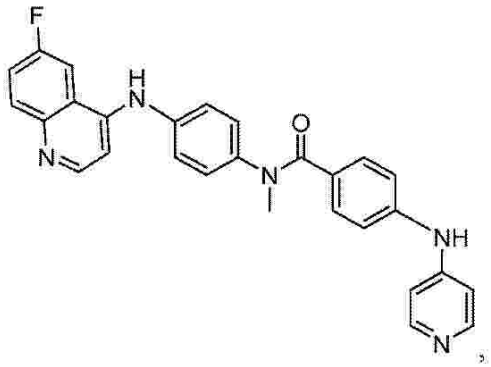
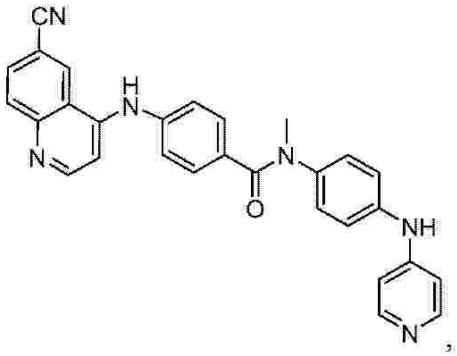
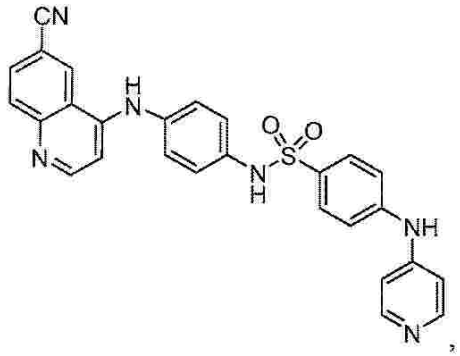
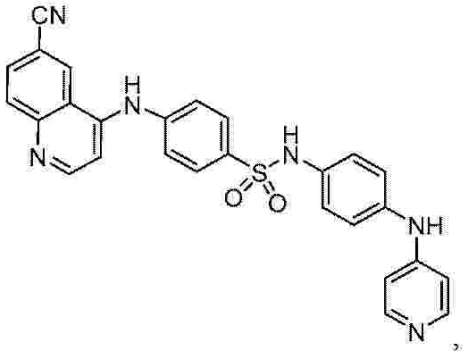
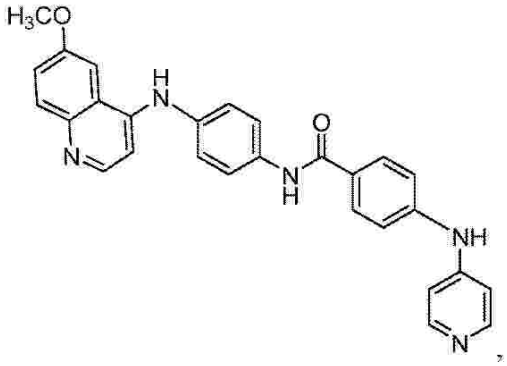
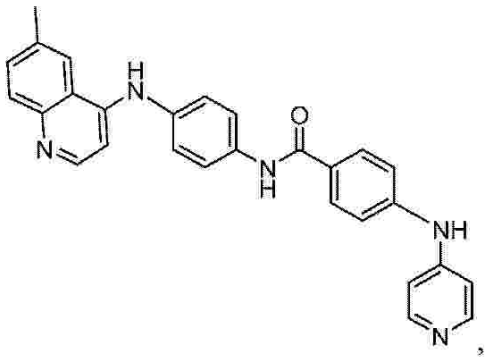
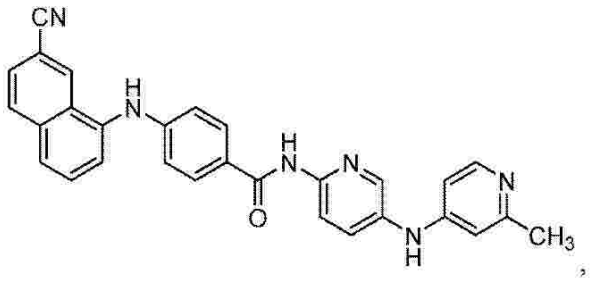
【化７２８】


,

,

,

,

,

,

,

,

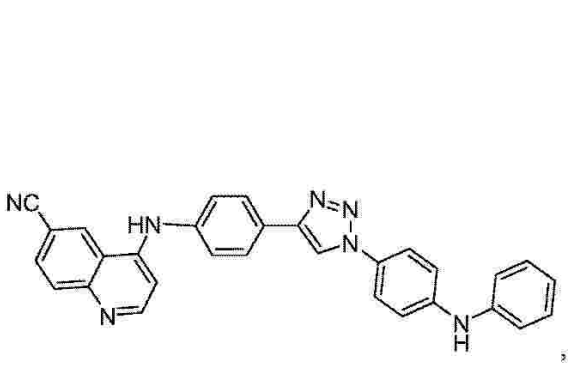
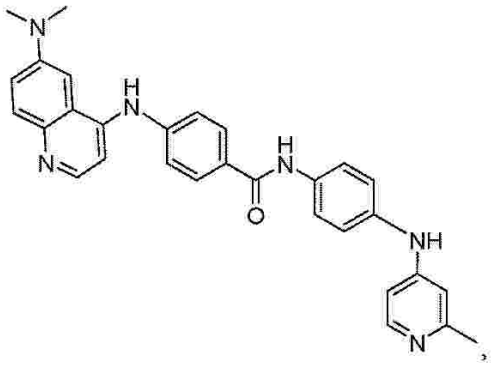
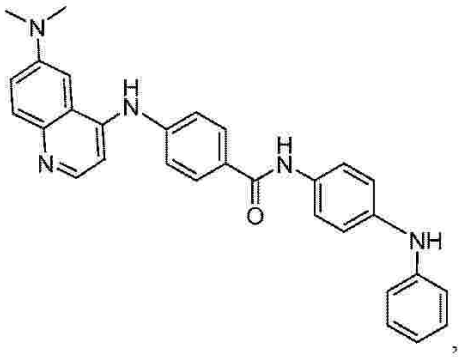
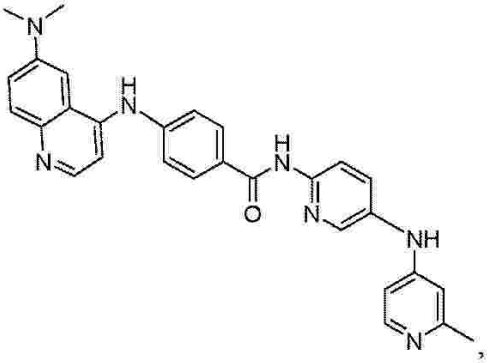
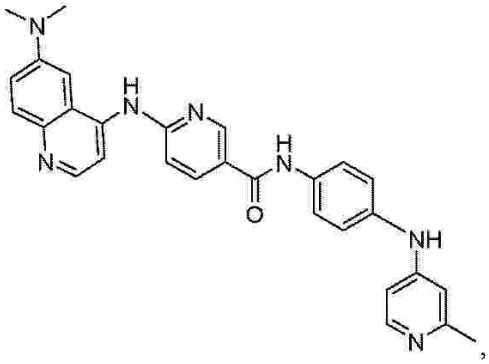
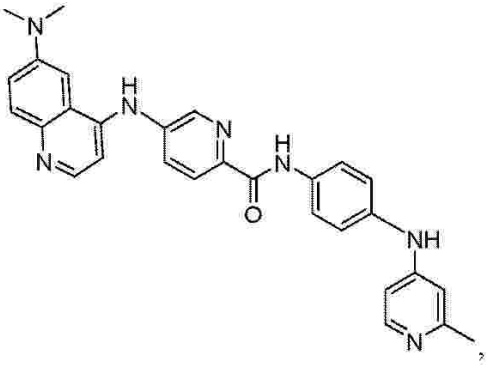
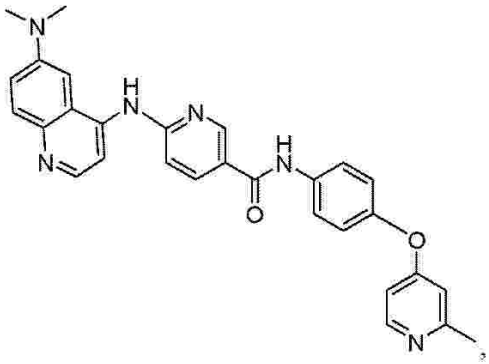
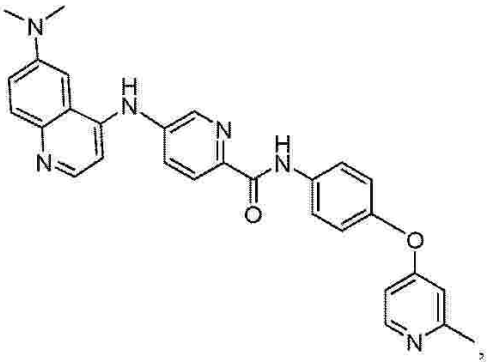
【化７２９】


,

,

,

,

,

,

,

,

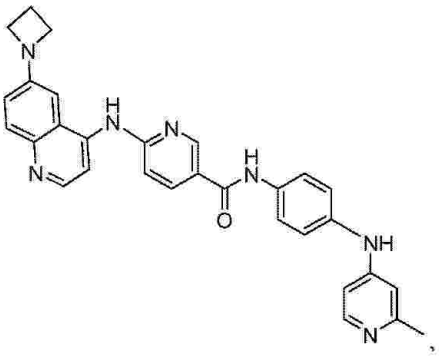
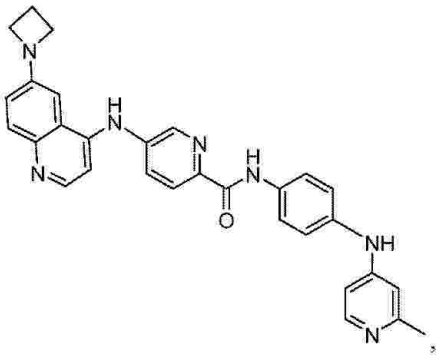
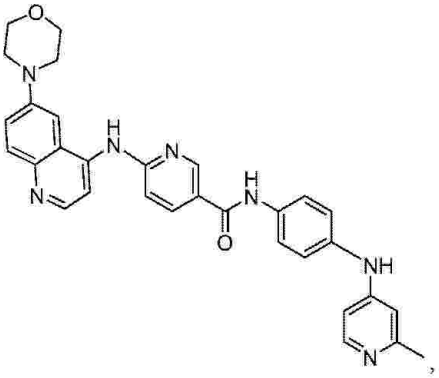
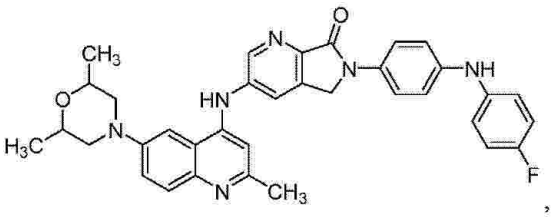
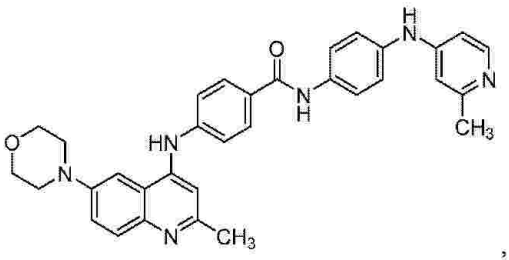
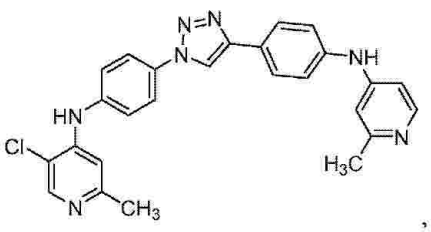
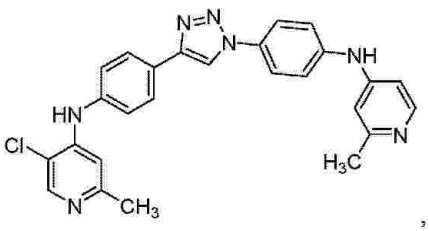
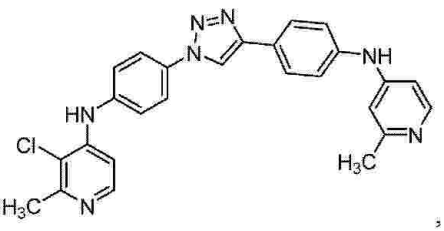
【化７３０】


,

,

,

,

,

,

,

,

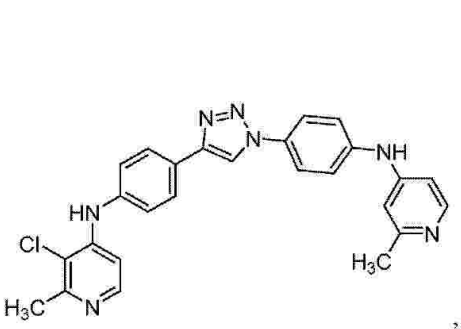
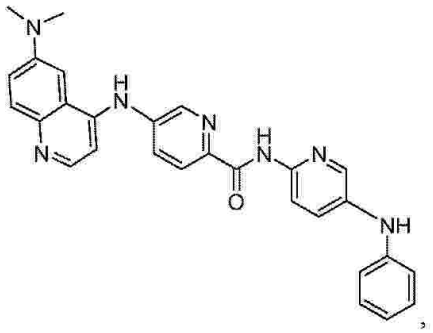
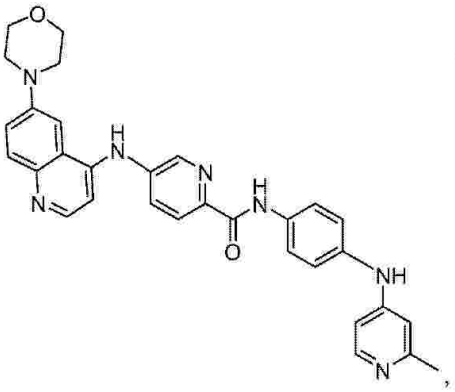
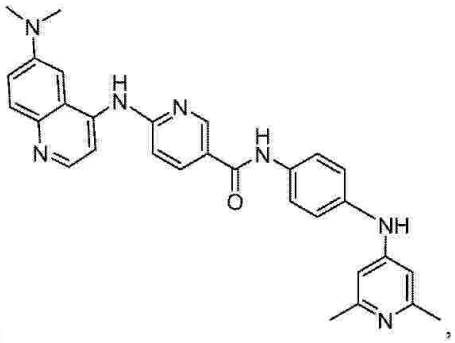
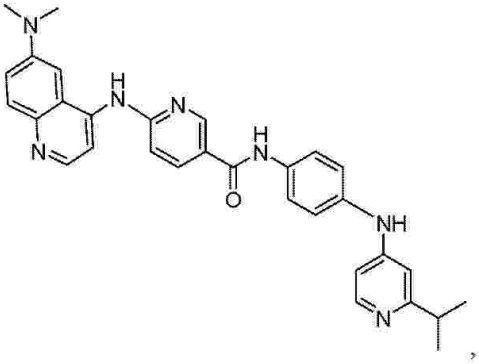
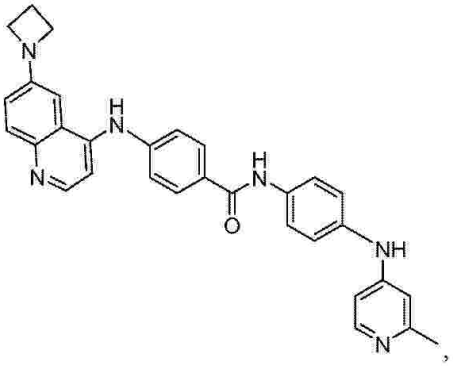
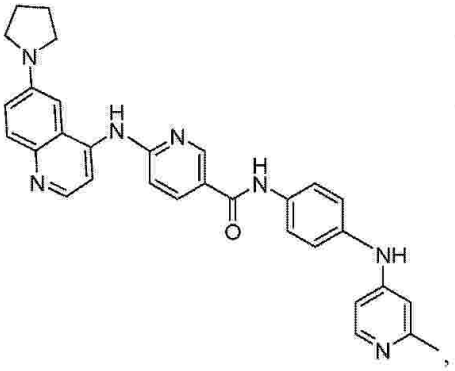
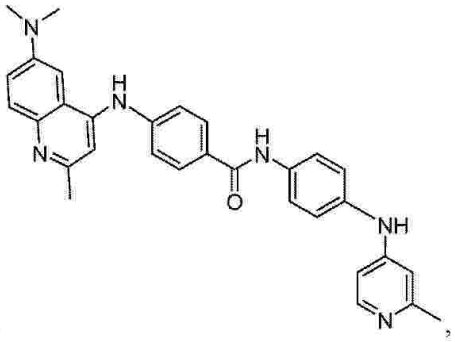
【化７３１】


,

,

,

,

,

,

,

,

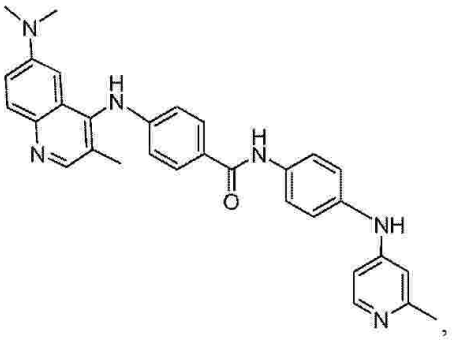
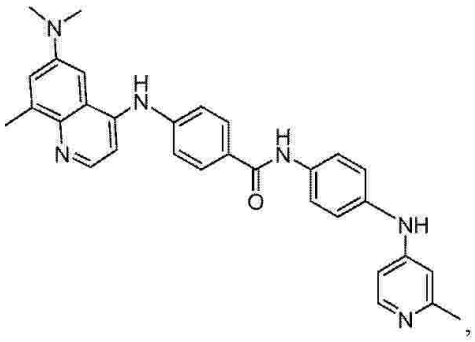
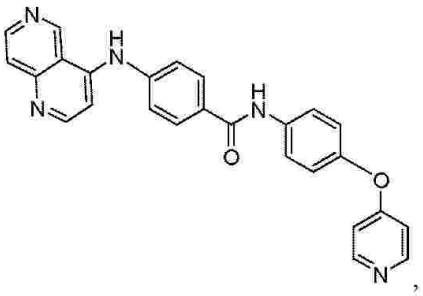
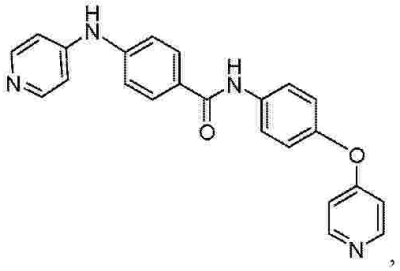
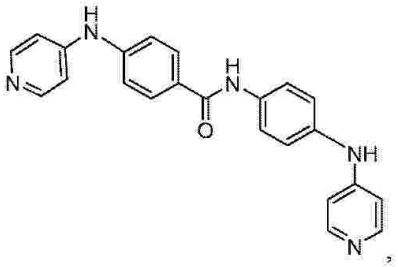
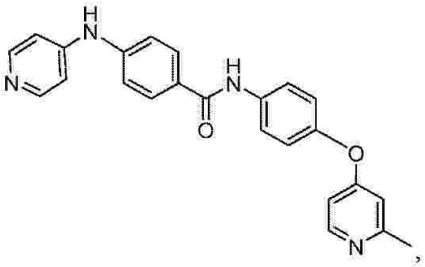
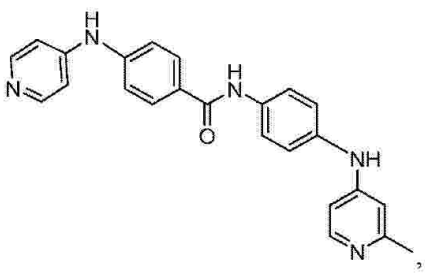
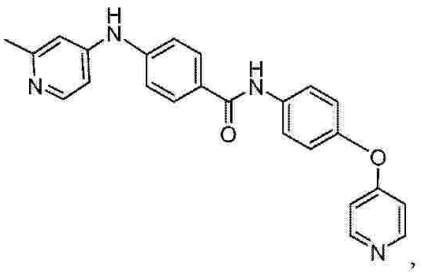
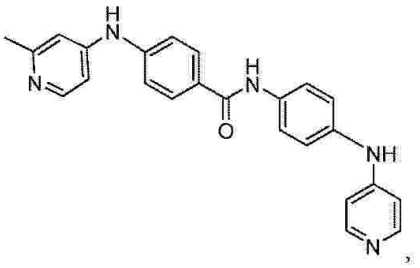
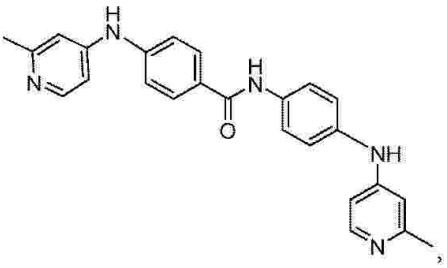
【化７３２】


,

,

,

,

,

,

,

,

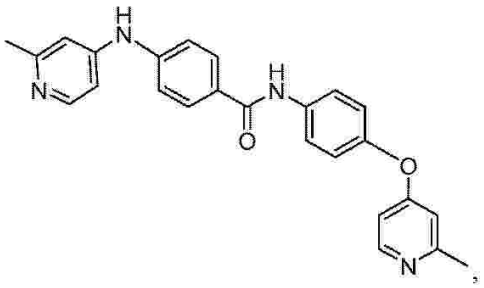
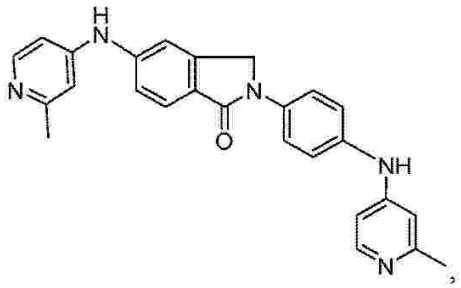
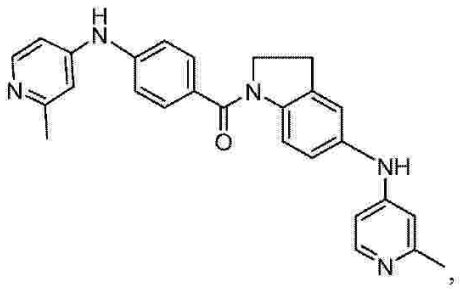
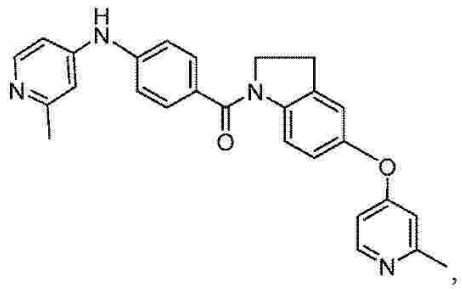
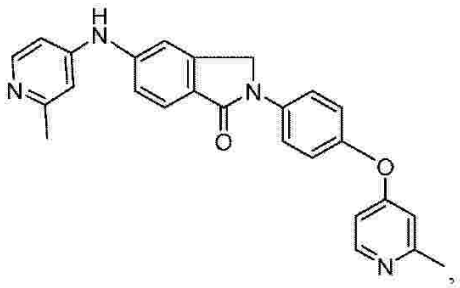
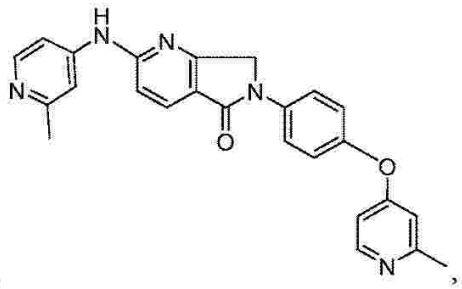
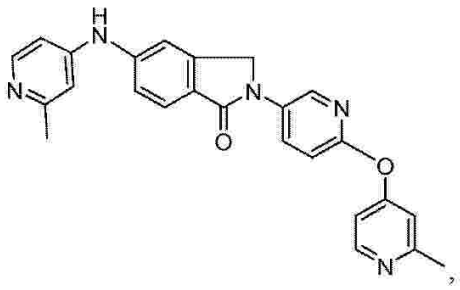
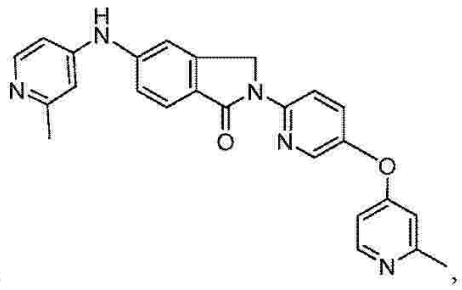
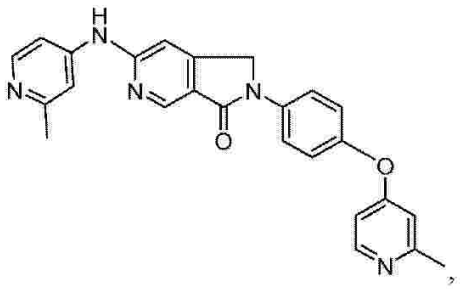
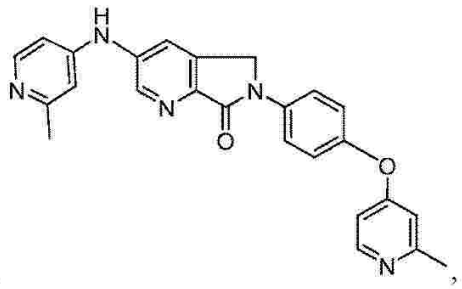
【化７３３】


,

,

,

,

,

,

,

,

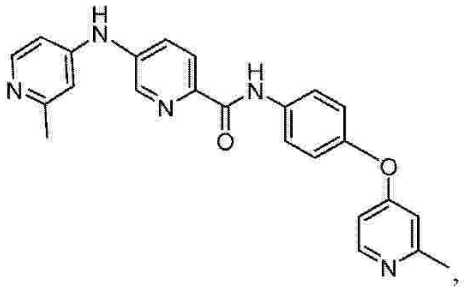
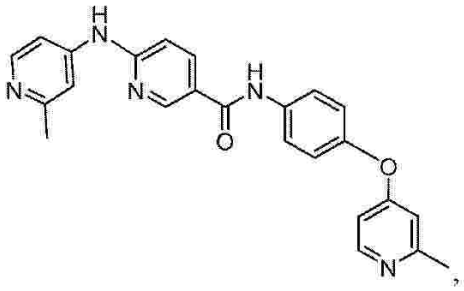
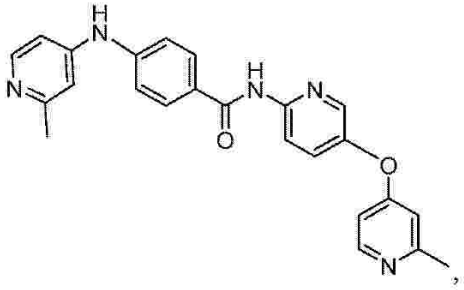
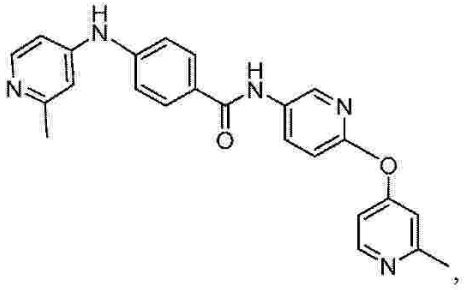
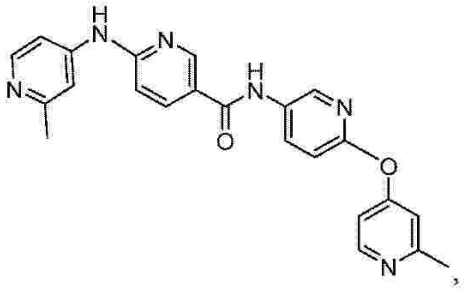
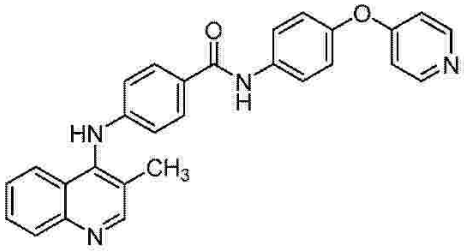
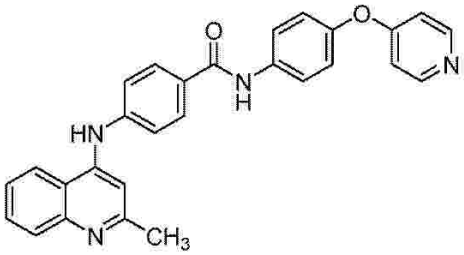
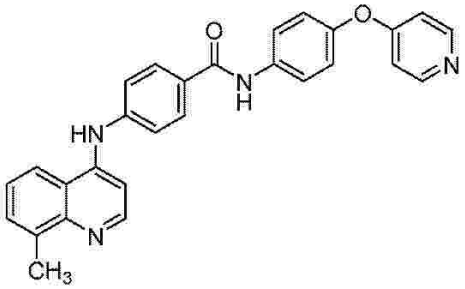
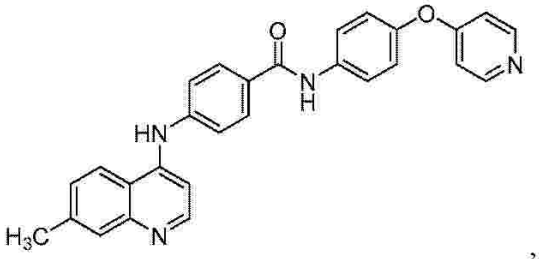
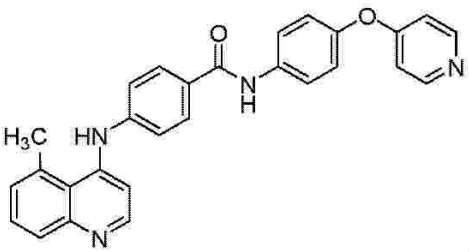
【化７３４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

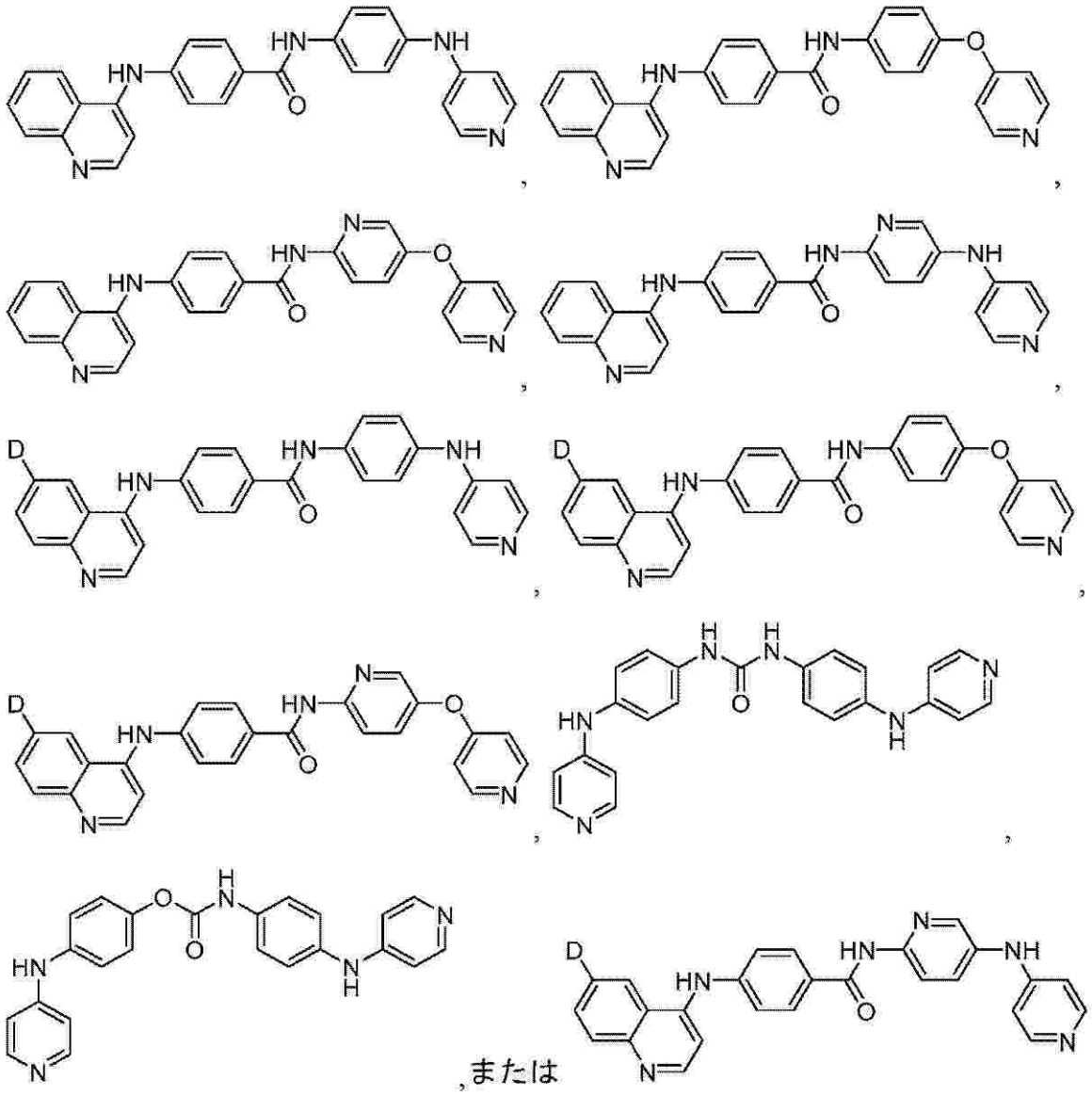
【化７３５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化７３６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化７３７】

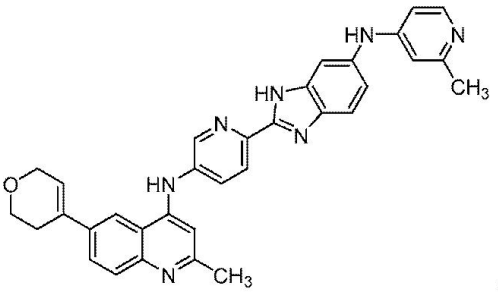
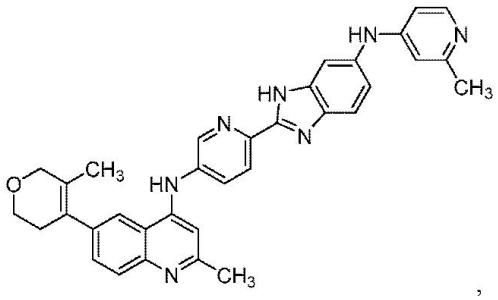
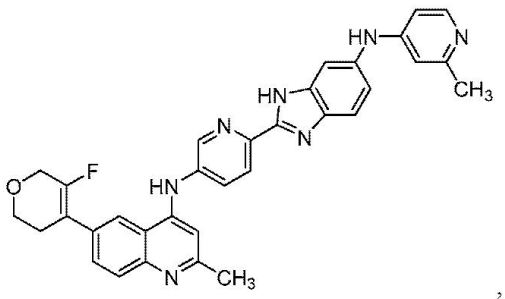
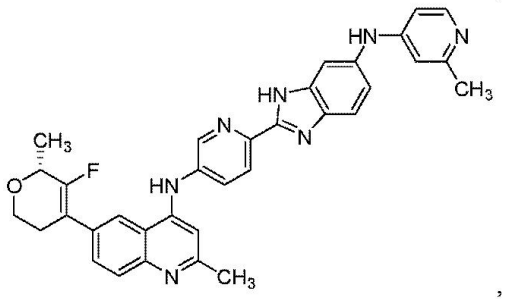
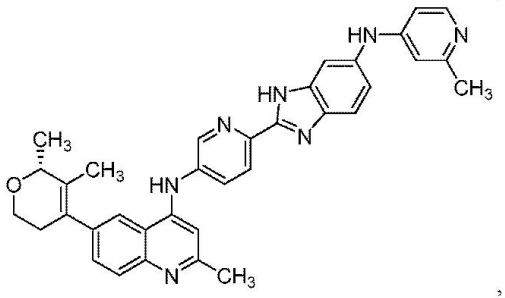


である。

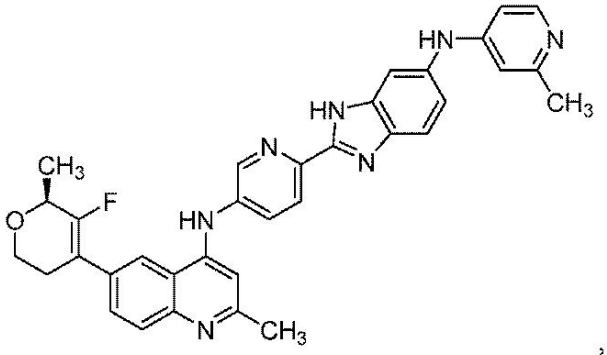
【０３４６】

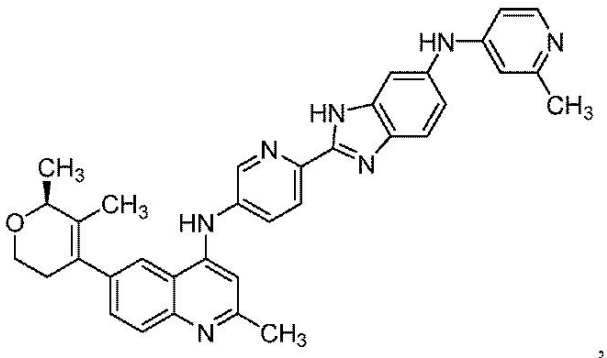
一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

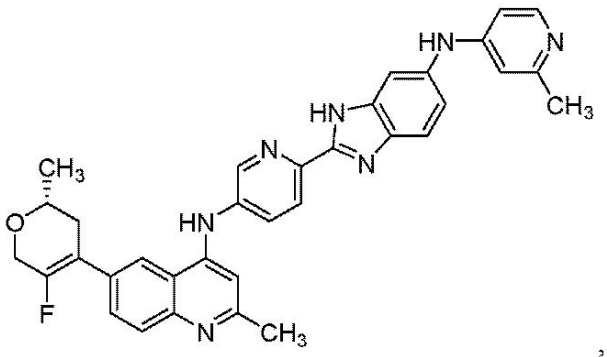
【化７３８】

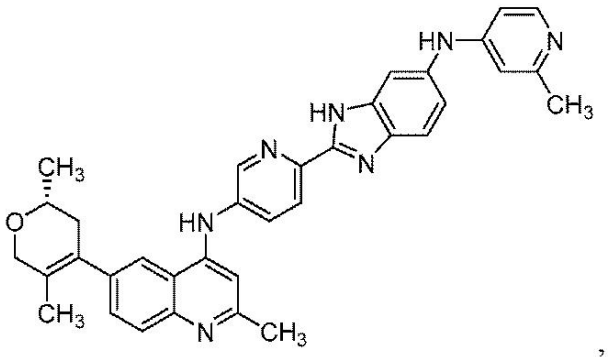

,

,

,

,

,

【化７３９】

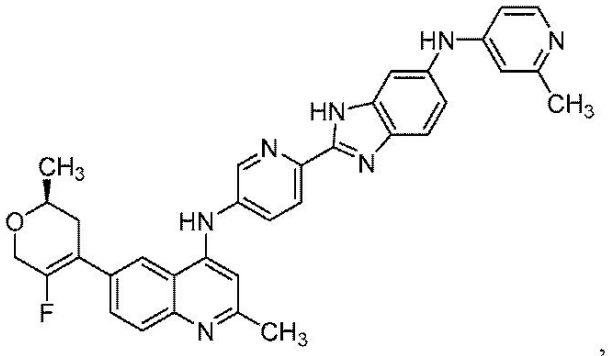

,

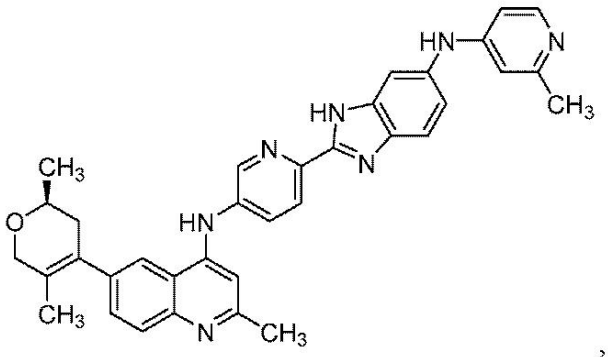

,

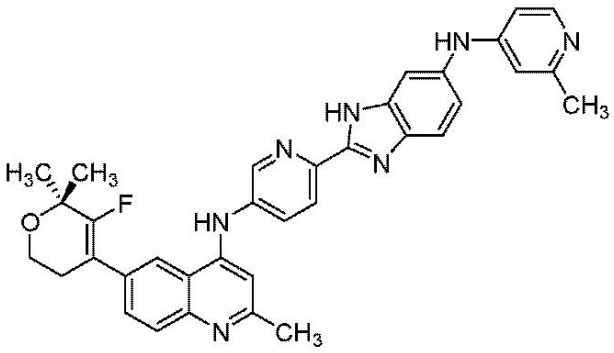

,

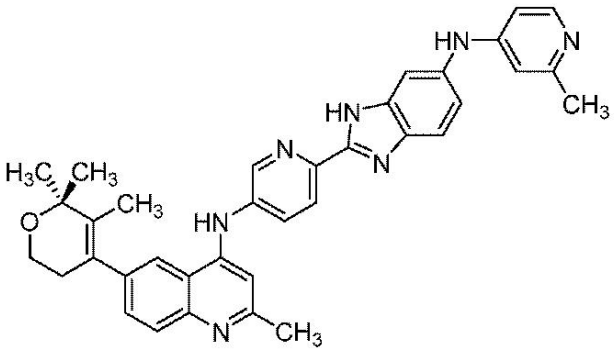

,

【化７４０】

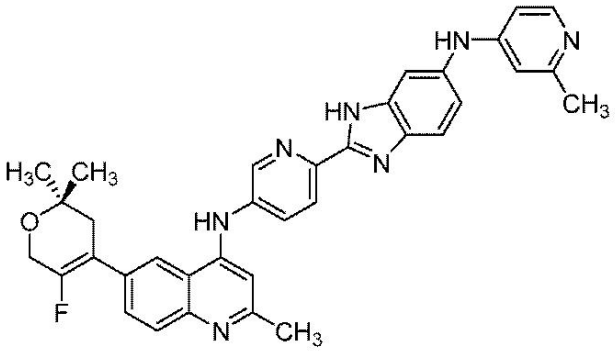

,

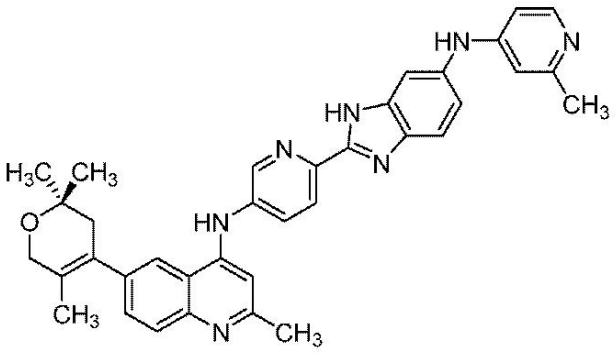

,

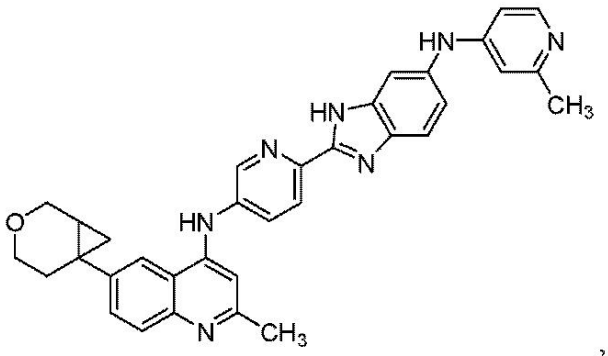

,

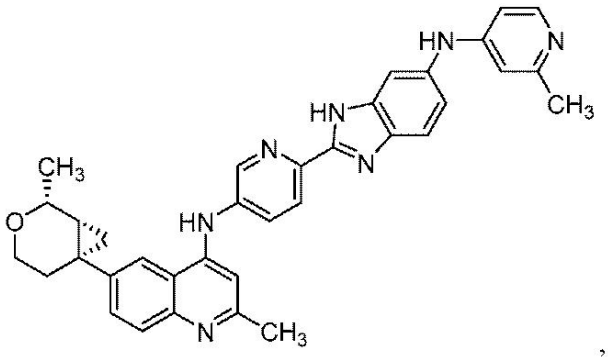

,

【化７４１】

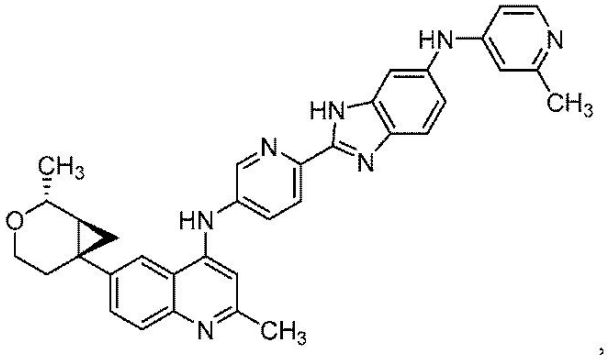

,

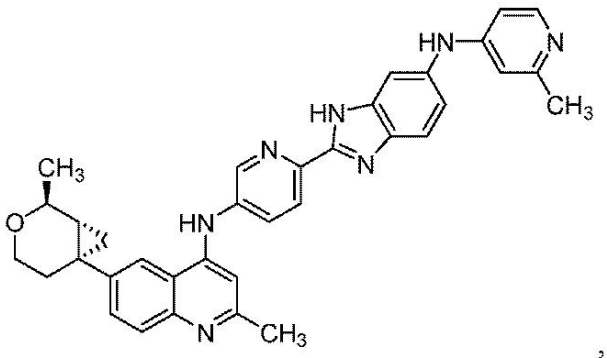

,

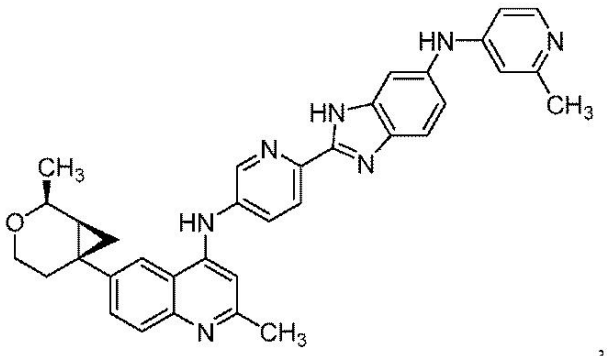

,

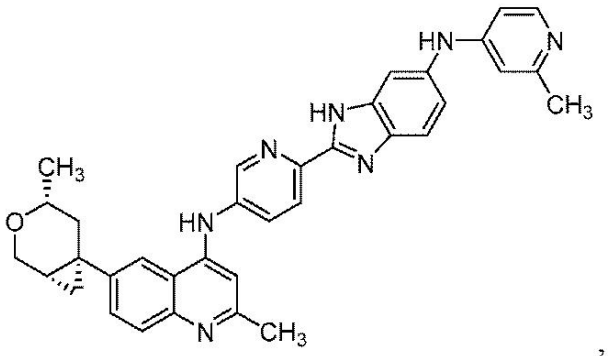

,

【化７４２】

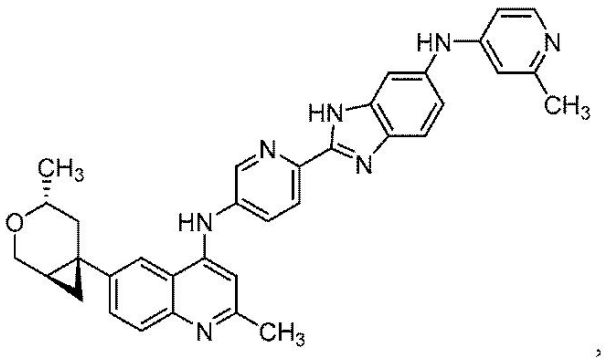

,

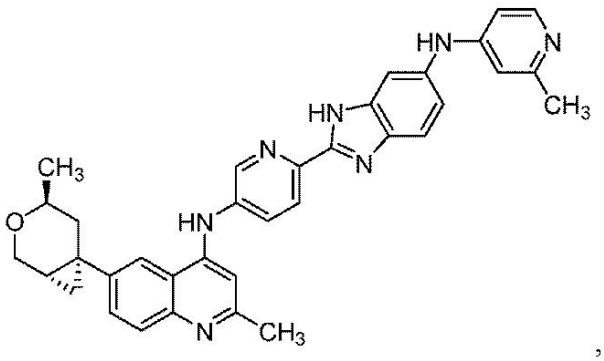

,

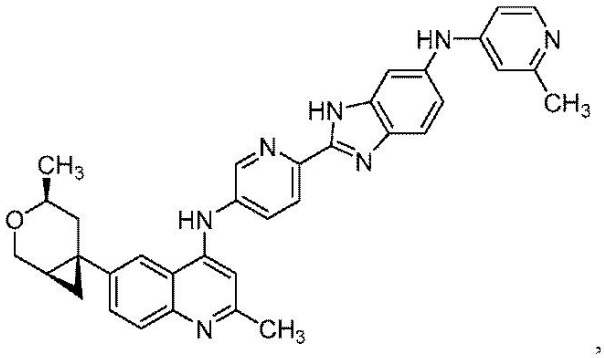

,

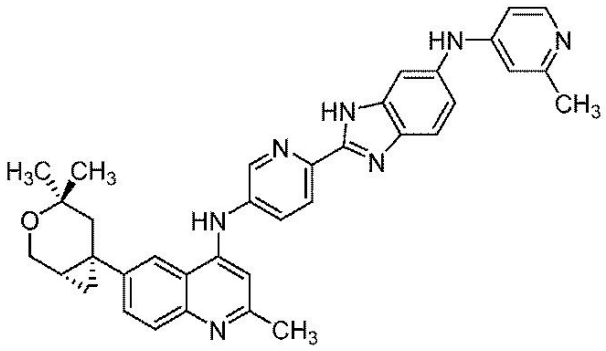

,

【化７４３】

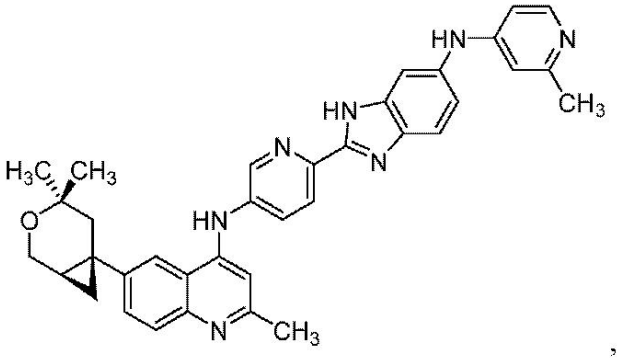

,

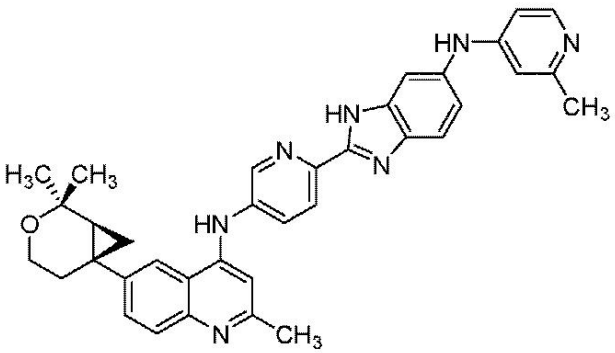

,

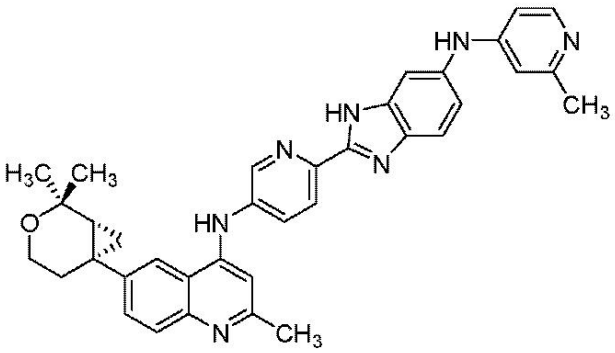

,

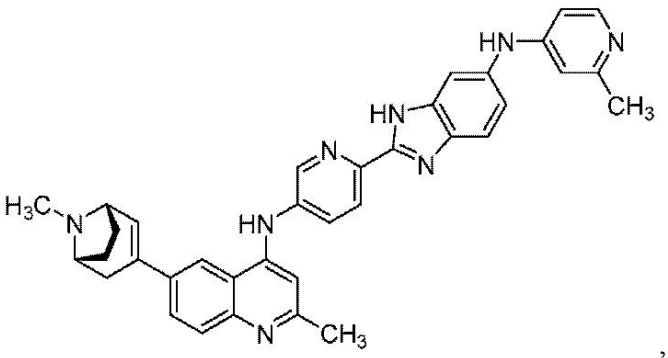

,

【化７４４】

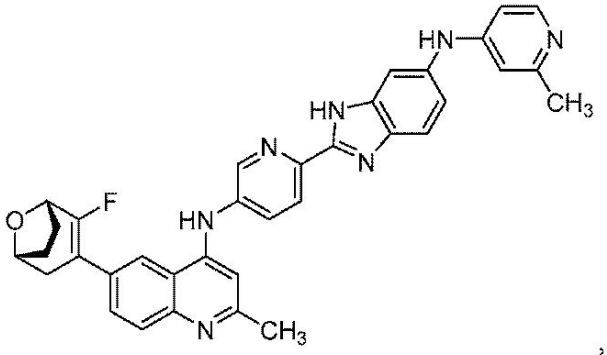

,

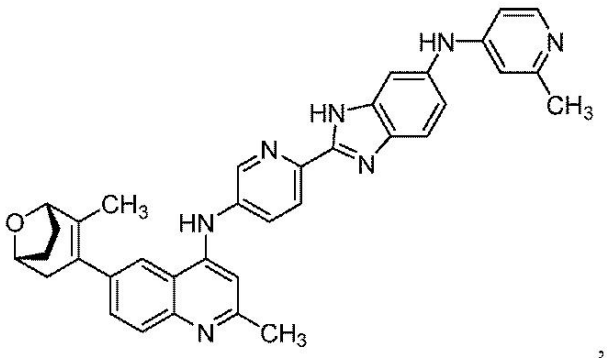

,

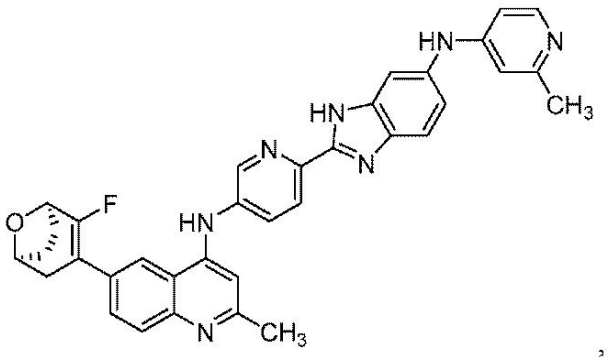

,

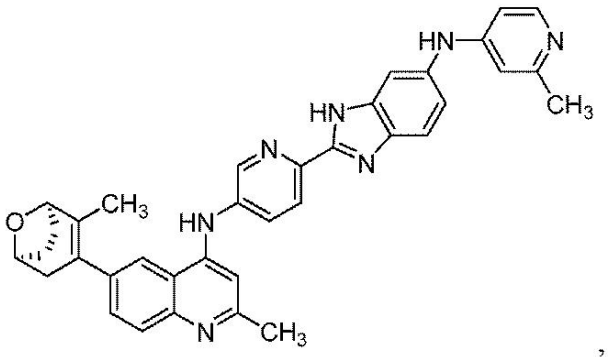

,

【化７４５】

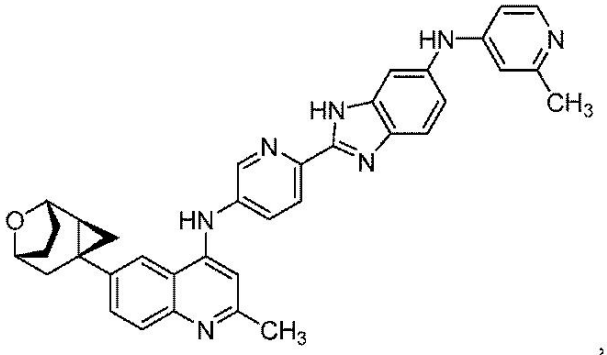

,

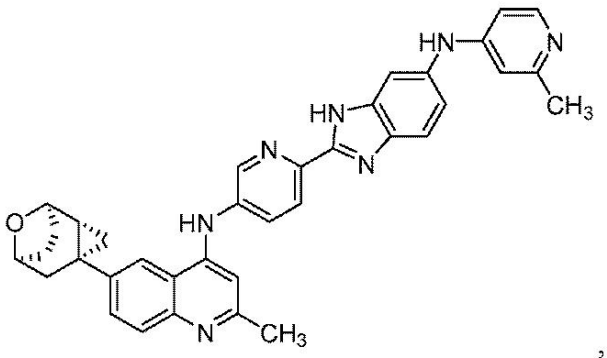

,

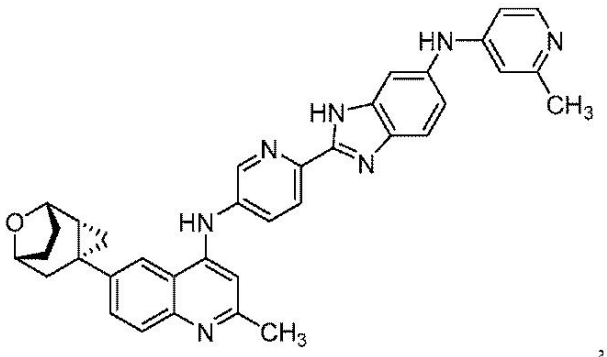

,

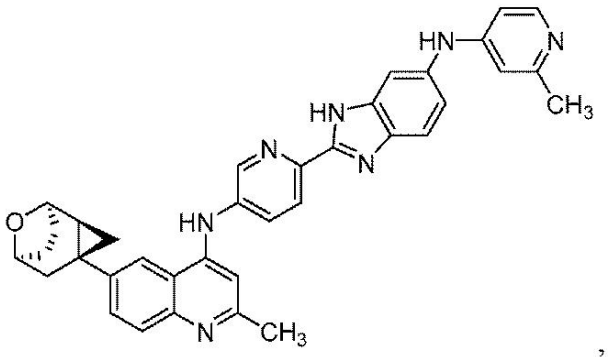

,

【化７４６】

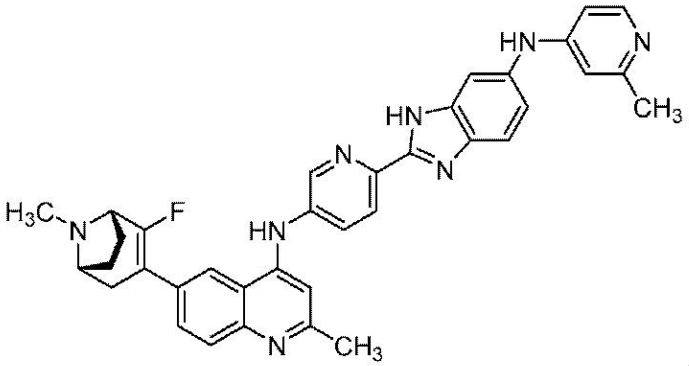

,

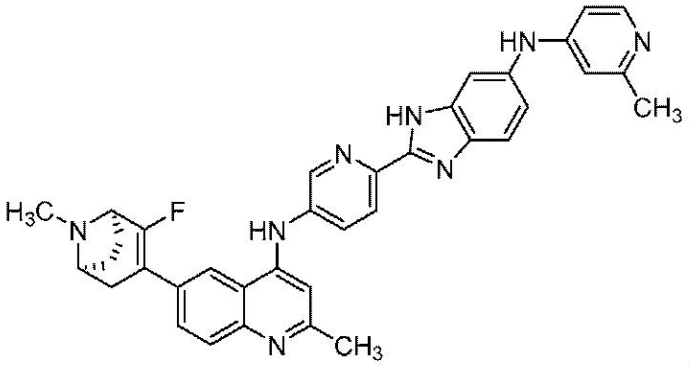

,

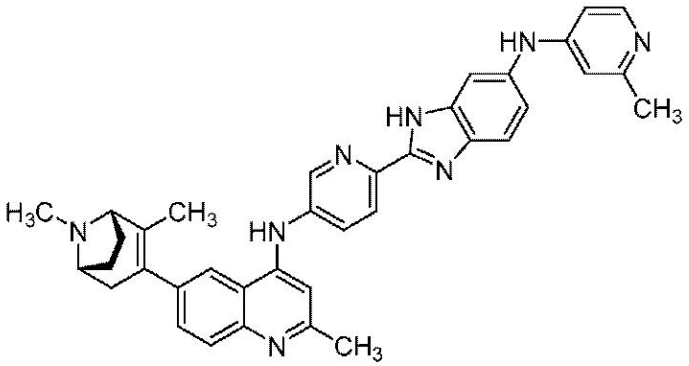

,


,

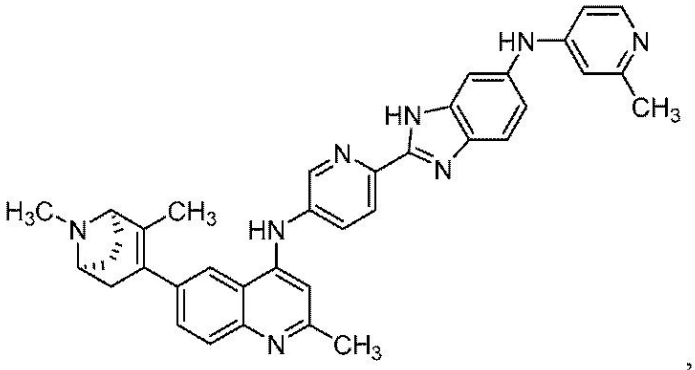
【化７４７】


,

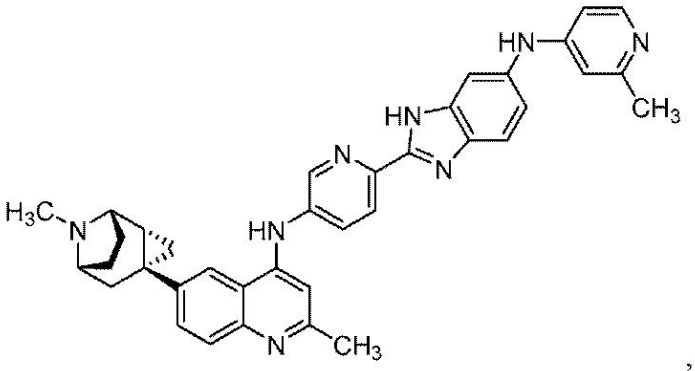

,


,

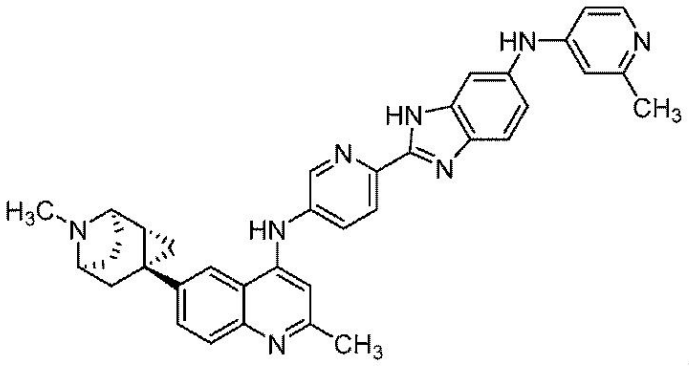
【化７４８】


HN
N
CH3
HN
N
N
H3C
N
CH3
HN
N
CH3

,

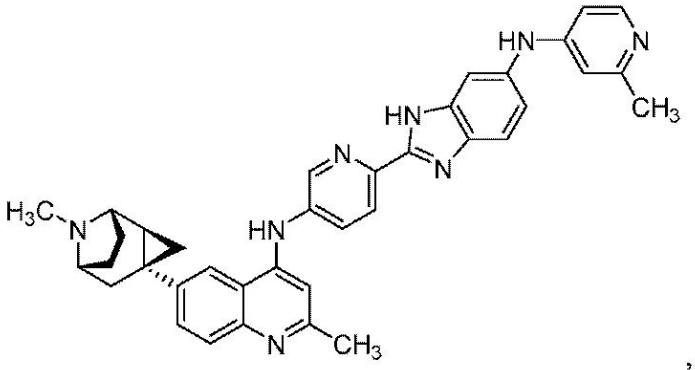

HN
N
CH3
HN
N
N
H3C
N
HN
N
CH3

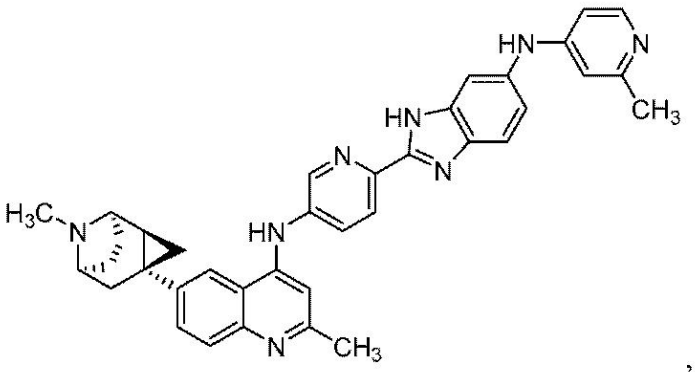
,

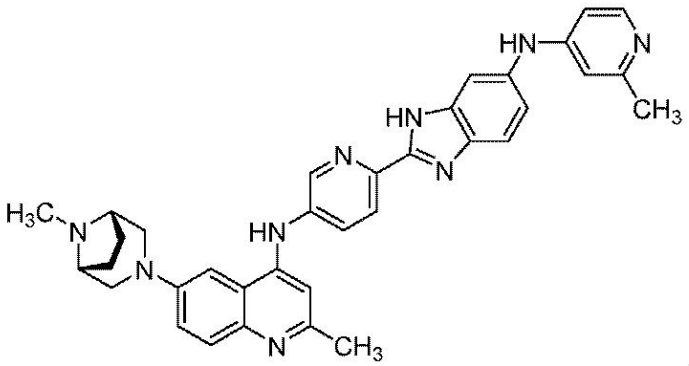

HN
N
CH3
HN
N
N
H3C
N
HN
N
CH3

,

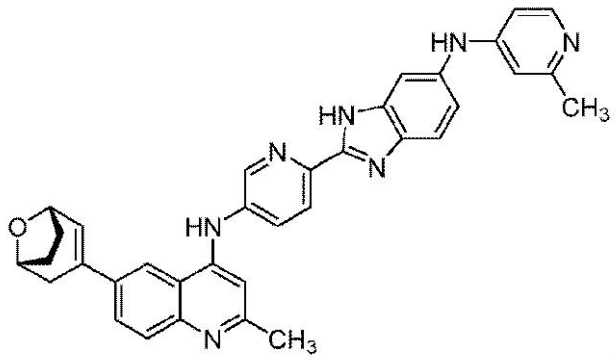
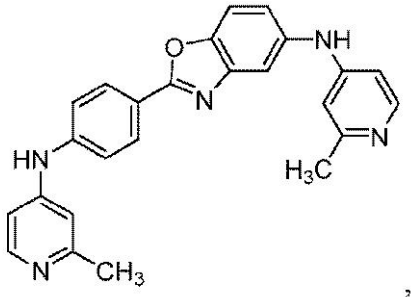
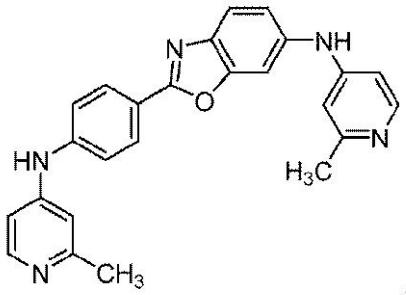
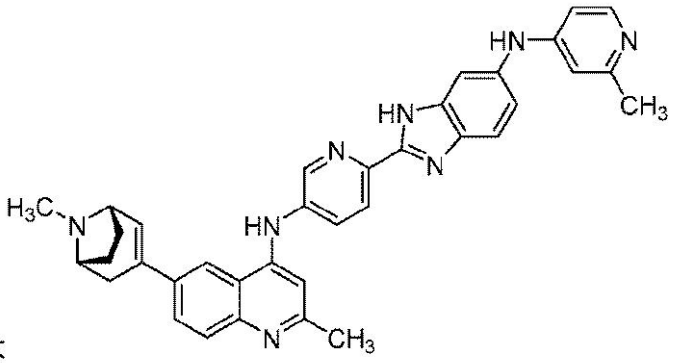
【化７４９】


,


,


,

【化７５０】

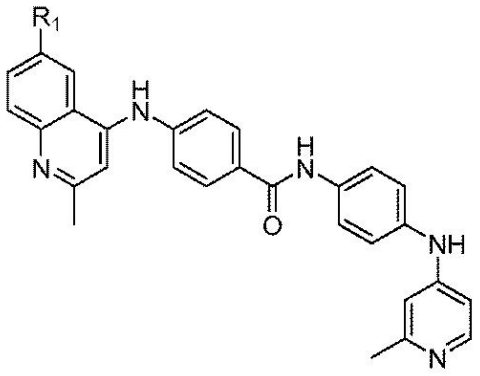





である。

【０３４７】

一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化７５１】



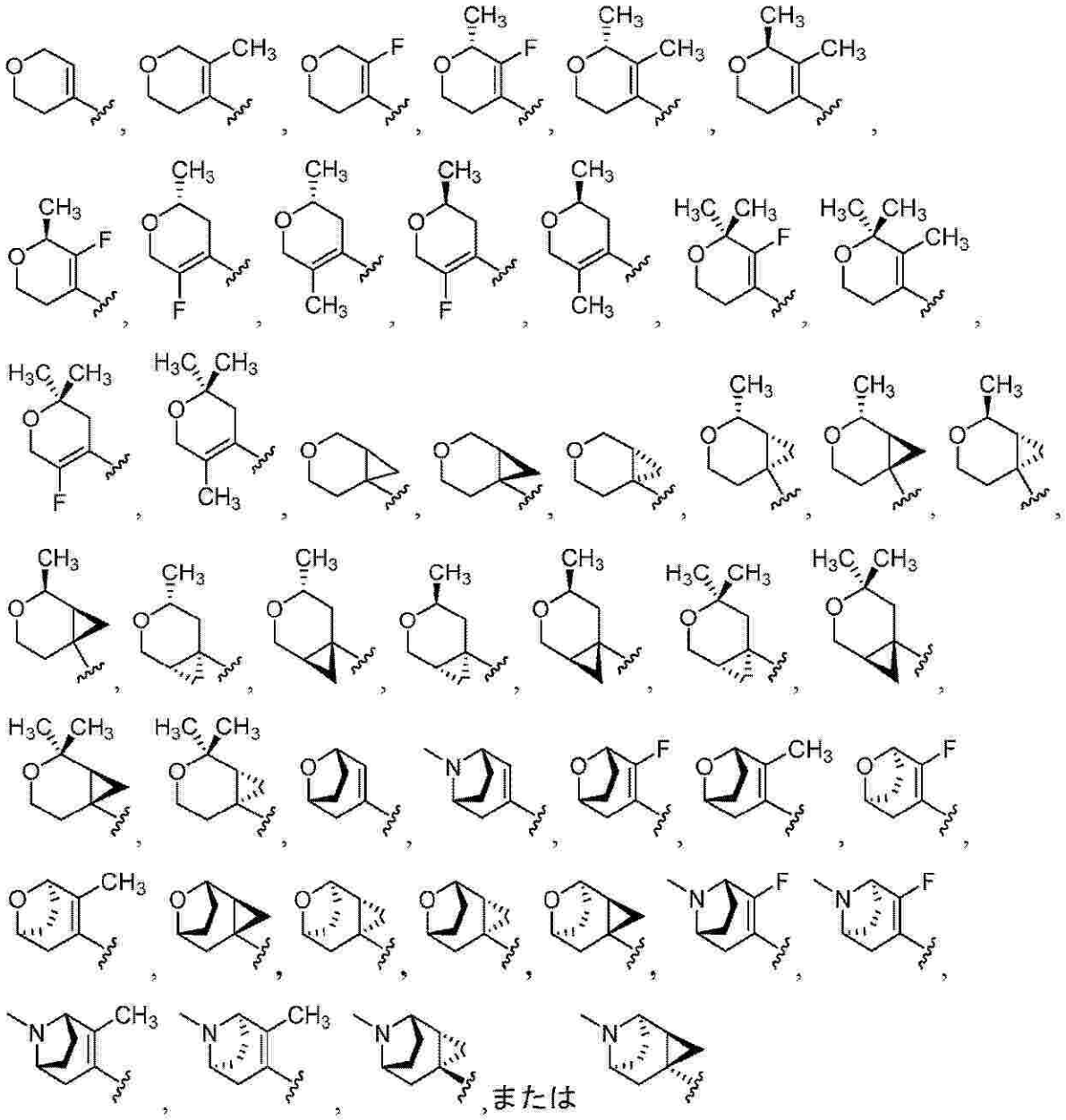
であり、R_1は－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$であり、

【化７５２】



は、

【化７５３】

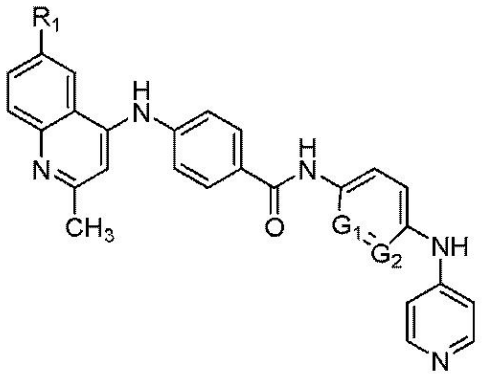


である。

【０３４８】

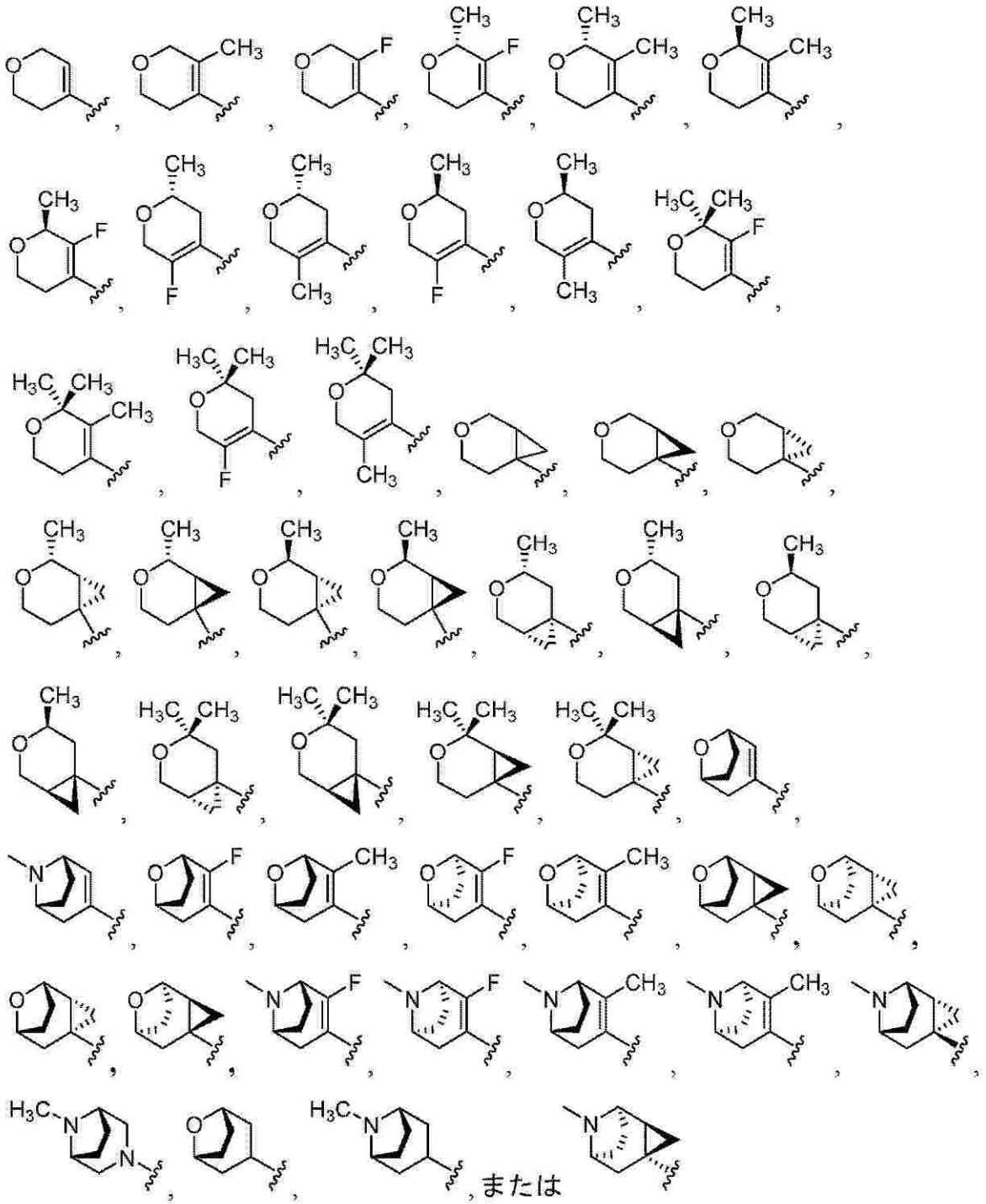
一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化７５４】



であり、R_1は－ＣＮ、－Ｆ、

【化７５５】

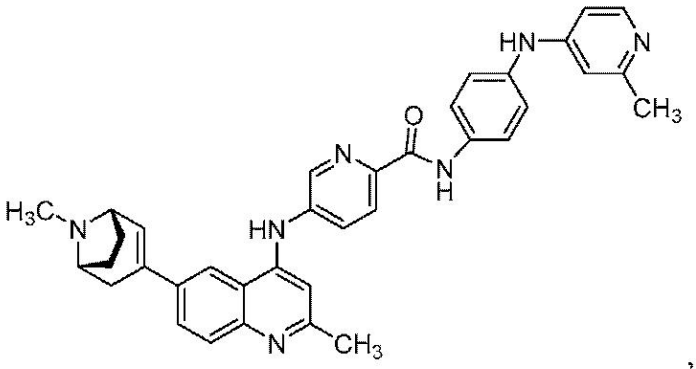


であり、G_1およびG_2は－Ｎ－および－ＣＨ－であるかまたは－ＣＨ－および－Ｎ－である。

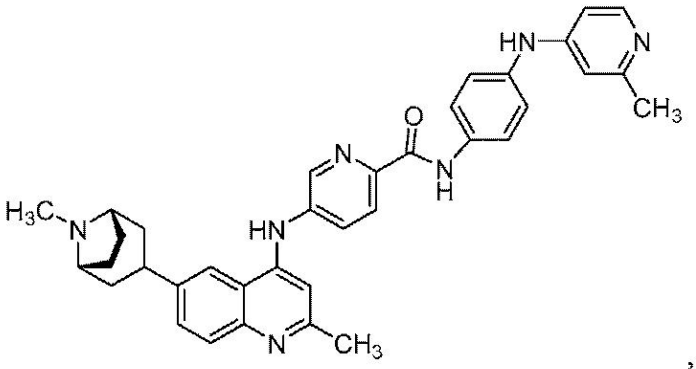
【０３４９】

一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

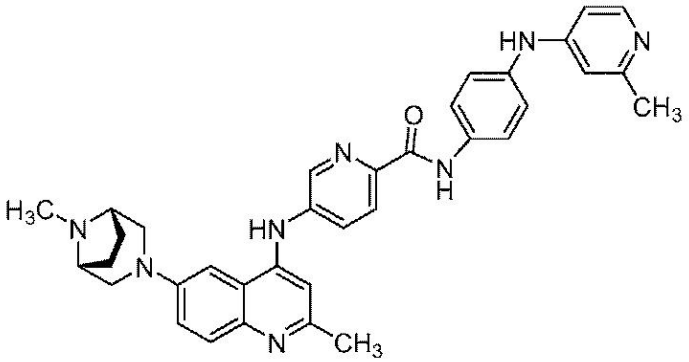
【化７５６】



,



,または

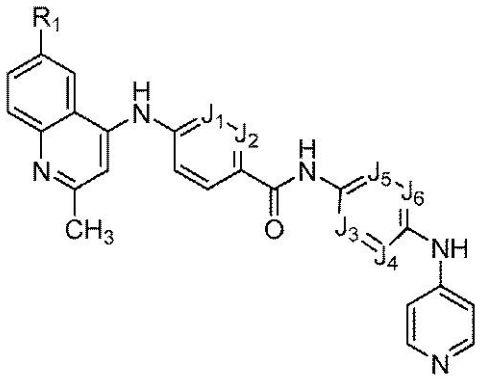


である。

【０３５０】

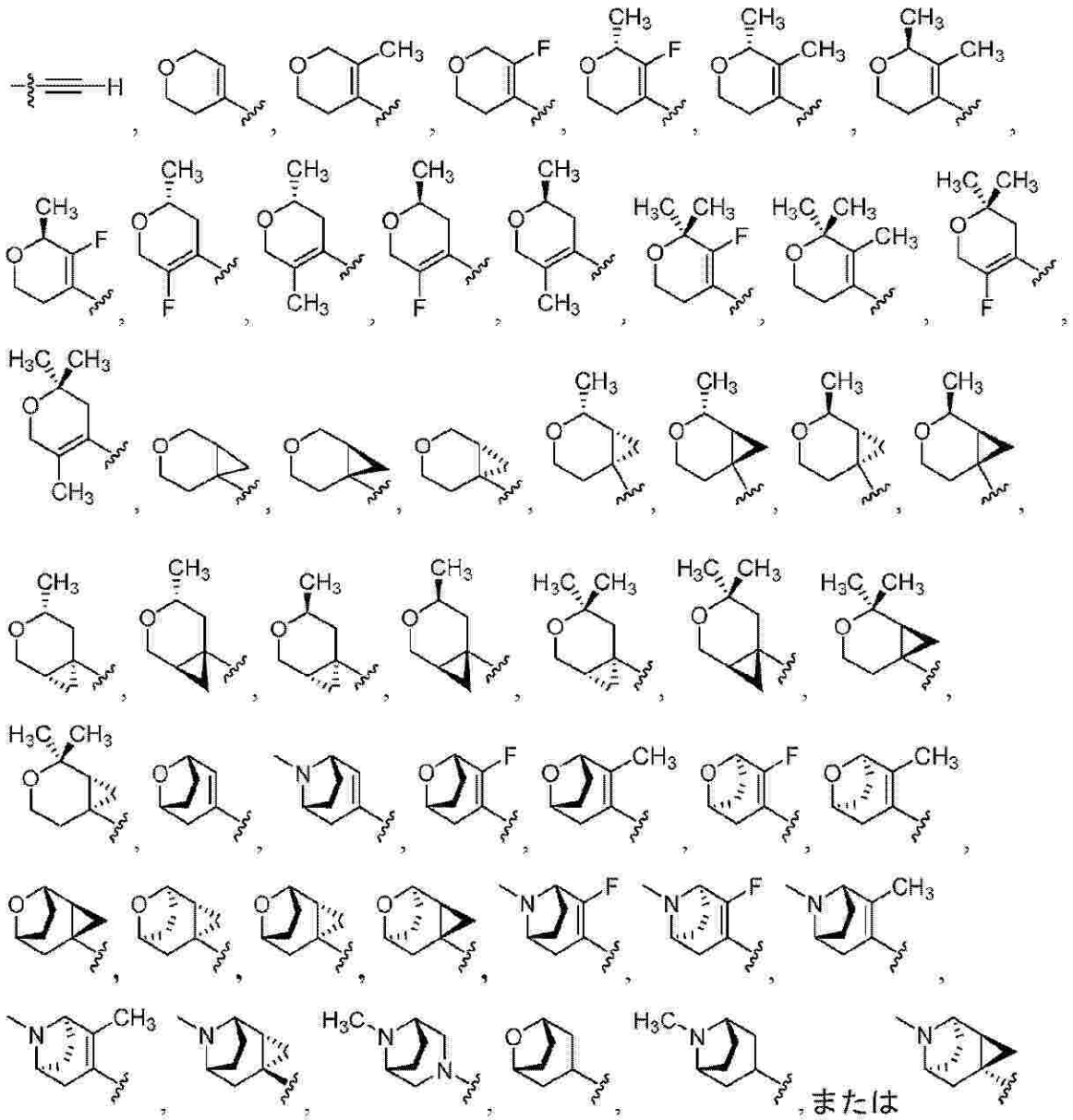
一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化７５７】



であり、Ｒ１は、－ＣＯＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２ＣＨ３、

【化７５８】

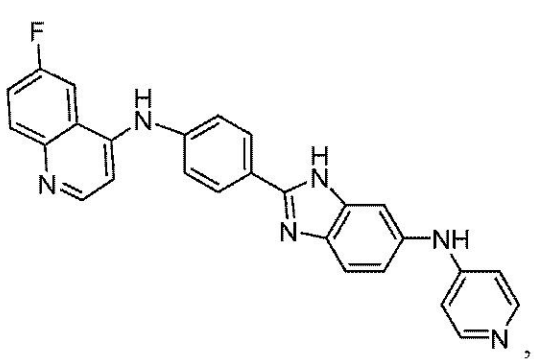


であり、J_1、J_2、J_3、J_4、J_5およびJ_6のそれぞれは、独立して、－Ｎ－または－ＣＦである。

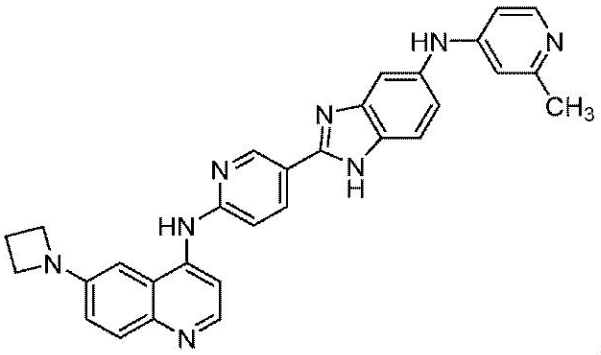
【０３５１】

一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

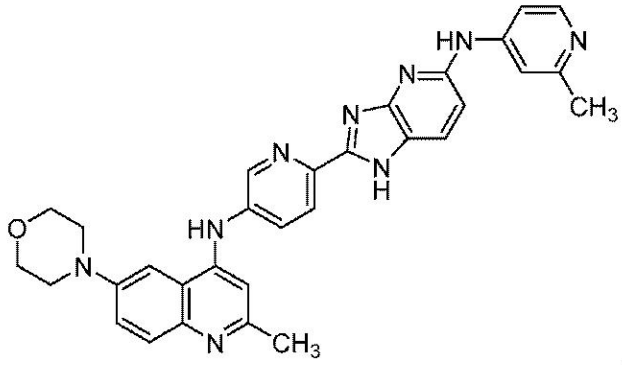
【化７５９】



,

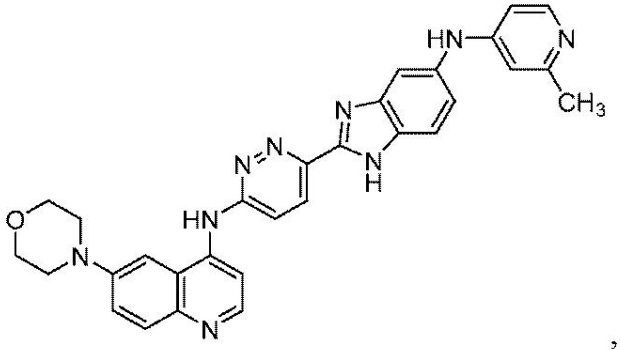


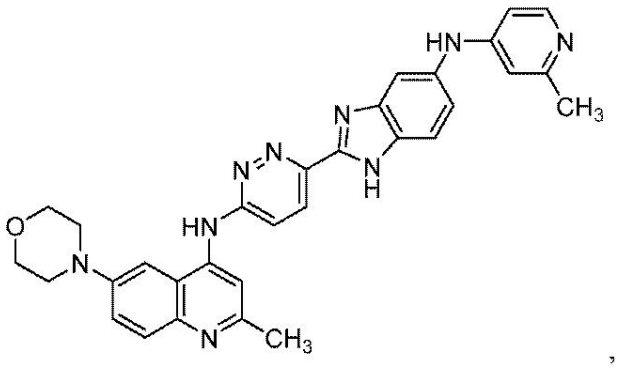
,

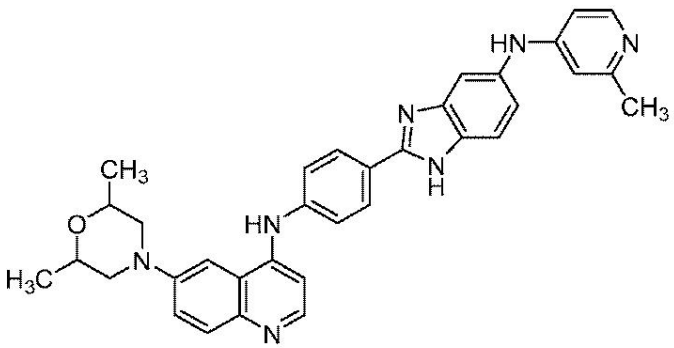


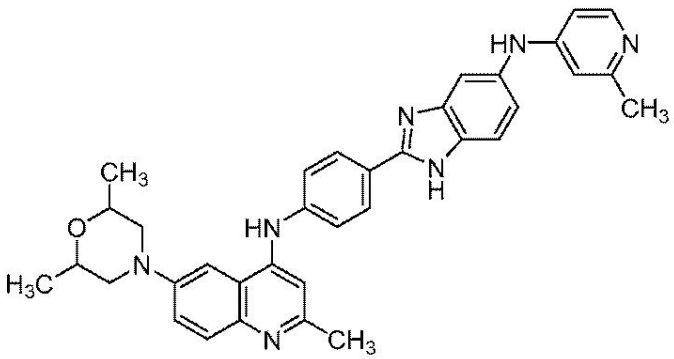
,

【化７６０】

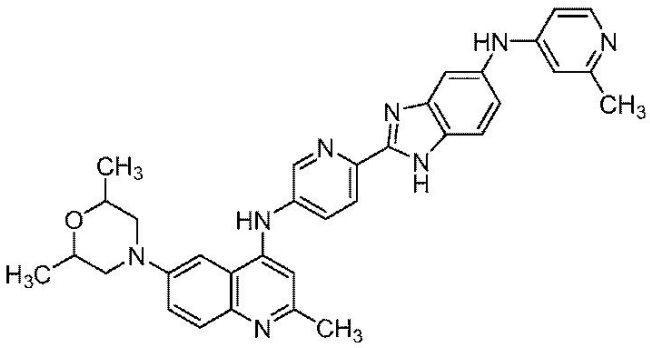

,

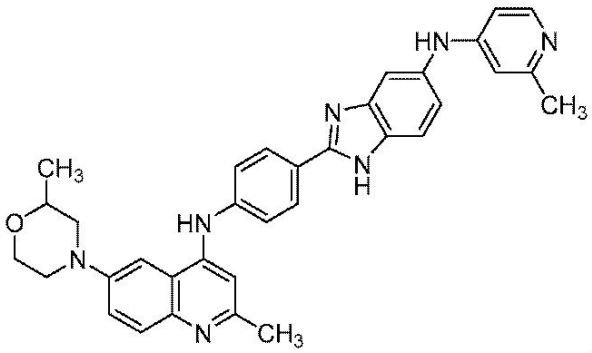

,

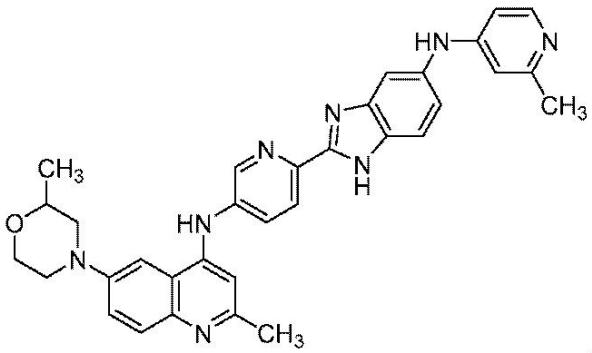

,

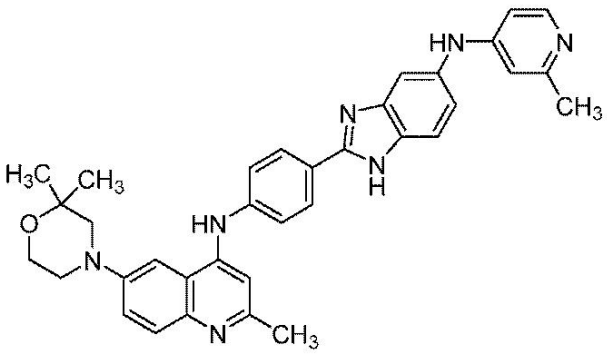

,

【化７６１】

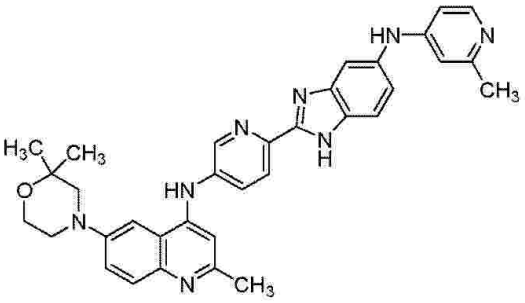
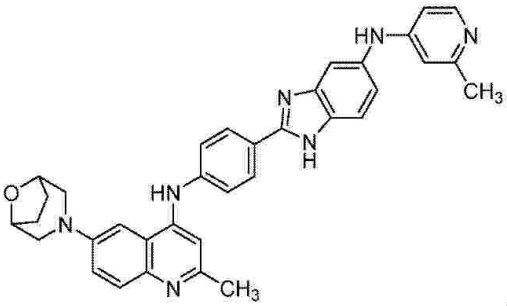
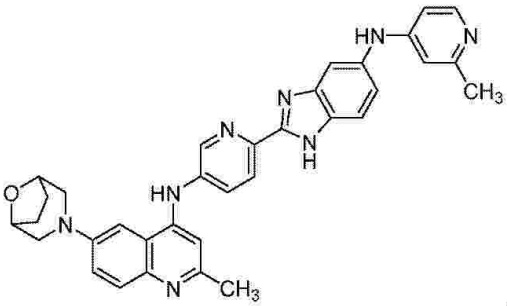
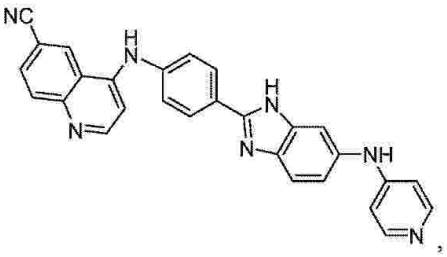
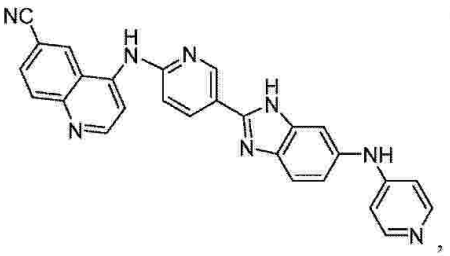
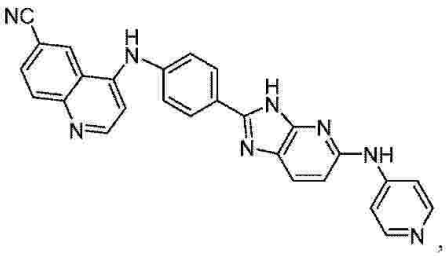
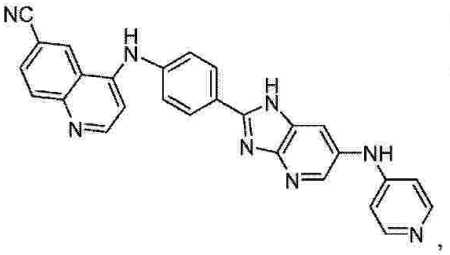
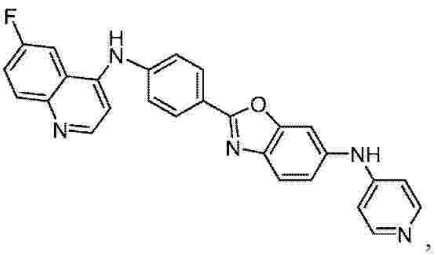

,


,

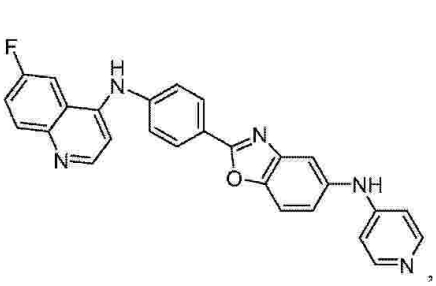
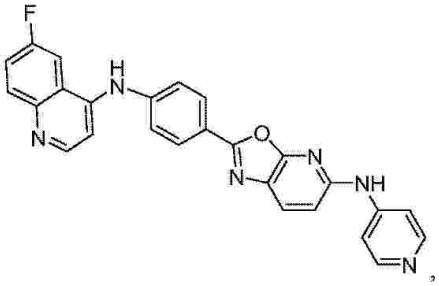
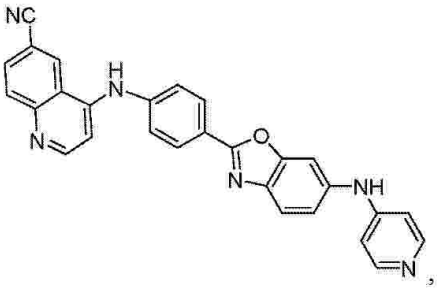
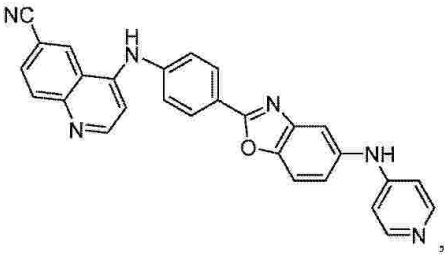
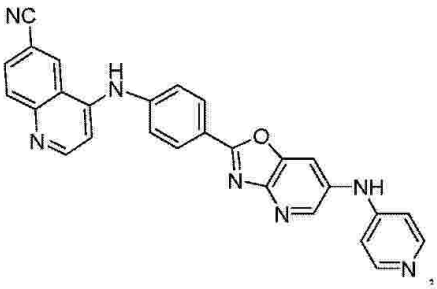
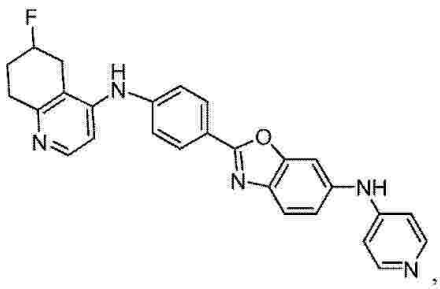
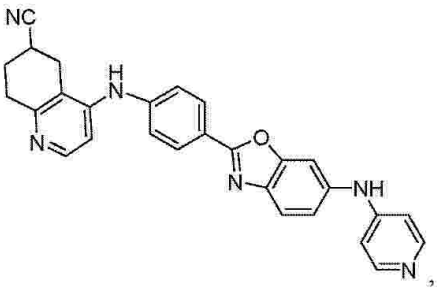
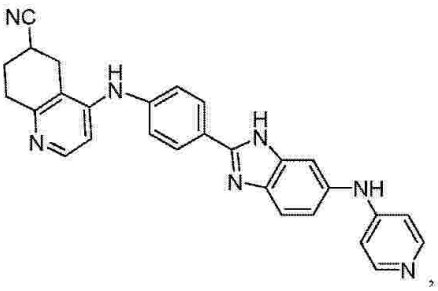
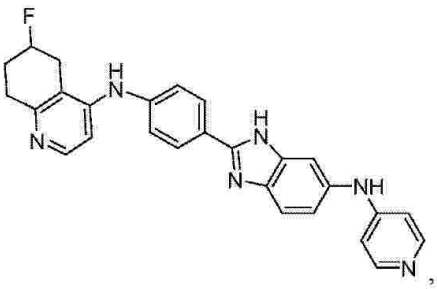
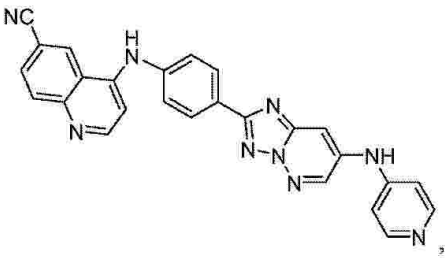

,


,

【化７６２】


,

,

,

,

,

,

,

,

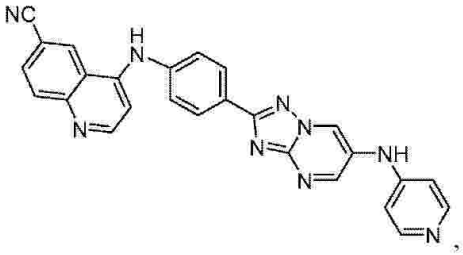
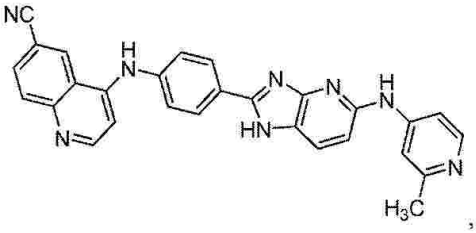
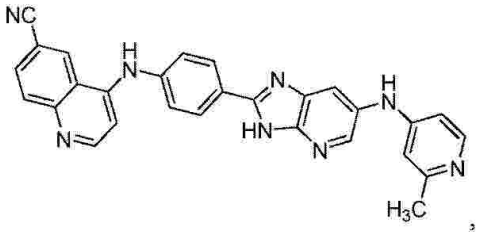
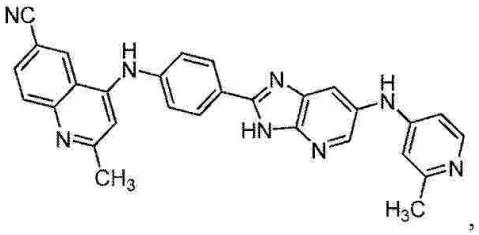
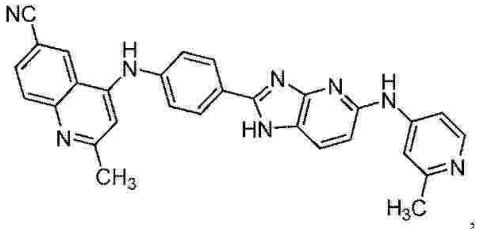
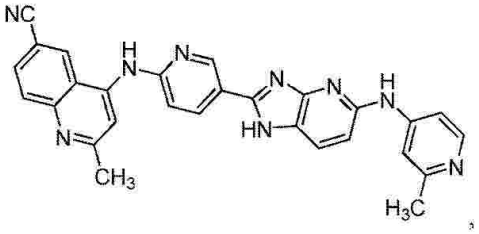
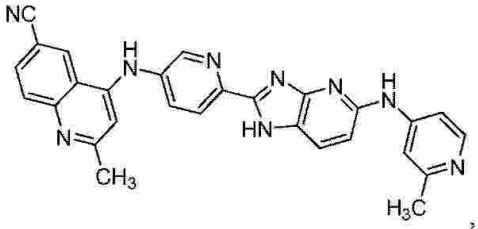
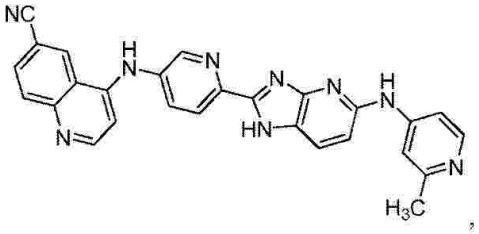
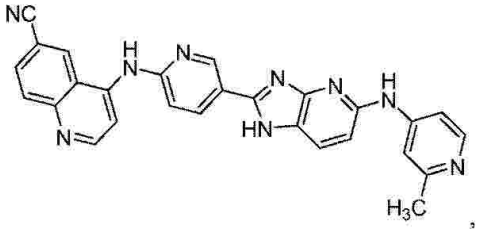
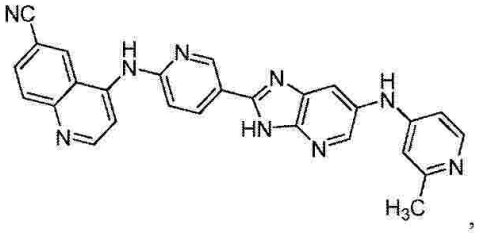
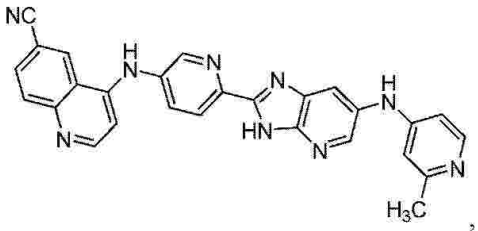
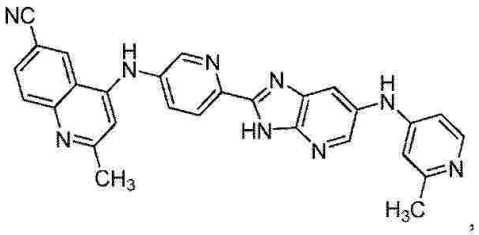
【化７６３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

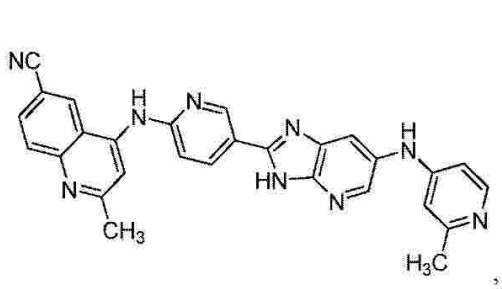
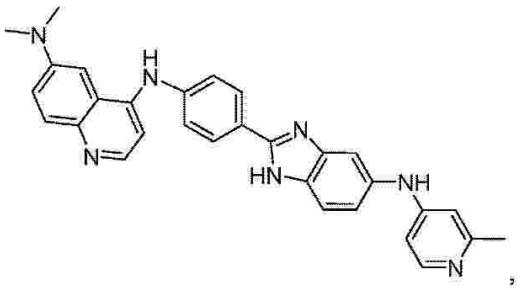
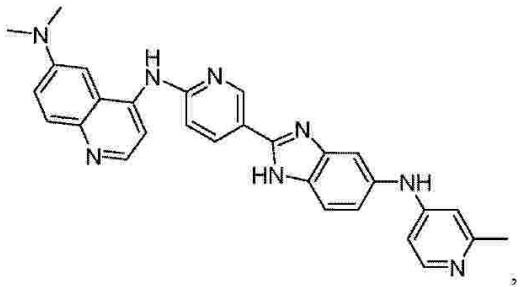
【化７６４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

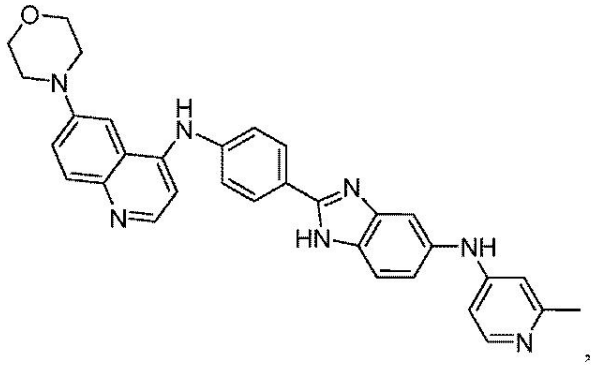
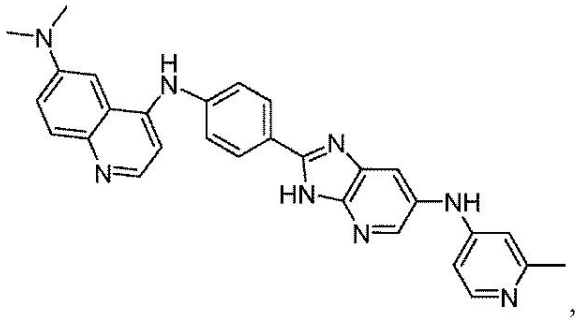
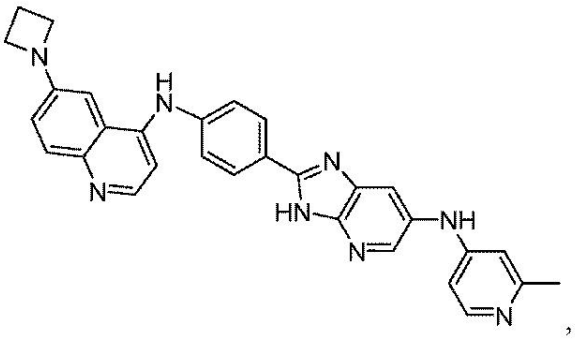
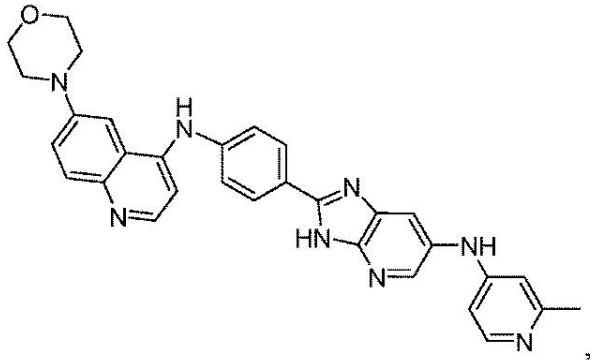
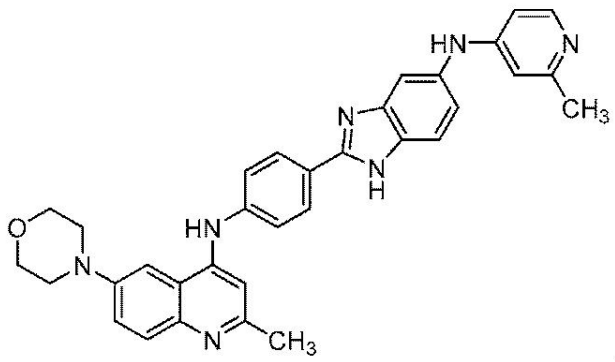
,

,

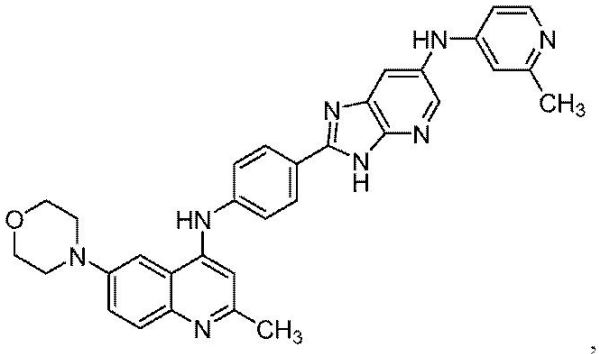
【化７６５】

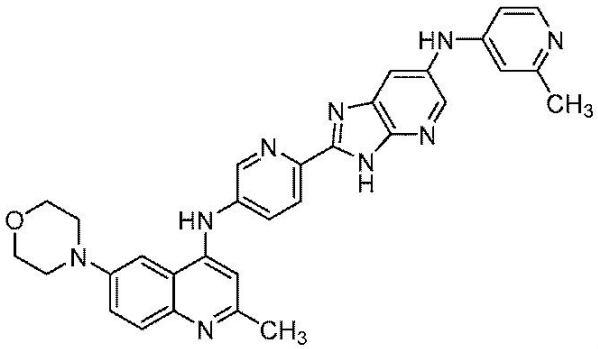

,

,

,

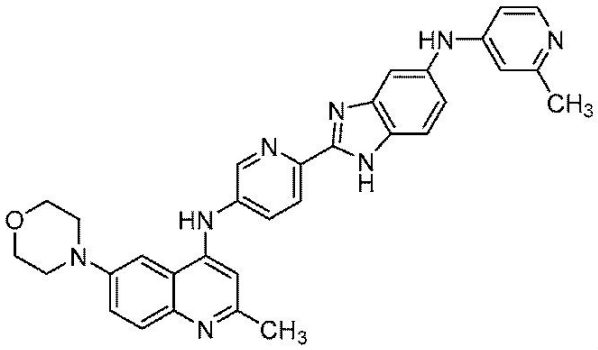
【化７６６】

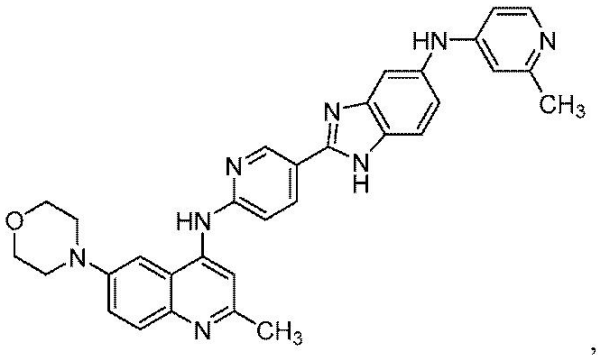

,

,

,

,

,

【化７６７】

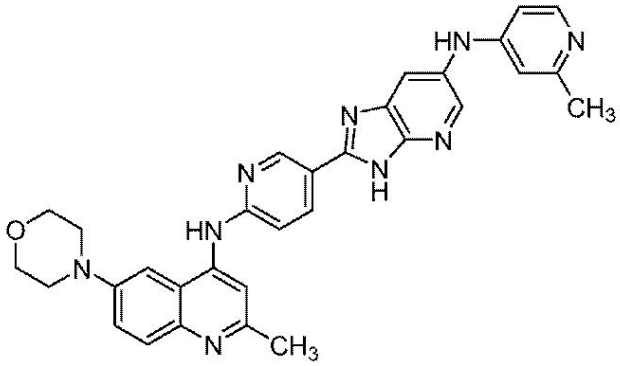

,

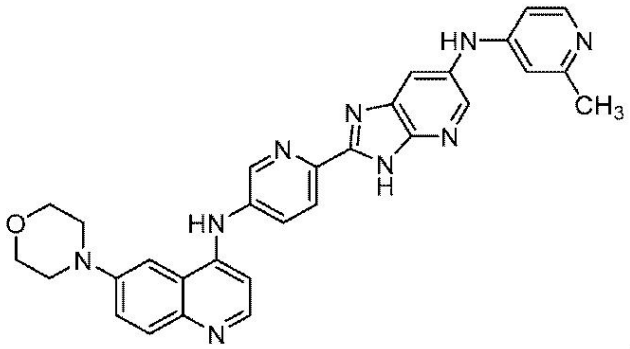

,

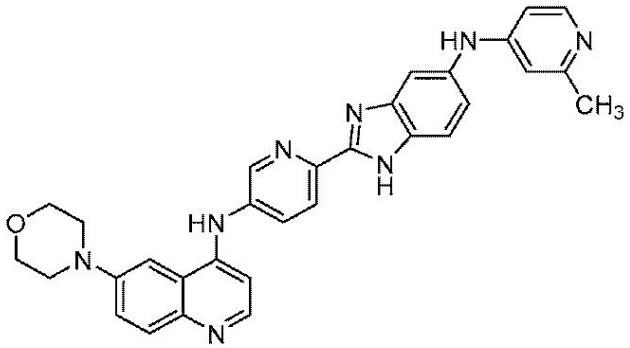

,

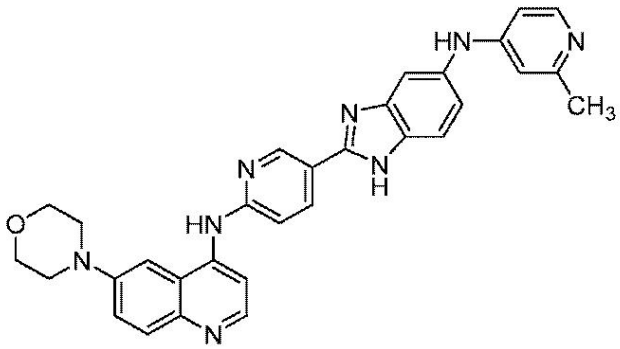

,

【化７６８】

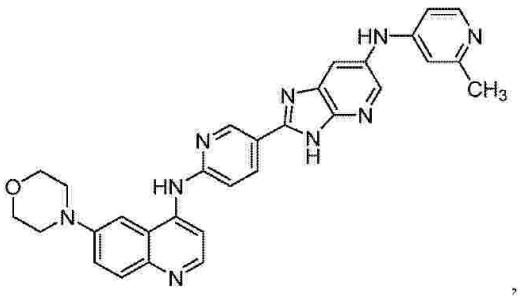
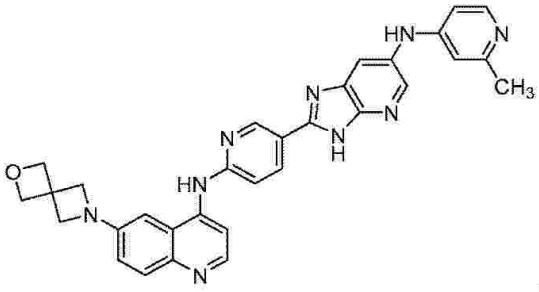
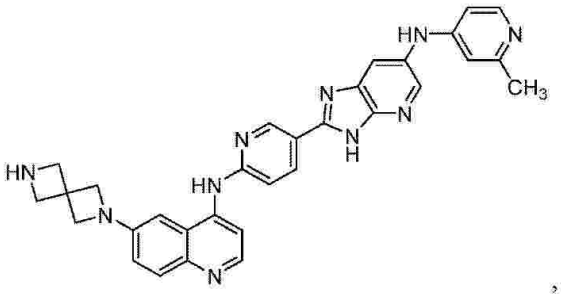
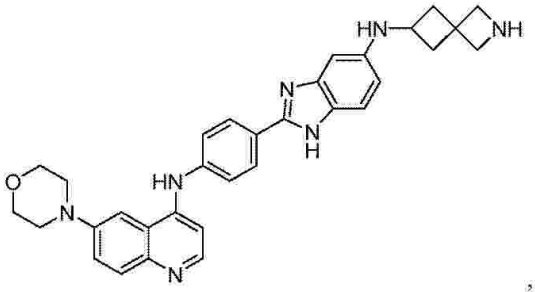
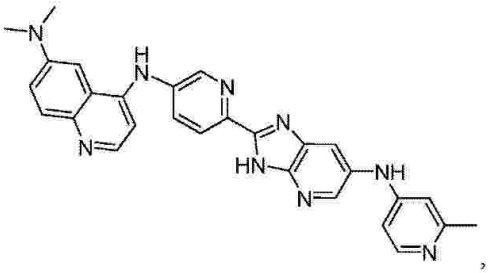
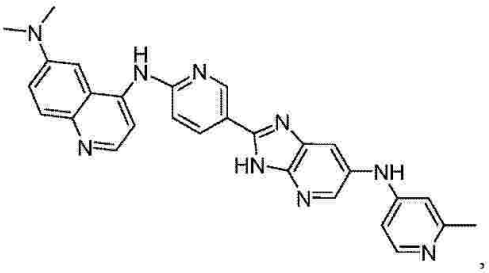

,


,

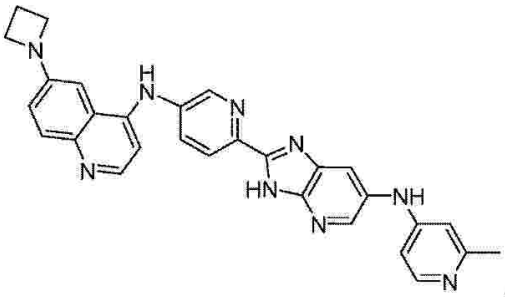
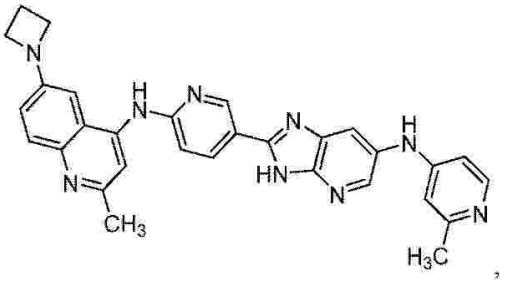
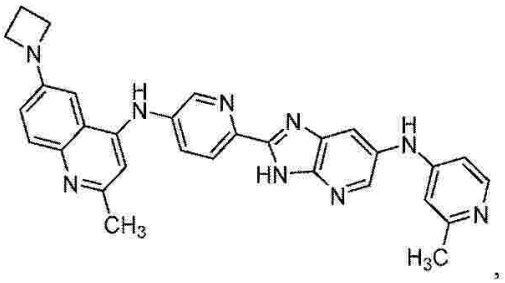
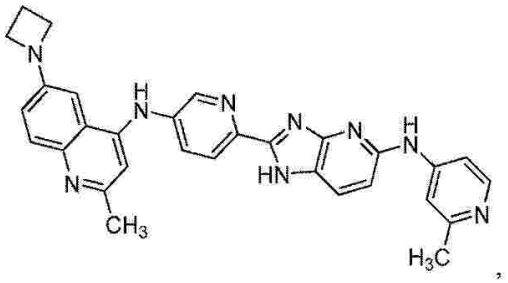
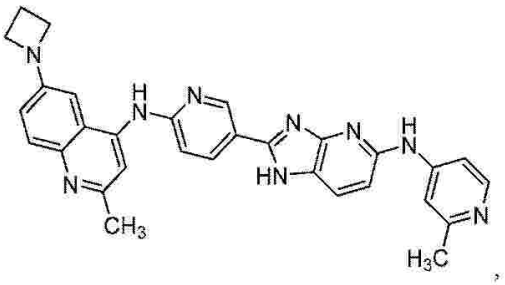
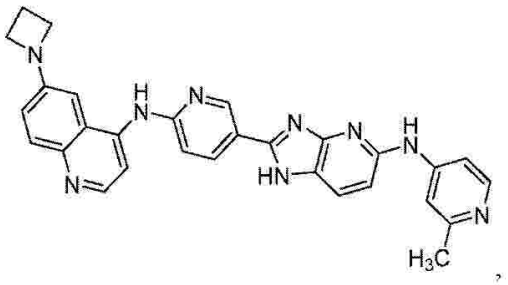
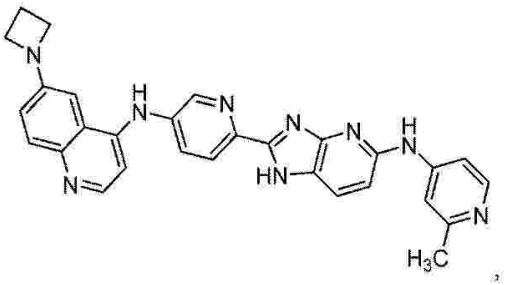
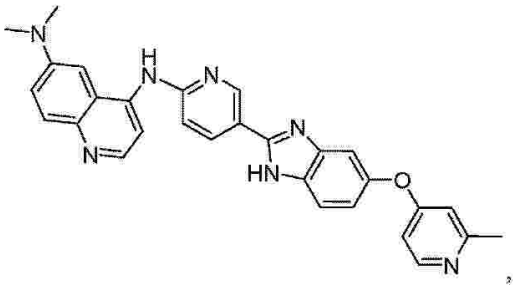
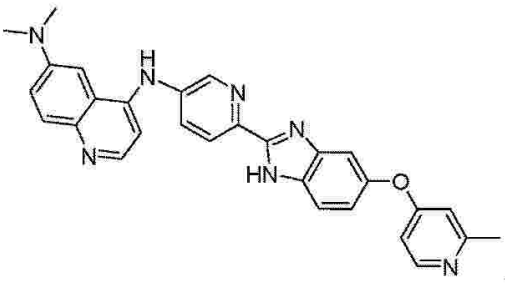
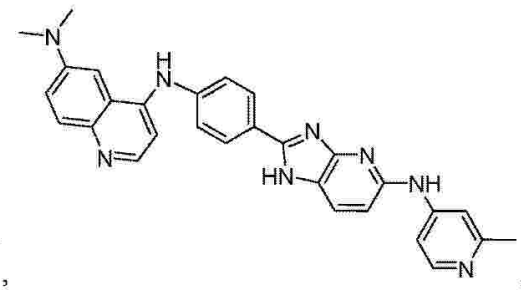

,


,

【化７６９】


,

,

,

,

,

,

【化７７０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

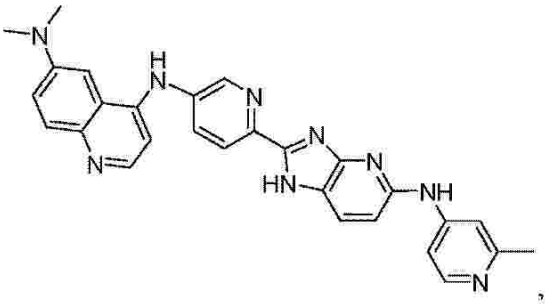
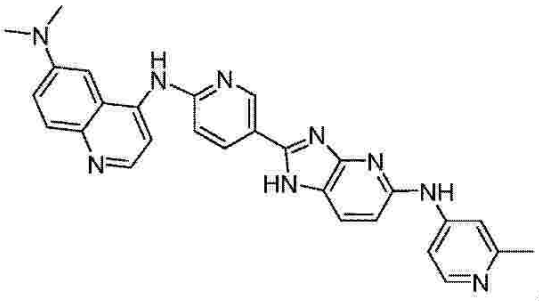
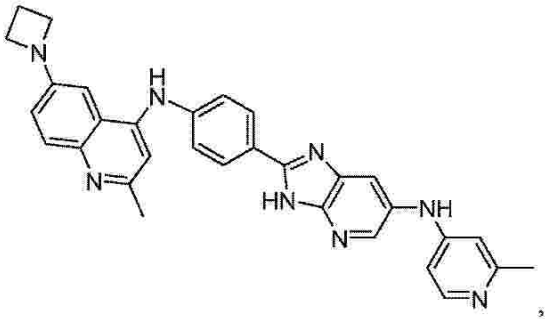
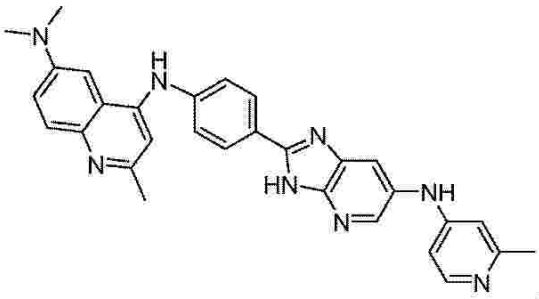
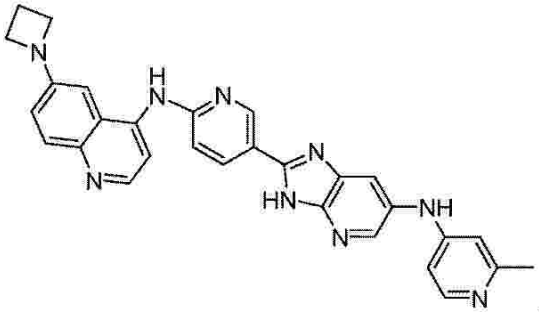
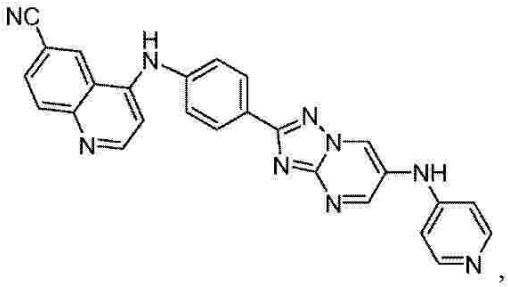
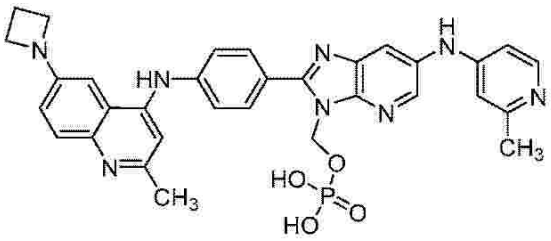
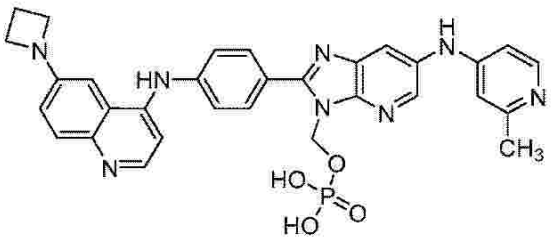
,

,

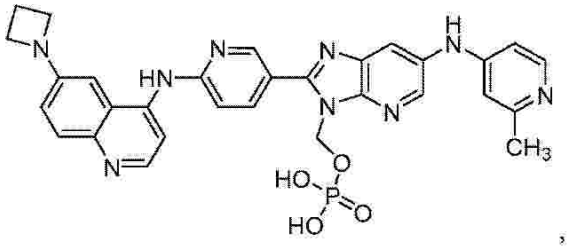
,

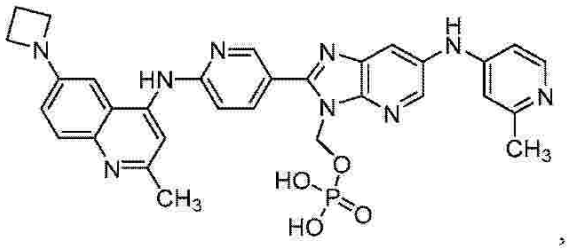
,

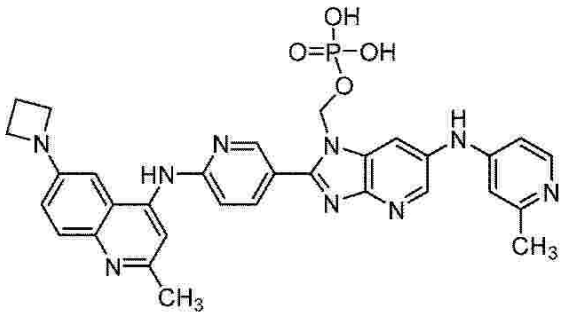
【化７７１】

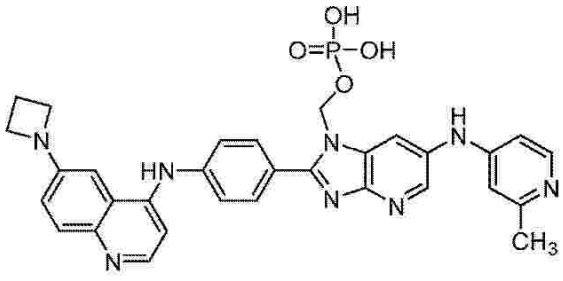

,

,

,

,

,

,

,

,

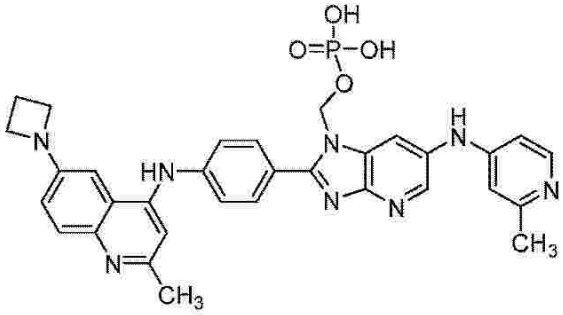
【化７７２】


,

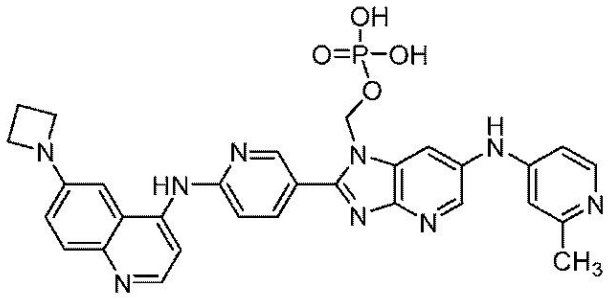

,


,


,

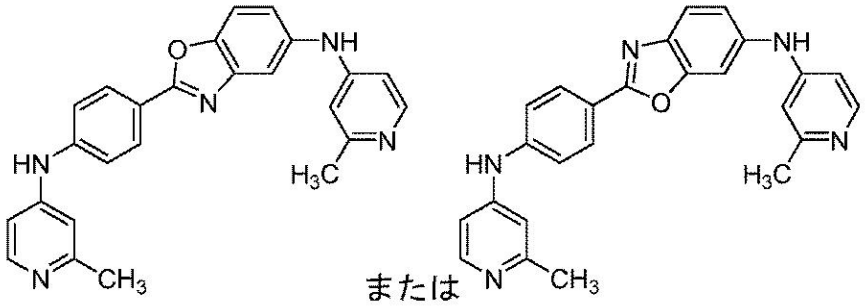

,または

【化７７３】



である。一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化７７４】

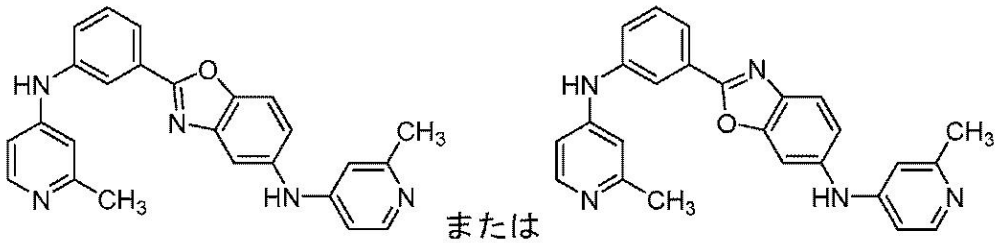


である。

【０３５２】

一部の実施形態では、式IIｂの化合物は、

【化７７５】

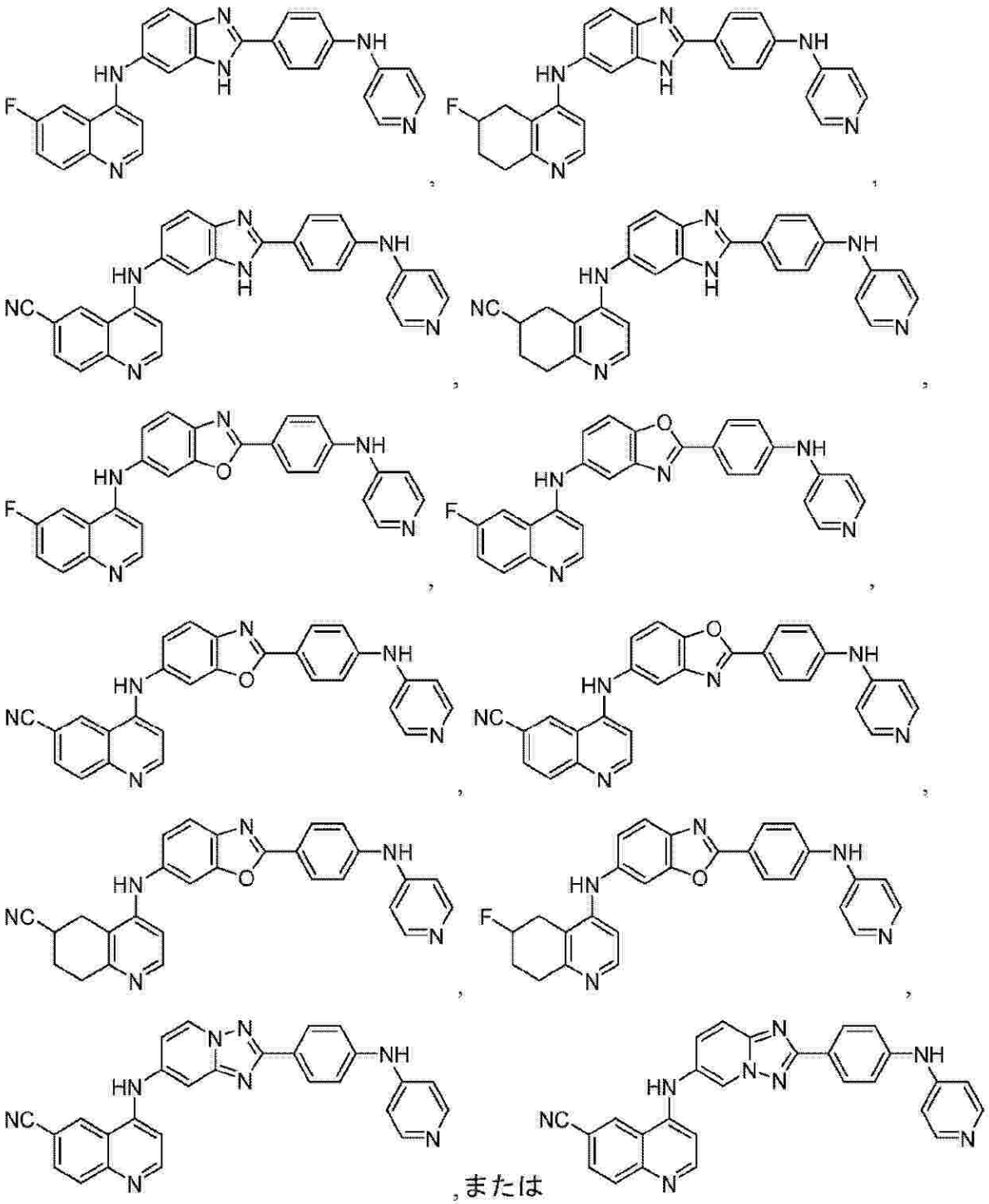


である。

【０３５３】

一部の実施形態では、式Ｉｃの化合物は、

【化７７６】



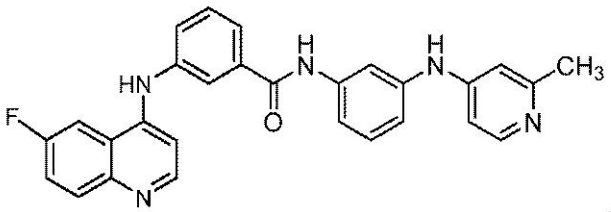
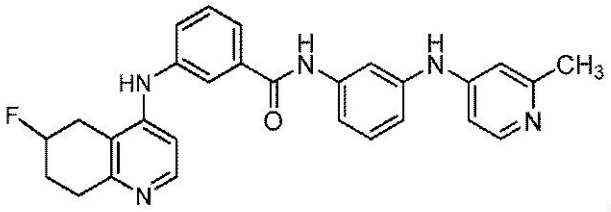
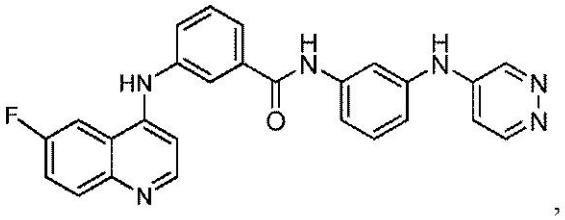
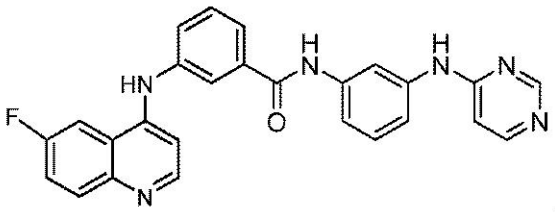
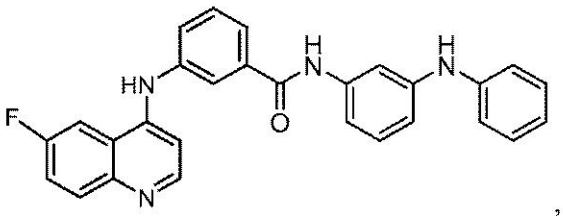
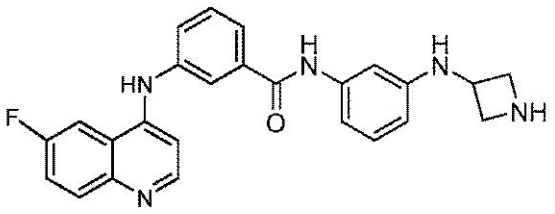
,または

である。

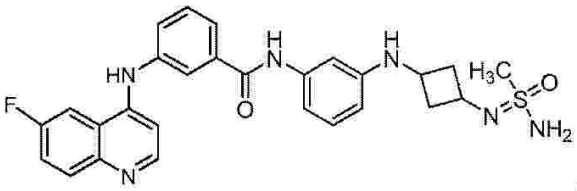
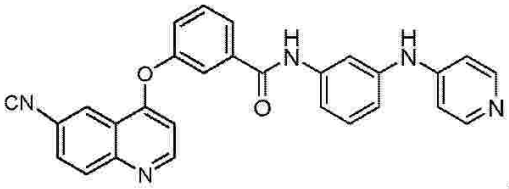
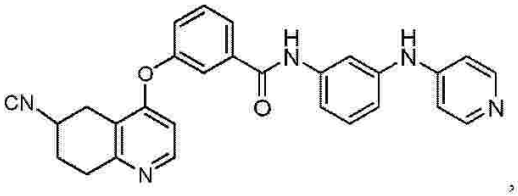
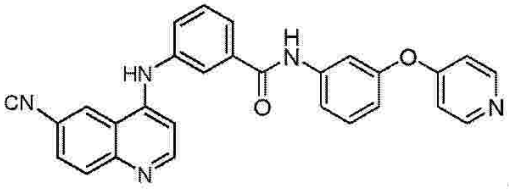
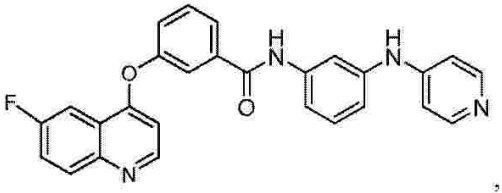
【０３５４】

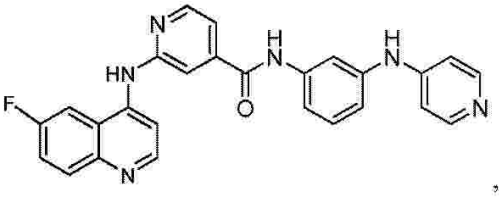
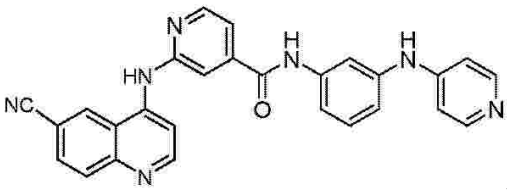
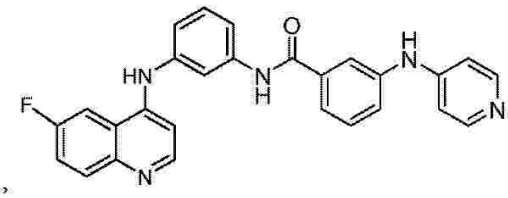
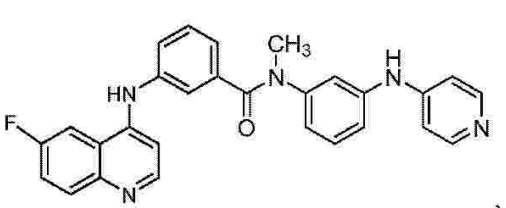
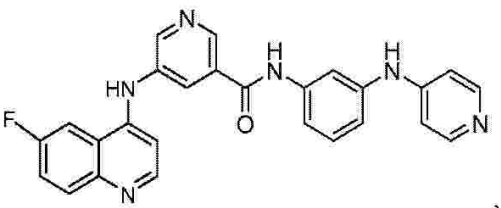
一部の実施形態では、式IIaの化合物は、

【化７７７】

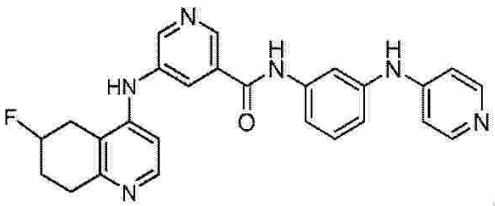
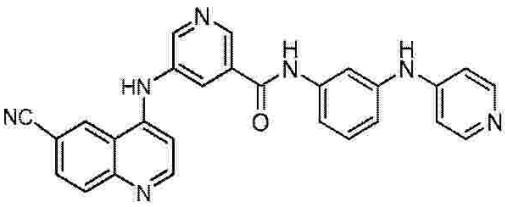

,

,

,

,

,

,

【化７７８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

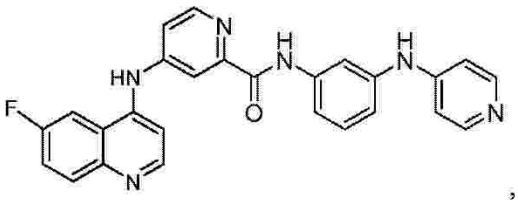
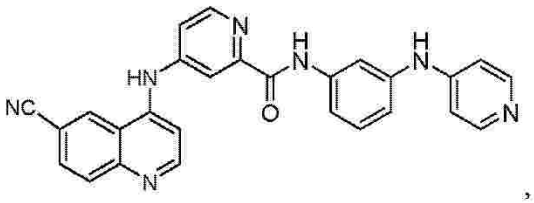
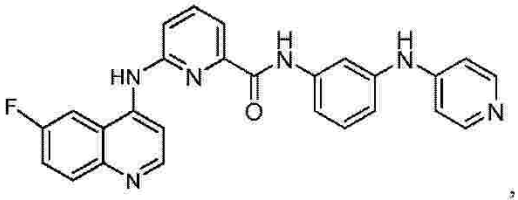
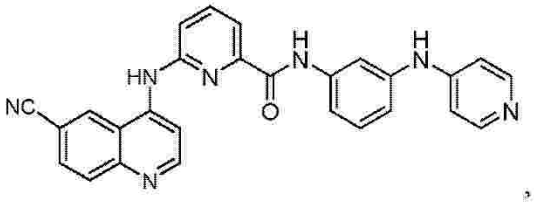
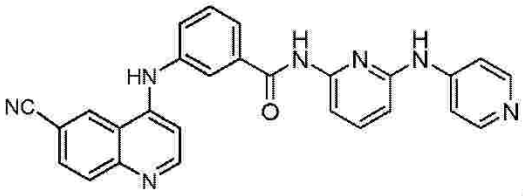
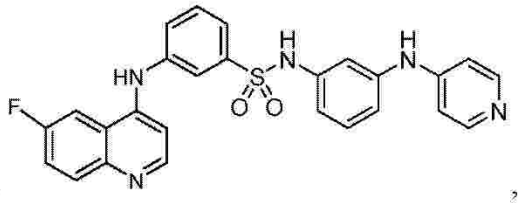
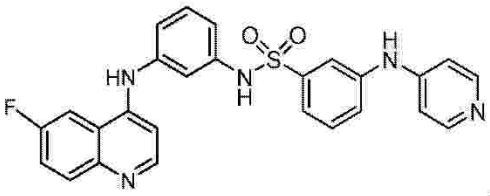
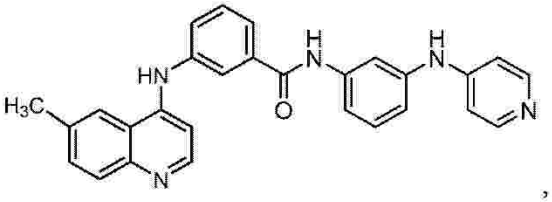
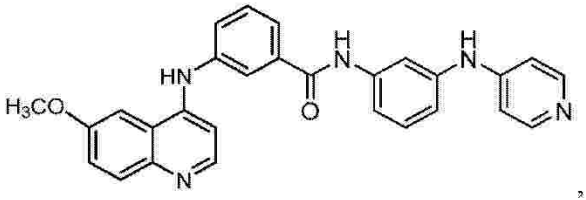
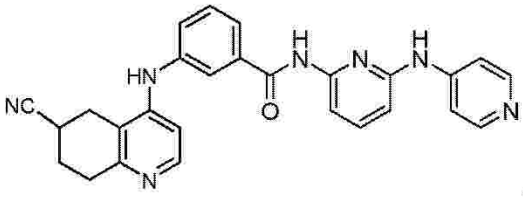
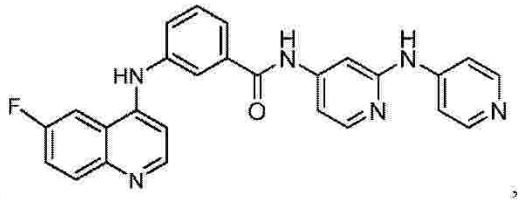
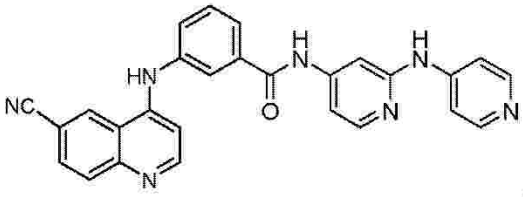
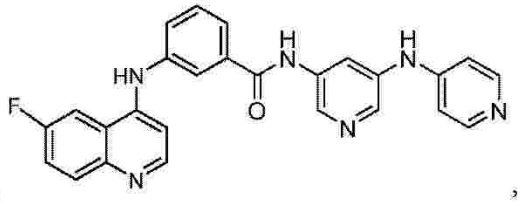
,

,

,

,

,

,

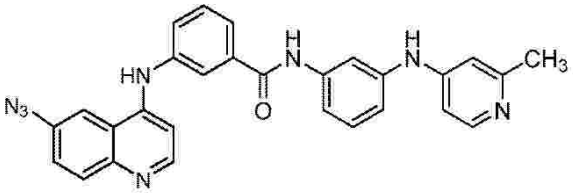
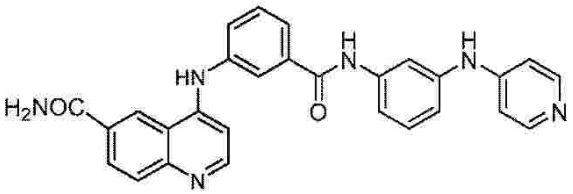
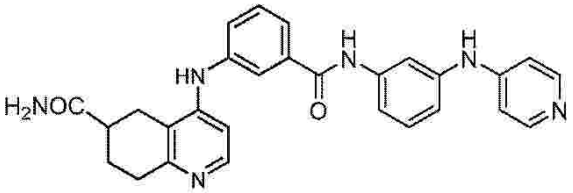
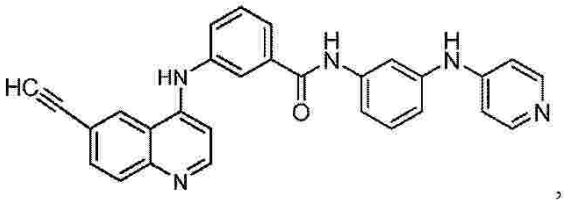
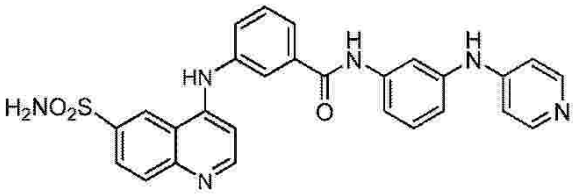
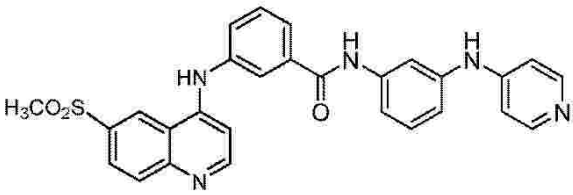
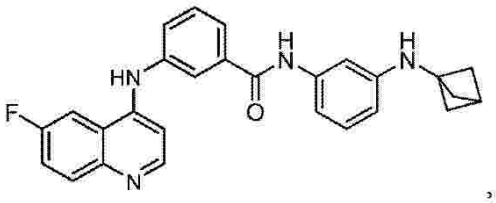
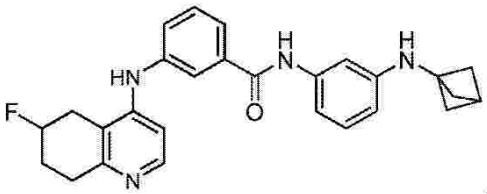
【化７７９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

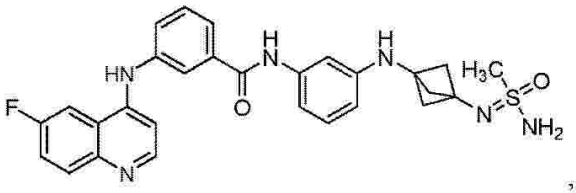
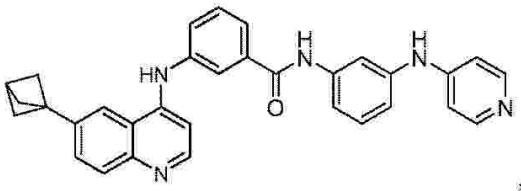
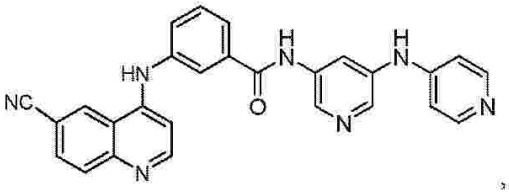
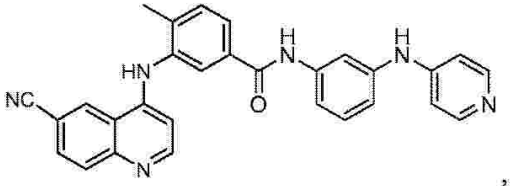
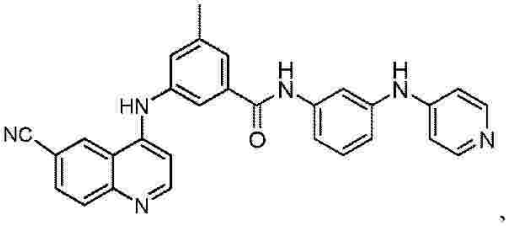
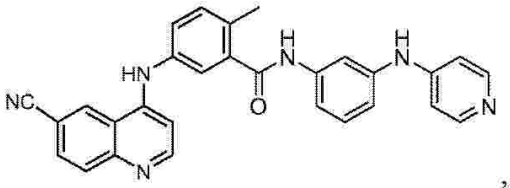
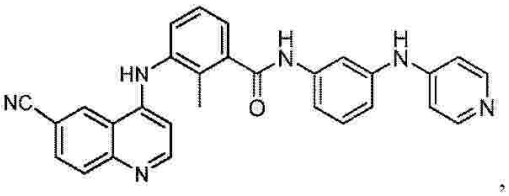
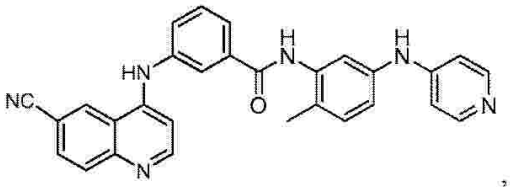
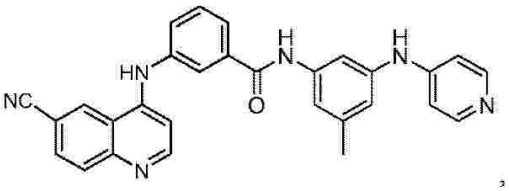
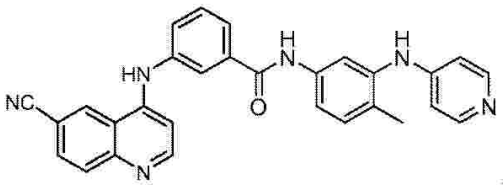
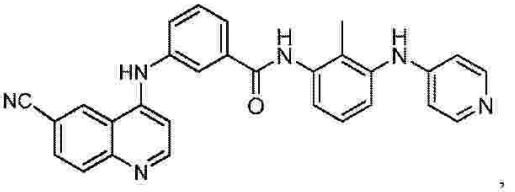
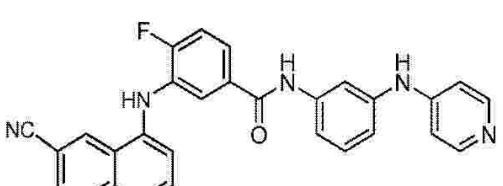
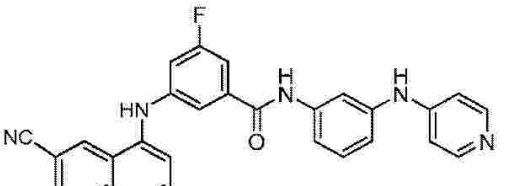
,

,

【化７８０】


,

,

,

,

,

,

,

,

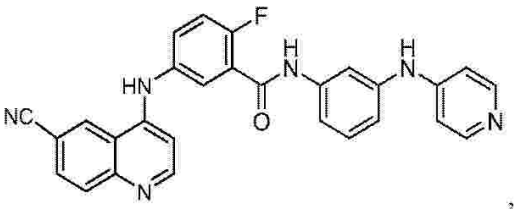
【化７８１】

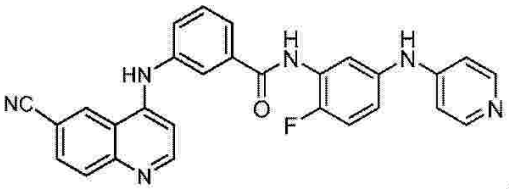
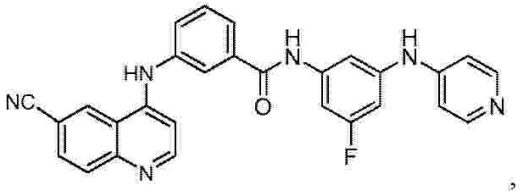
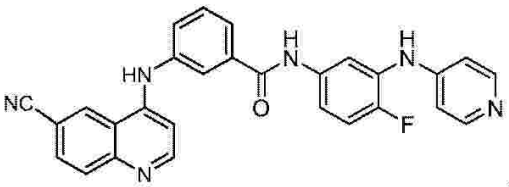
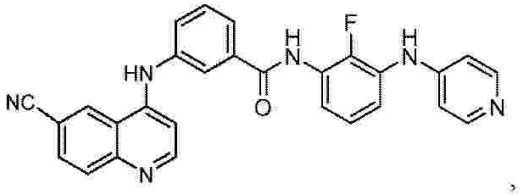
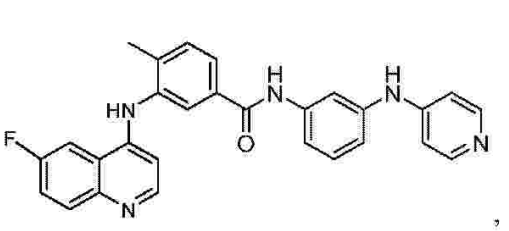
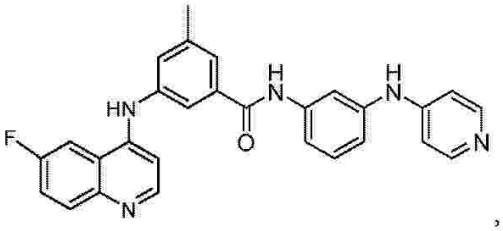
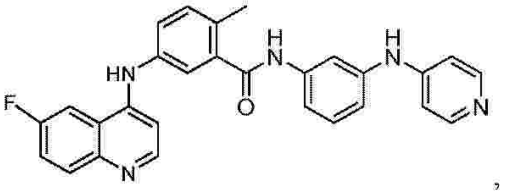
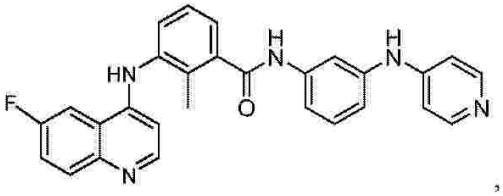
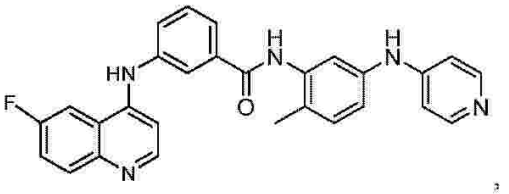
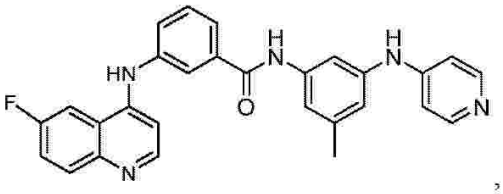
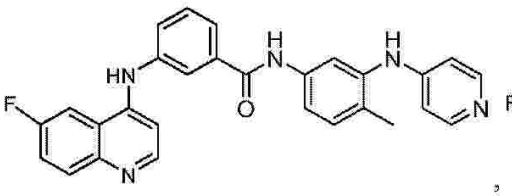
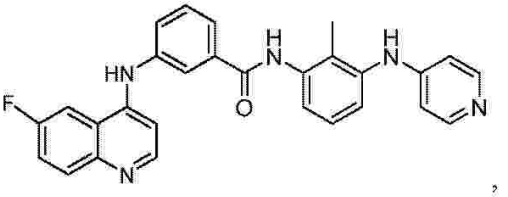

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化７８２】

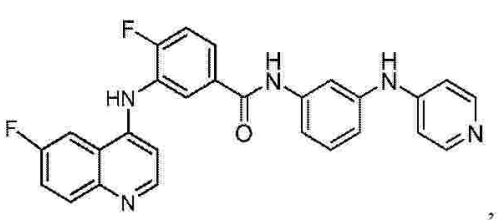
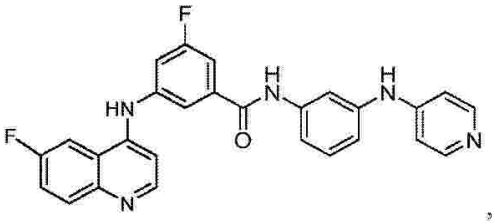
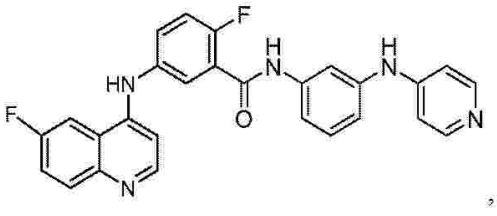

,

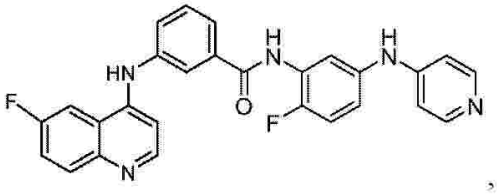
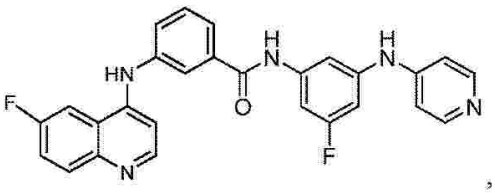
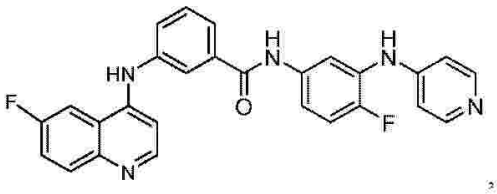
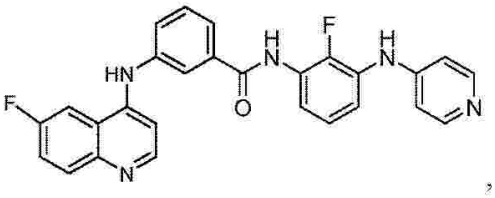
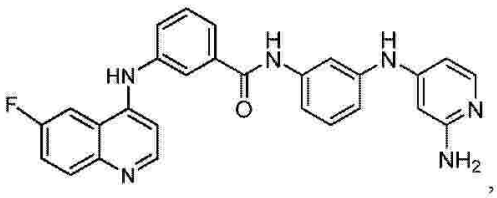
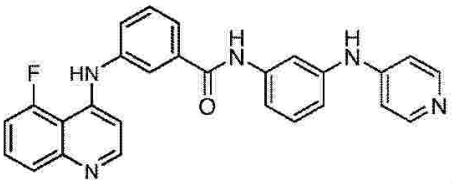
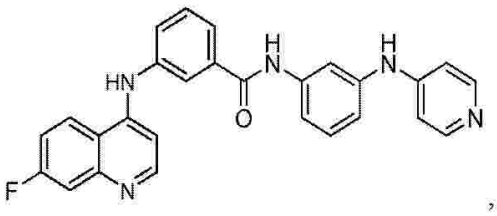
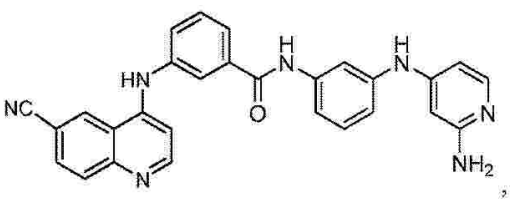
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

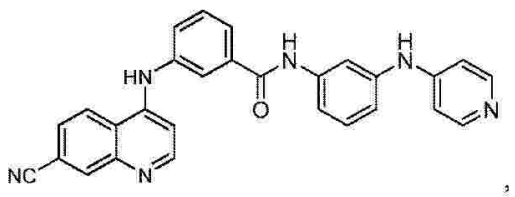
,

,

【化７８３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

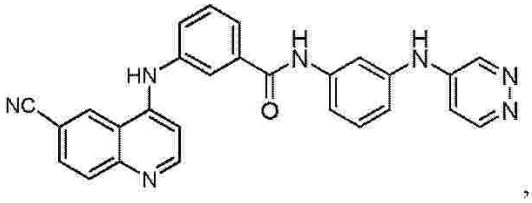
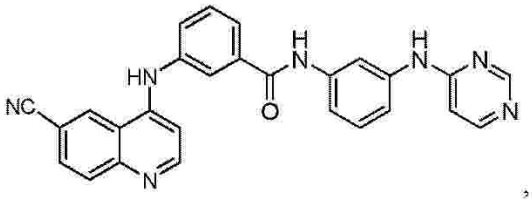
20

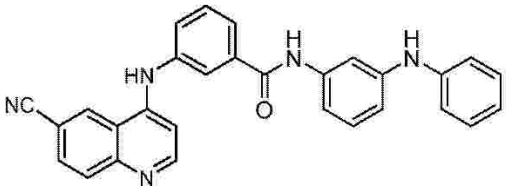
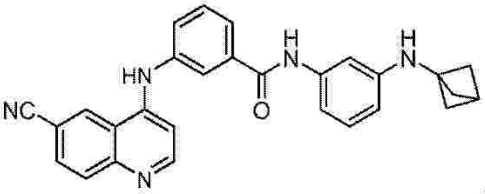
30

40

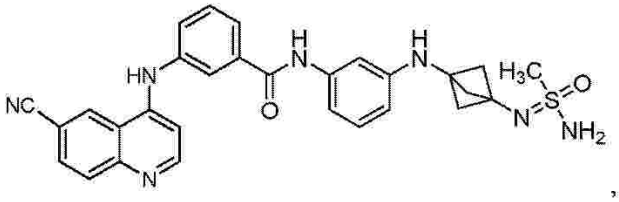
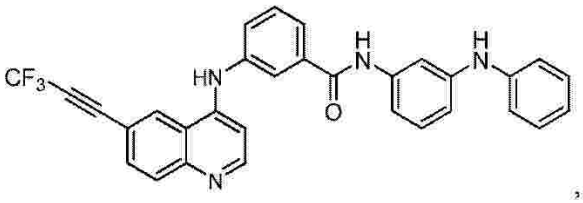
50

【化７８４】


,

,

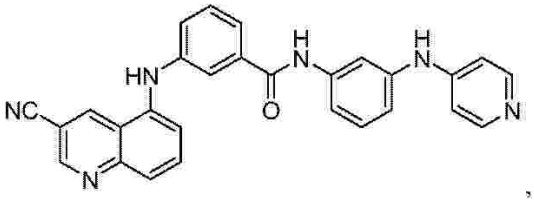
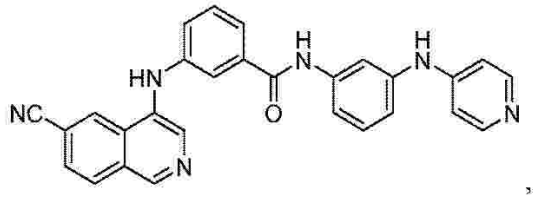
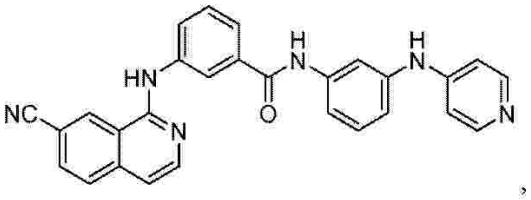
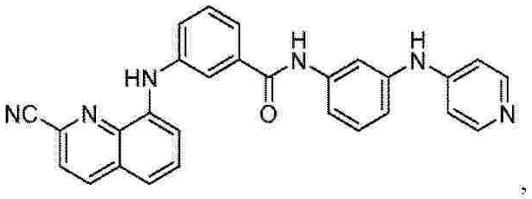
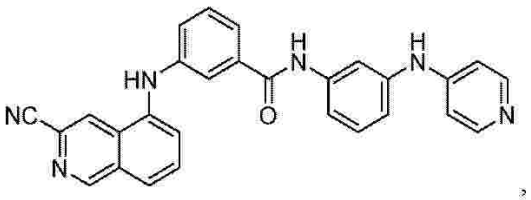
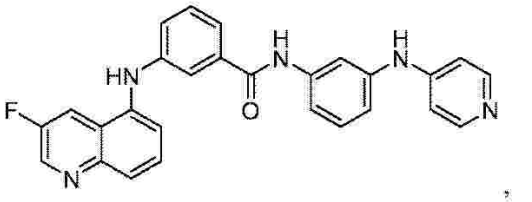
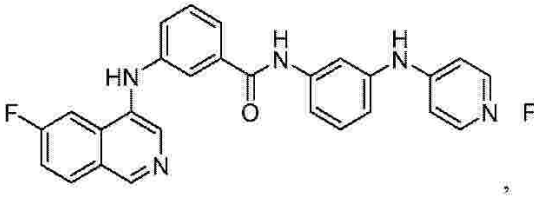
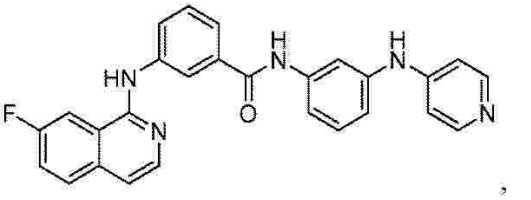
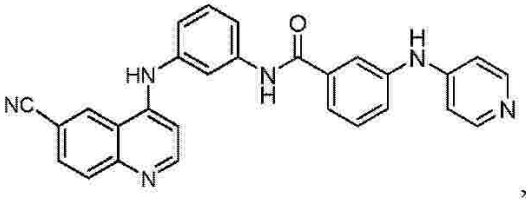
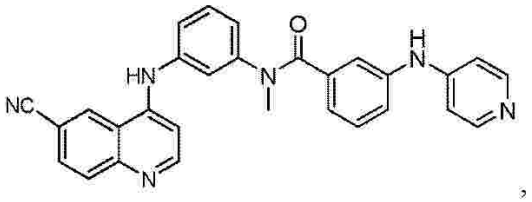
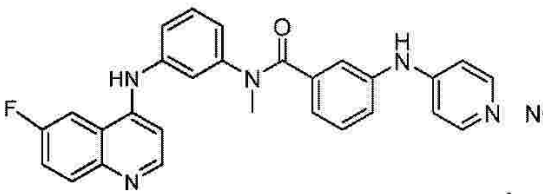
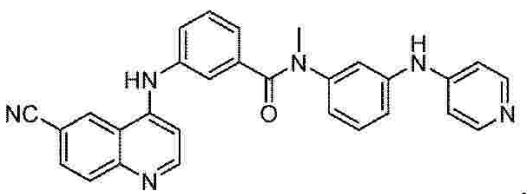
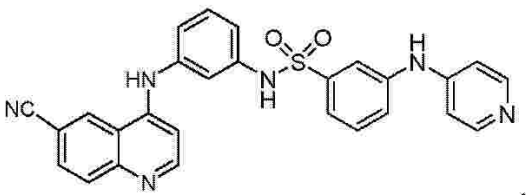
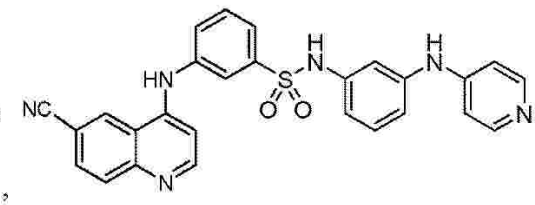
,

,

,

,

,

,

,

10 20 30 40 50

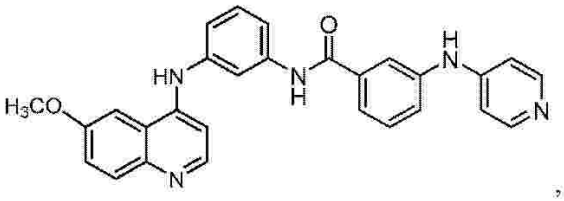
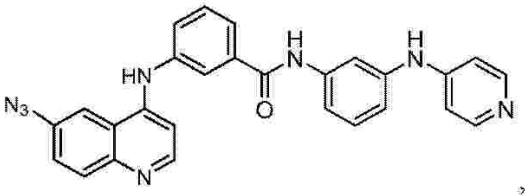
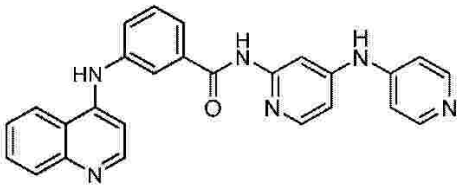
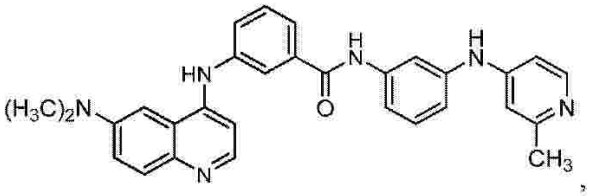
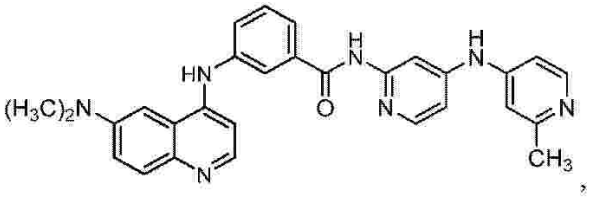
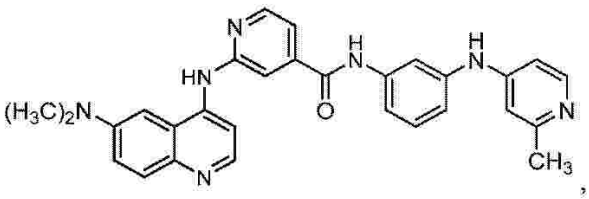
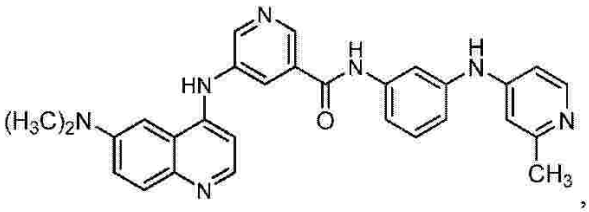
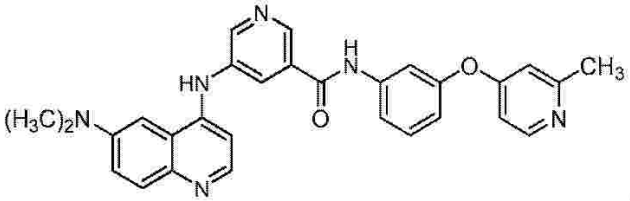
【化７８５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

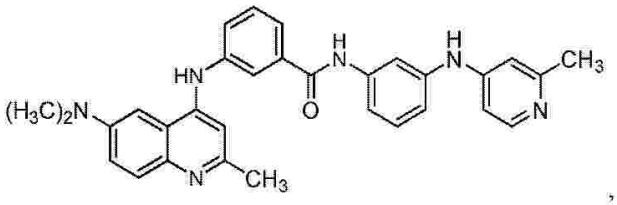
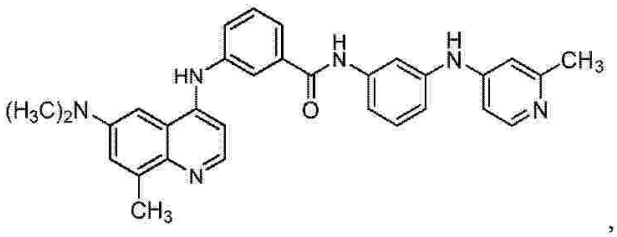
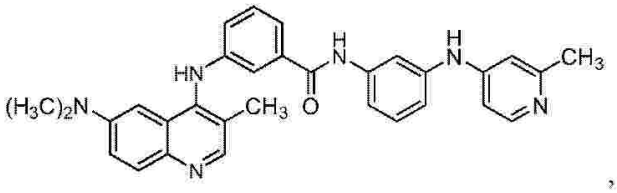
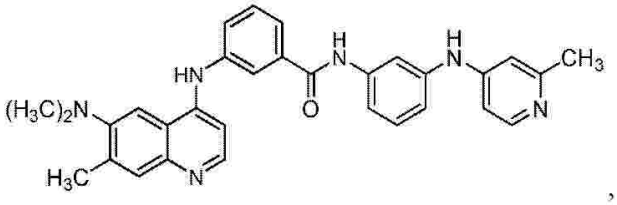
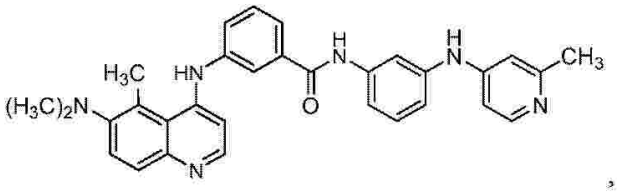
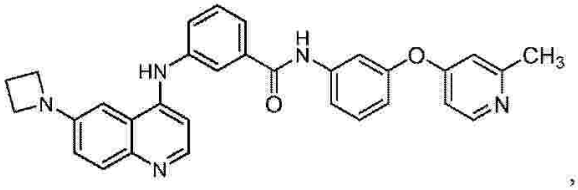
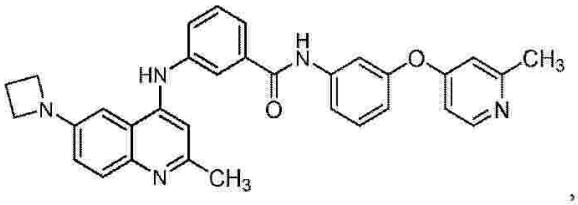
,

,

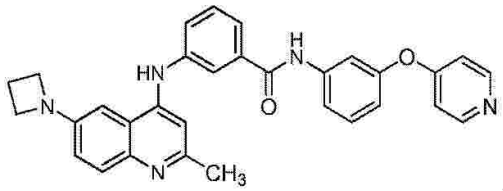
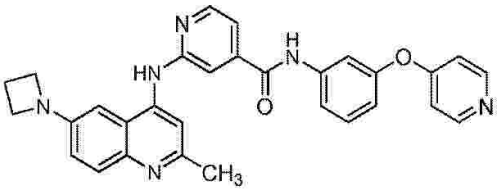
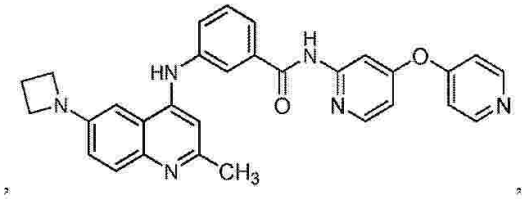
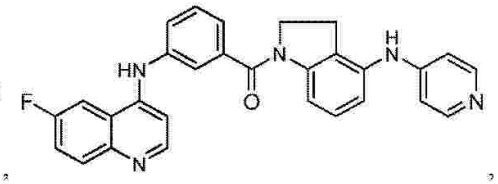
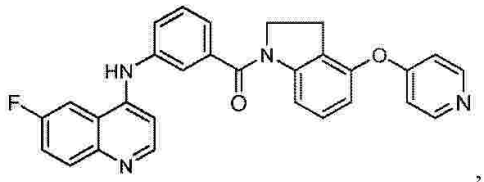
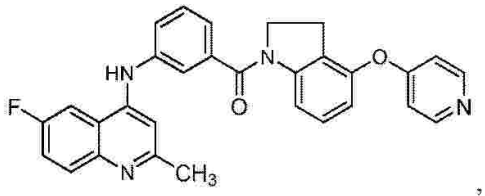
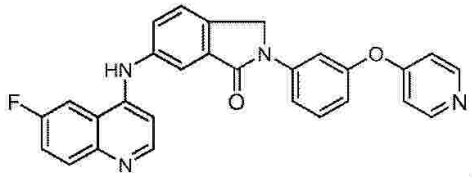
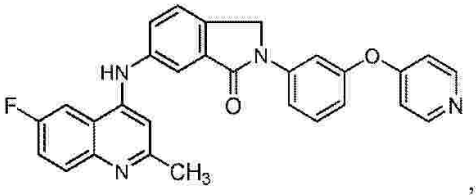
【化７８６】


,

,

,

,

,

,

,

,

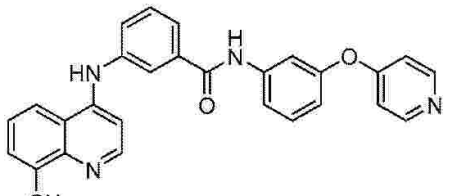
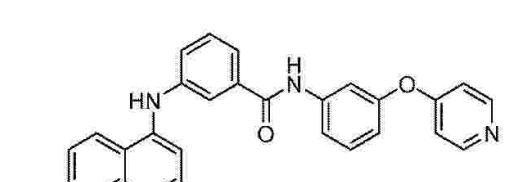
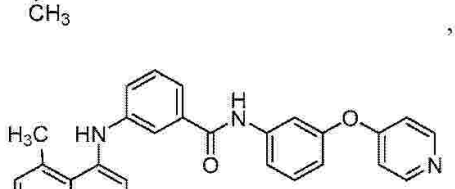
【化７８７】


,

,

,

,

,

,

,

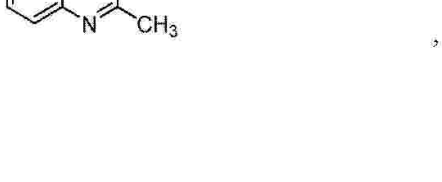
【化７８８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

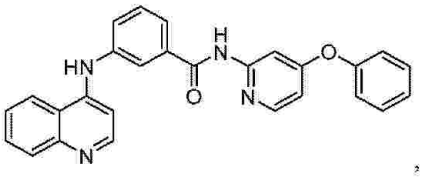
,

,

,

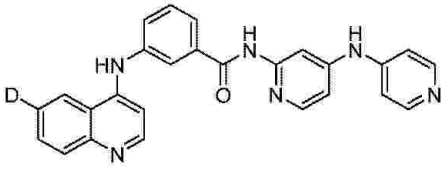
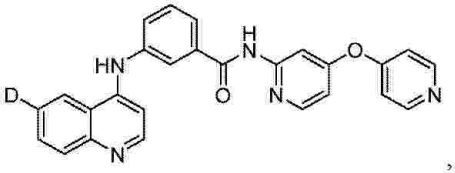
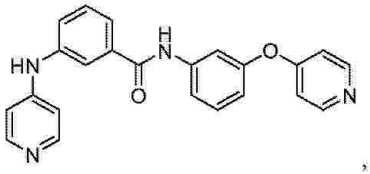
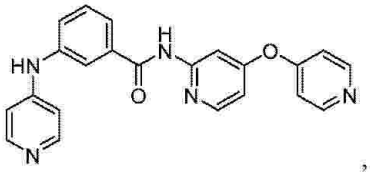
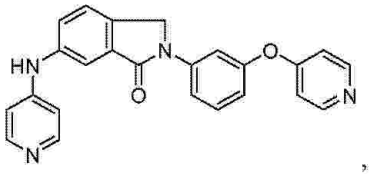
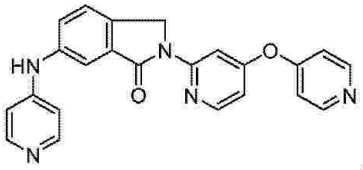
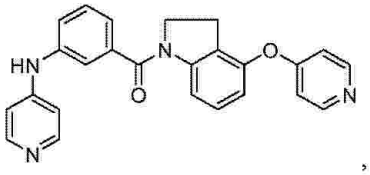
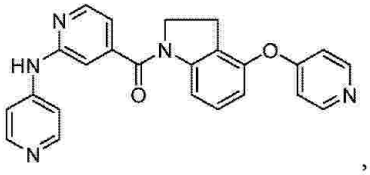
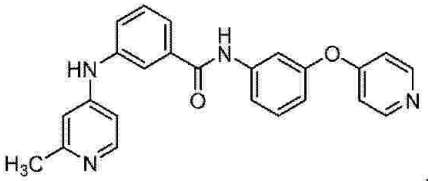
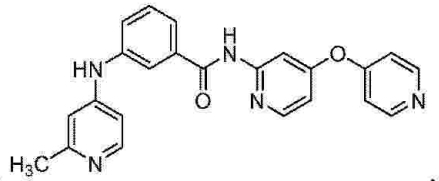
【化７８９】


,

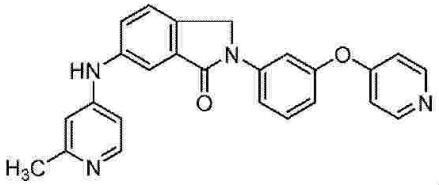
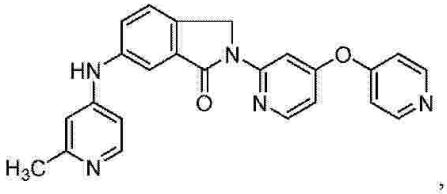
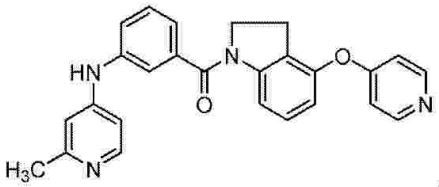
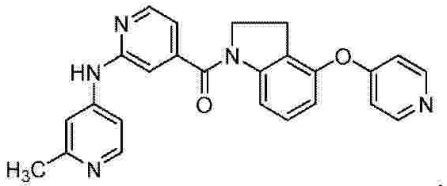
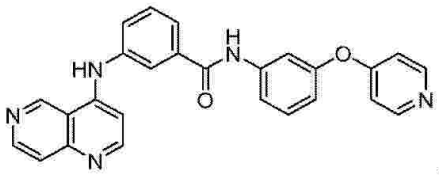
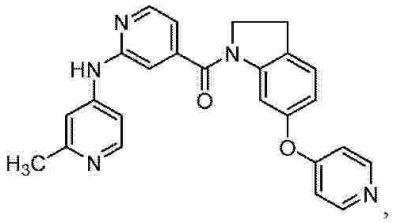
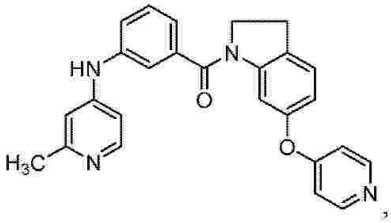
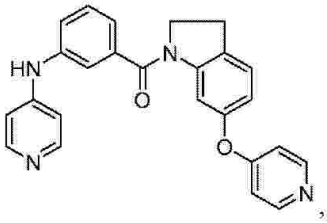
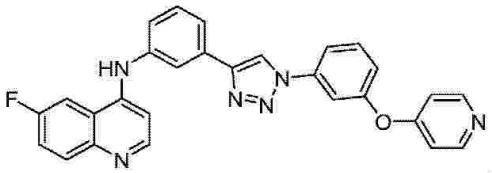
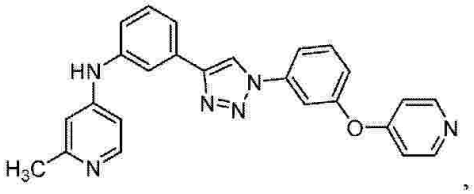
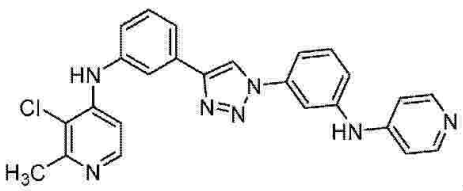
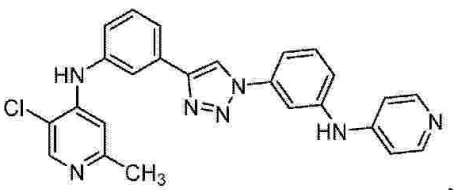
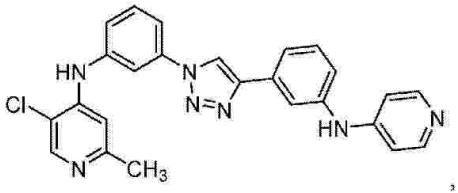
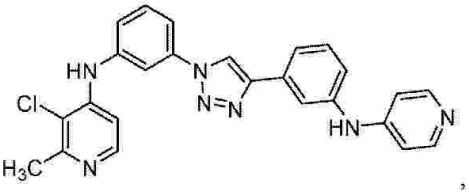
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

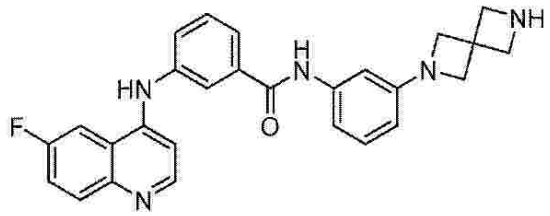
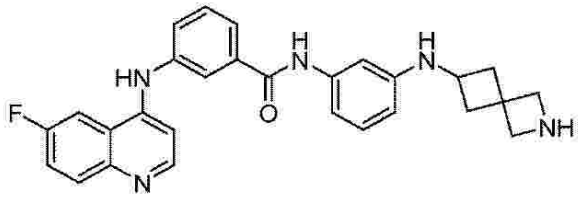
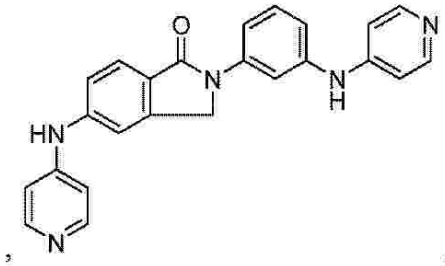
【化７９０】

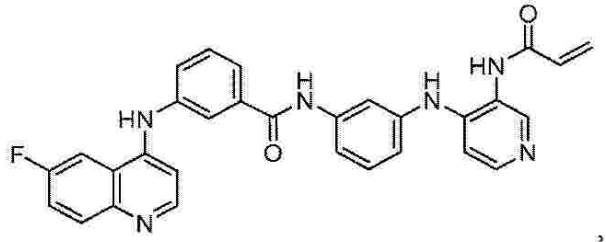
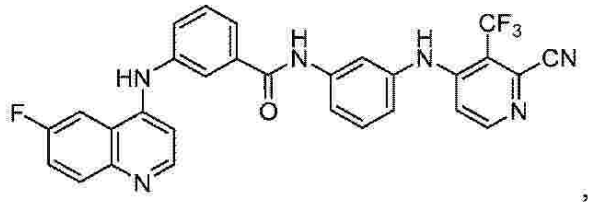
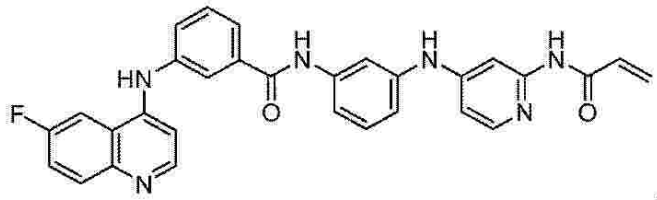
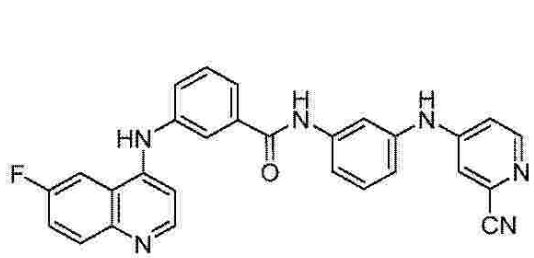

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

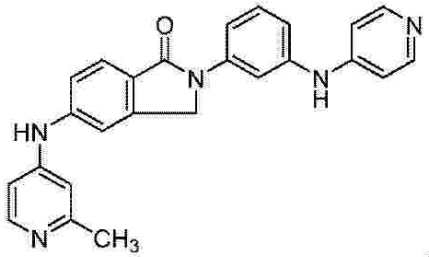
,

,

【化７９１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

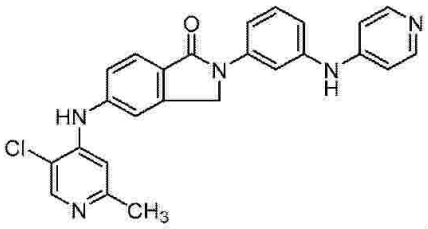
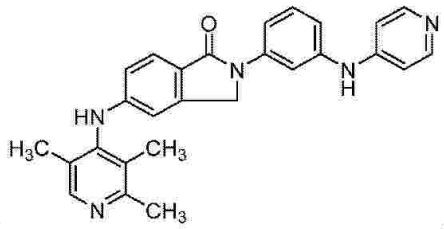
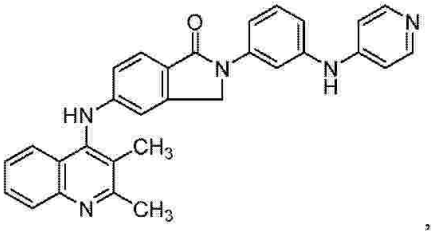
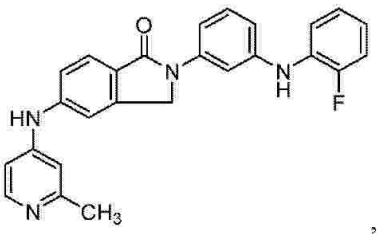
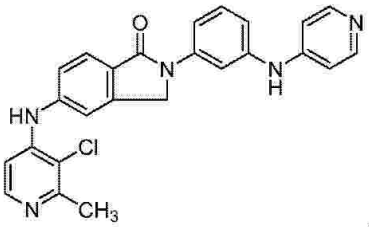
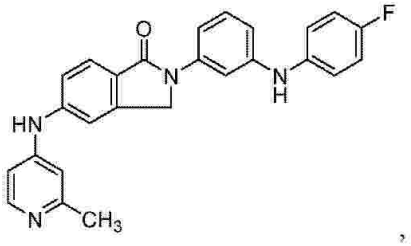
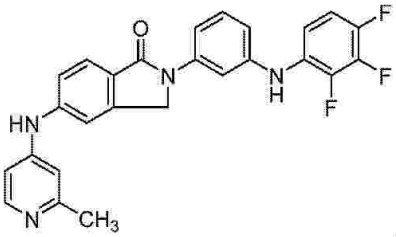
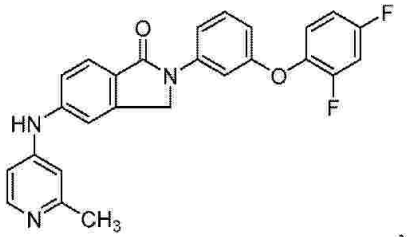
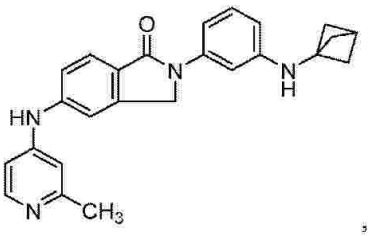
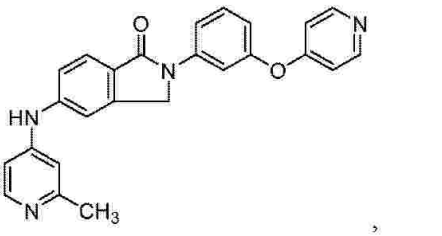
20

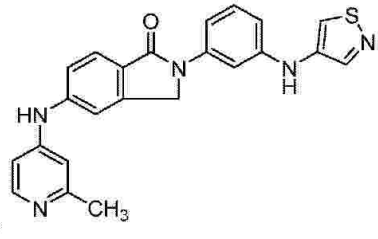
30

40

50

【化７９２】

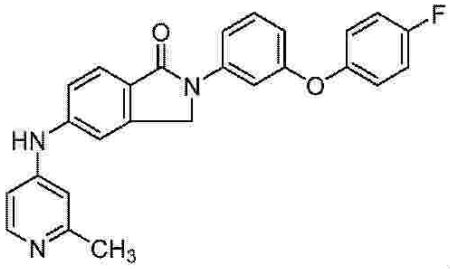
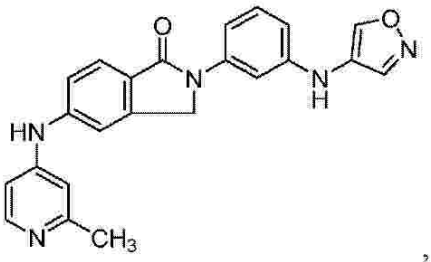
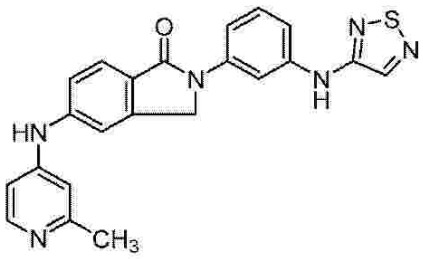
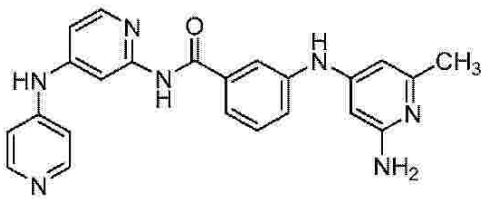

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

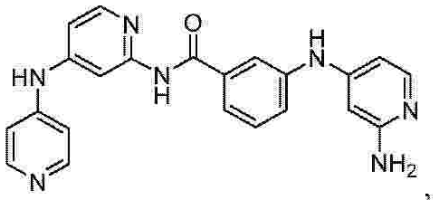
,

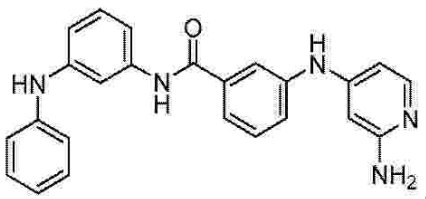
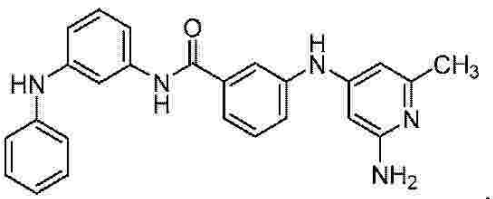
,

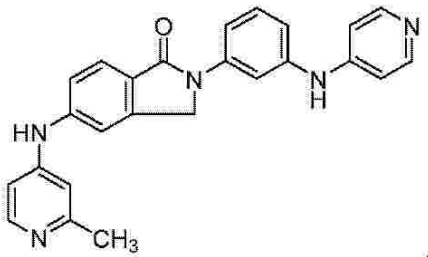
【化７９３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

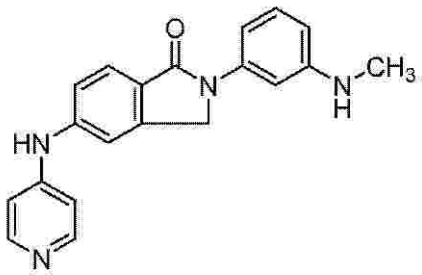
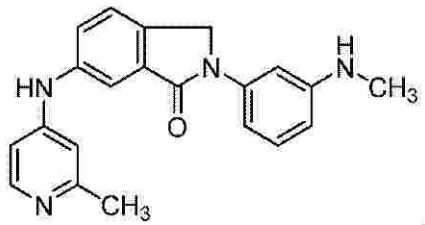
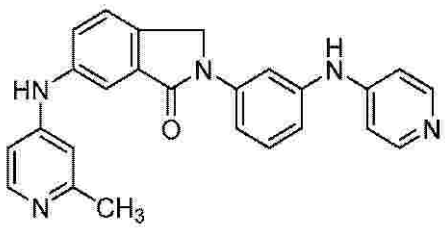
20

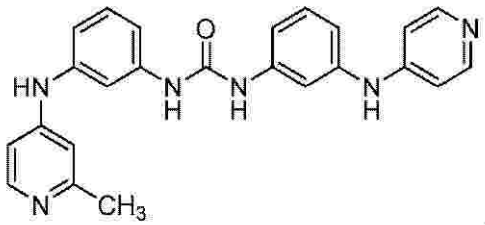
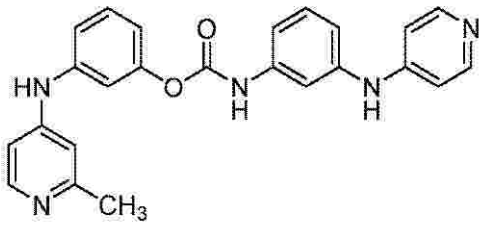
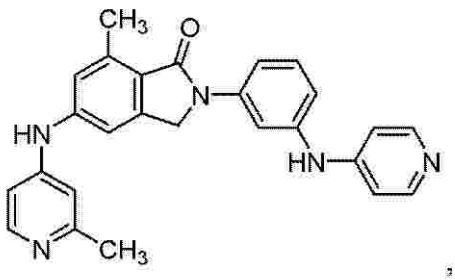
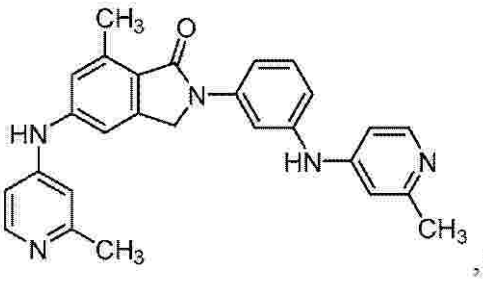
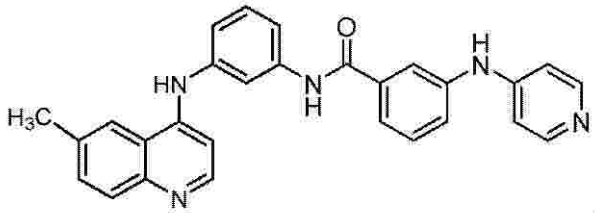
30

40

50

【化７９４】


,

,

,

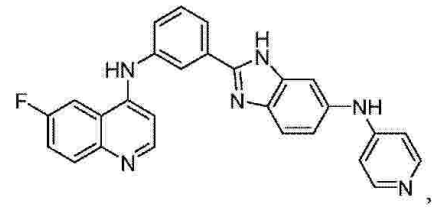
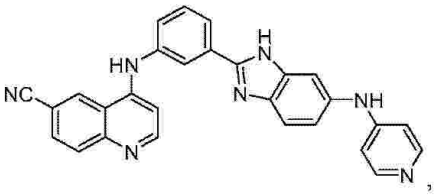
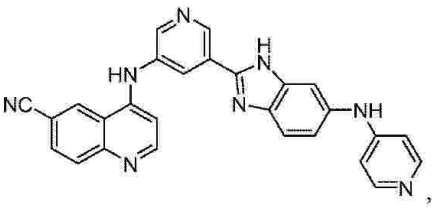
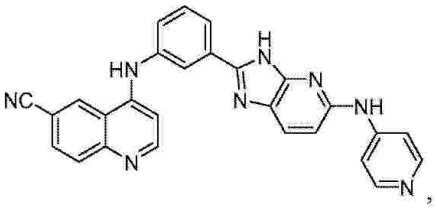
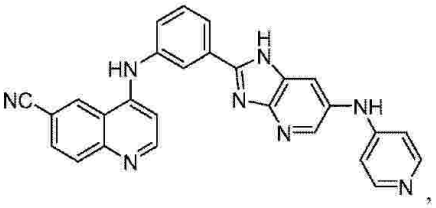
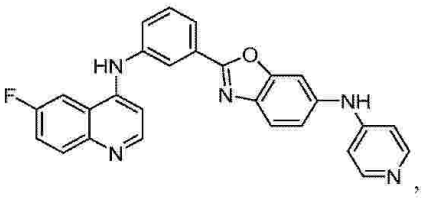
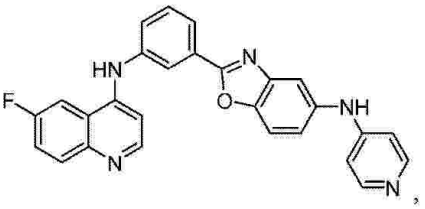
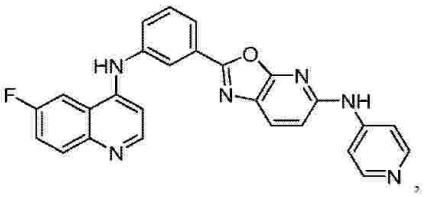
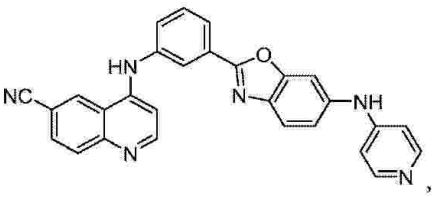
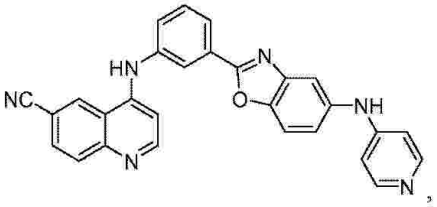
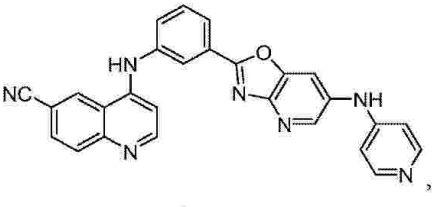
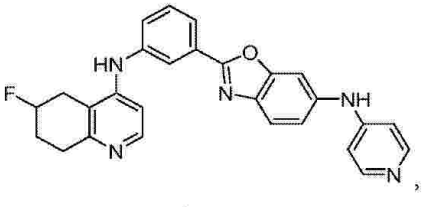
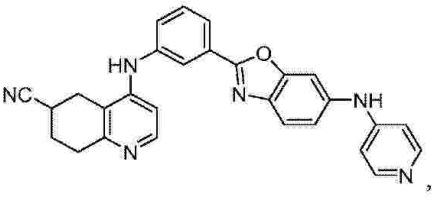
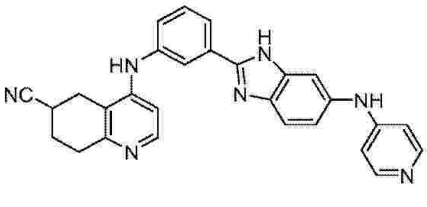
,

,

,

,

,または

.

である。

【０３５５】

一部の実施形態では、式IIbの化合物は、

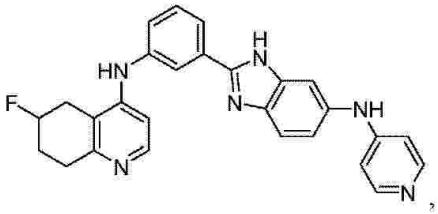
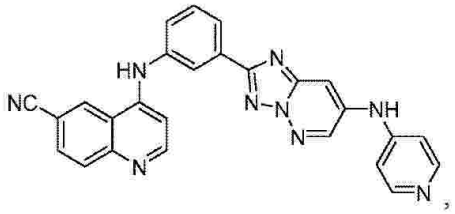
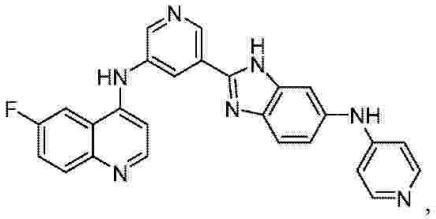
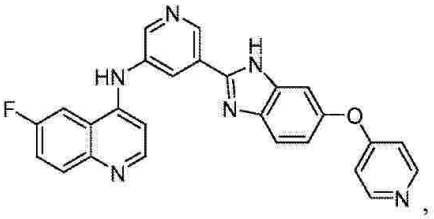
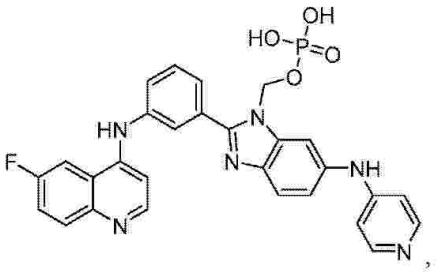
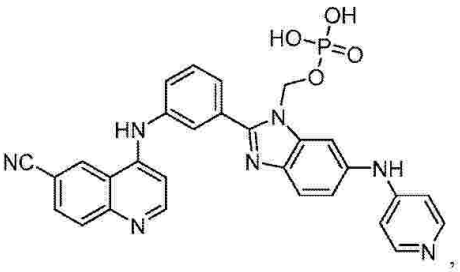
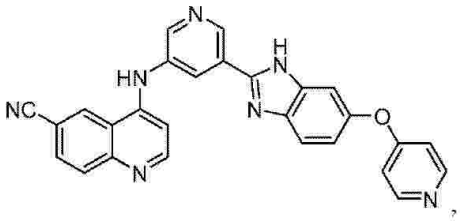
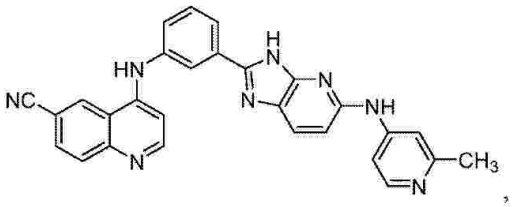
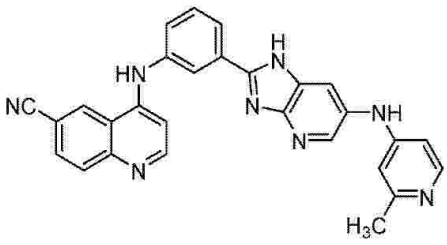
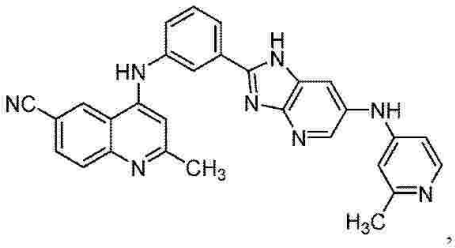
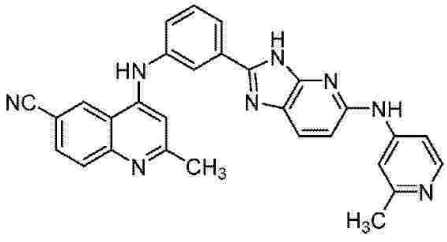
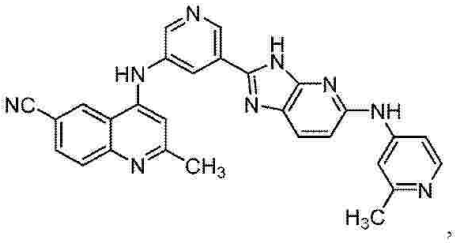
【化７９５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化７９６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

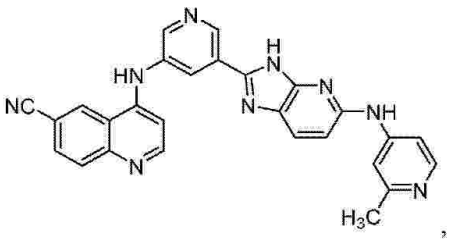
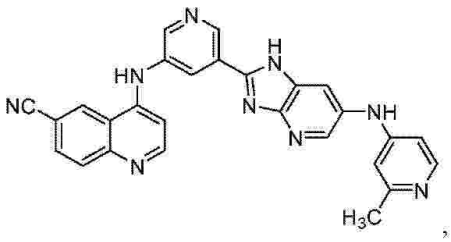
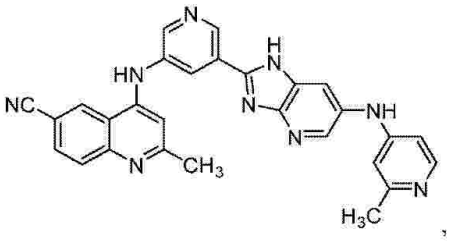
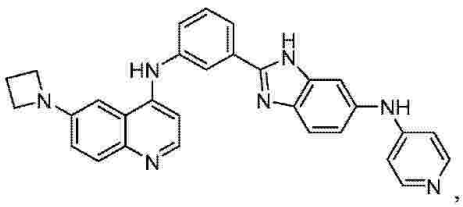
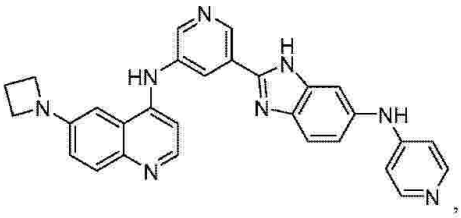
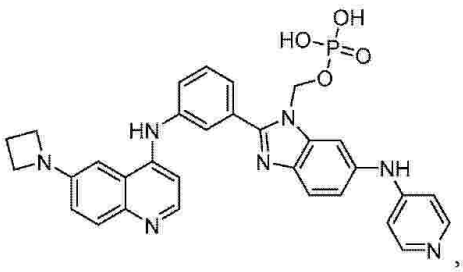
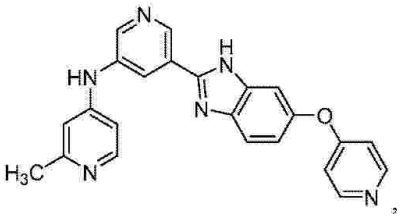
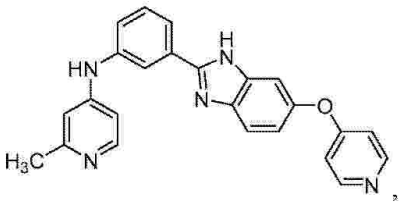
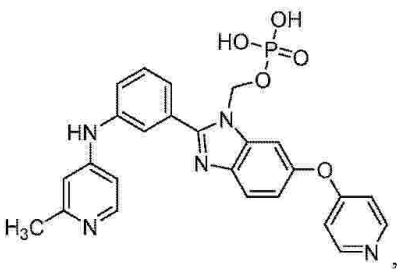
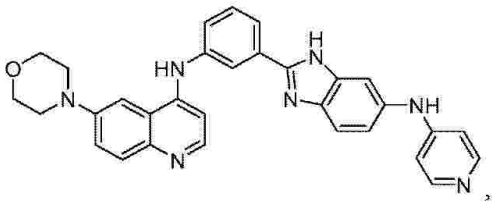
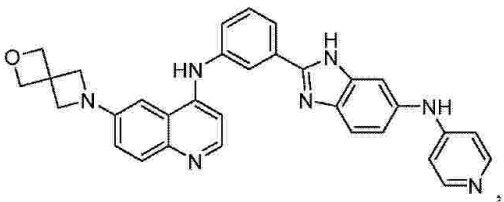
20

30

40

50

【化７９７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

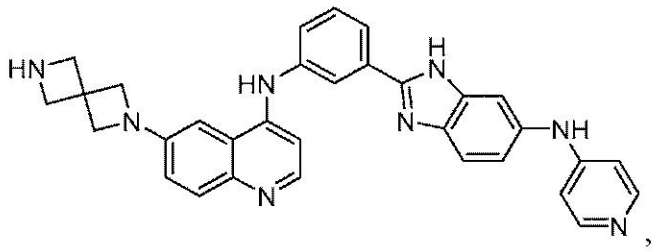
20

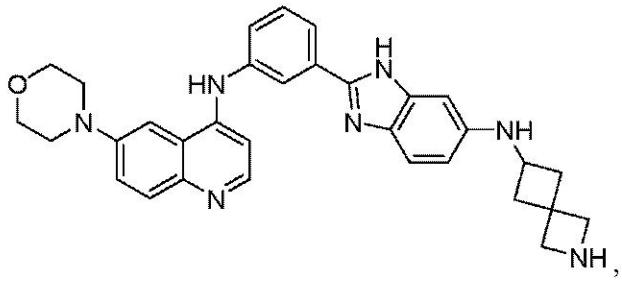
30

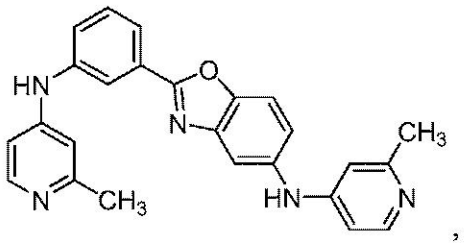
40

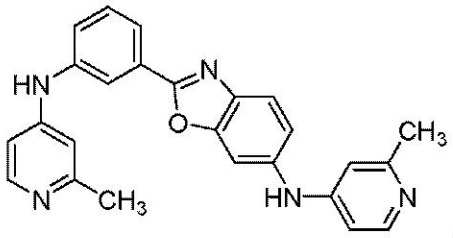
50

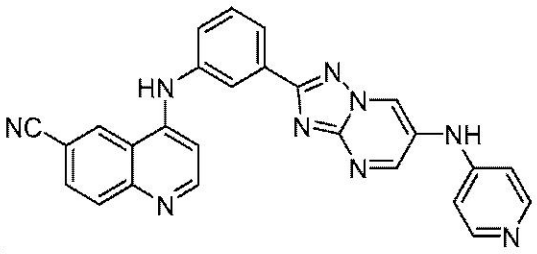
【化７９８】


,


,


,


,または

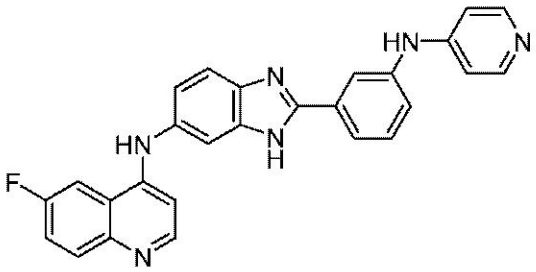
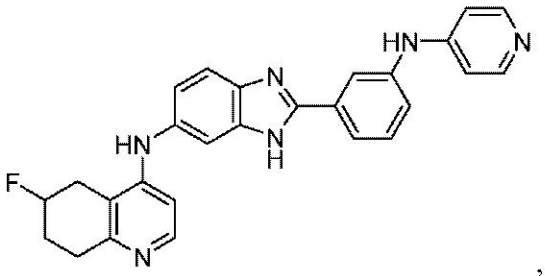
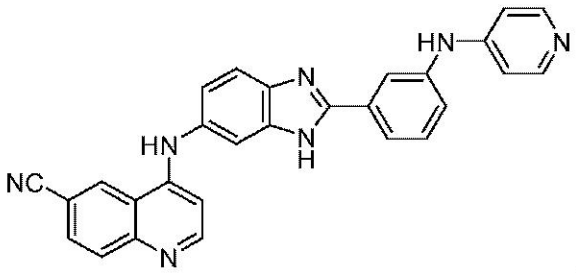
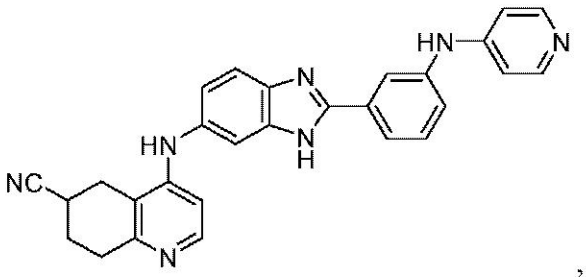
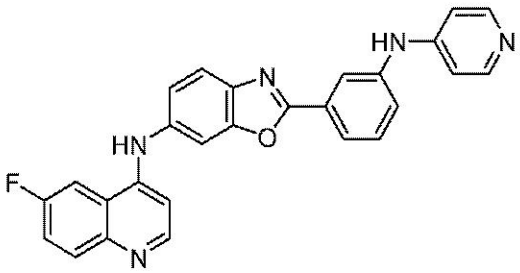
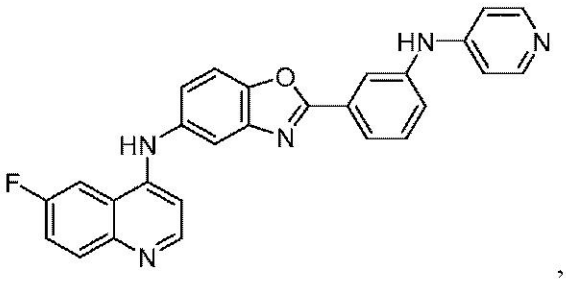


である。

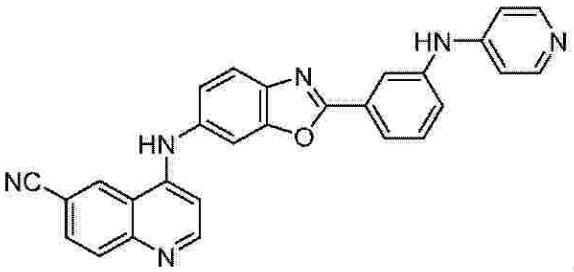
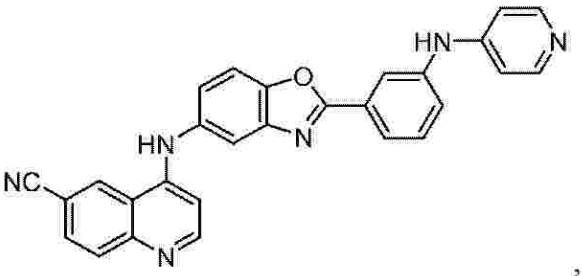
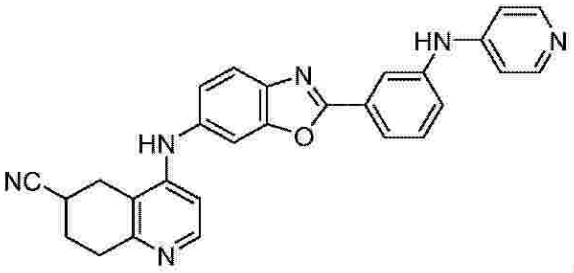
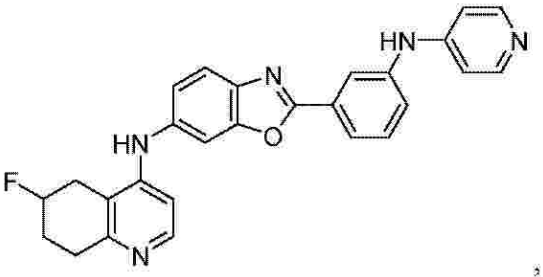
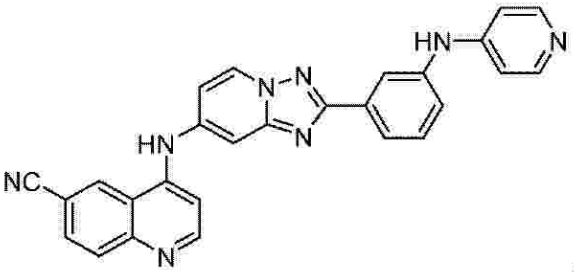
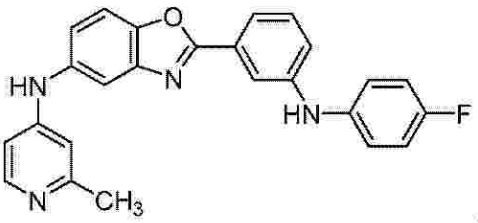
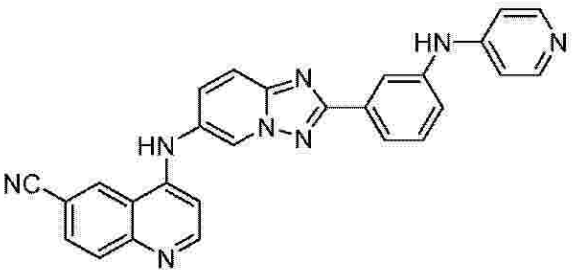
【０３５６】

一部の実施形態では、式IIcの化合物は、

【化７９９】

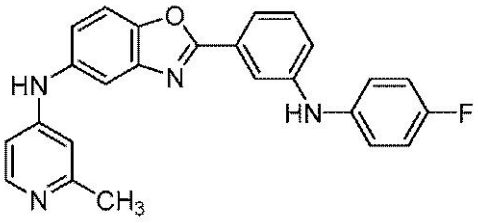

,

,

,

,

,

,

【化８００】


,

,

,

,

,

,または


である。一部の実施形態では、式IIcの化合物は、

【化８０１】

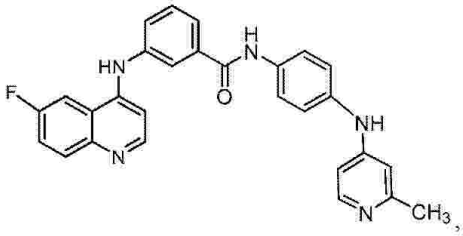
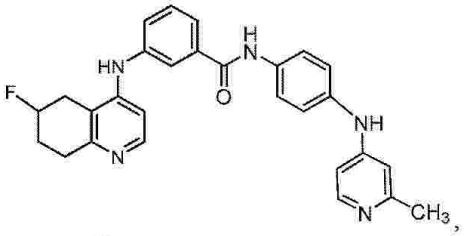
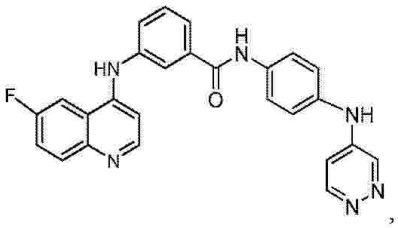
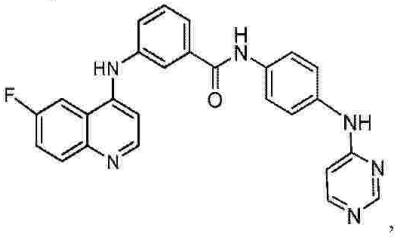
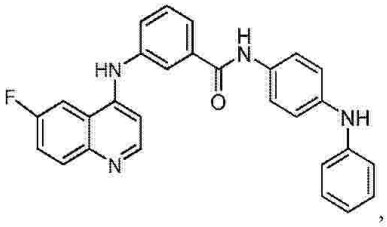
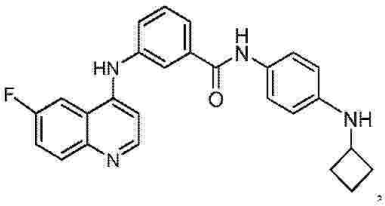
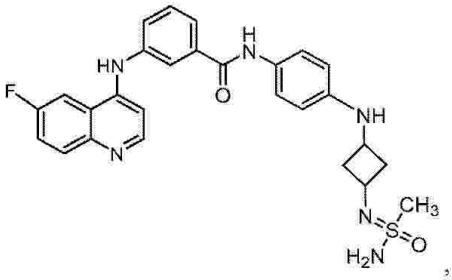
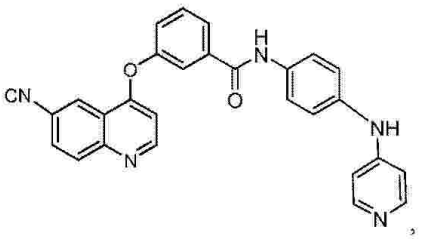
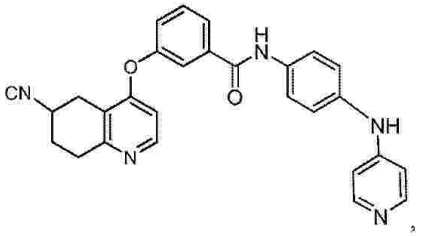
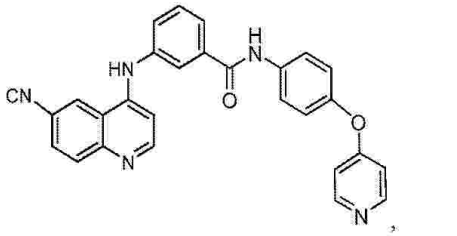
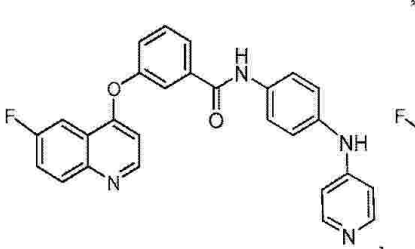
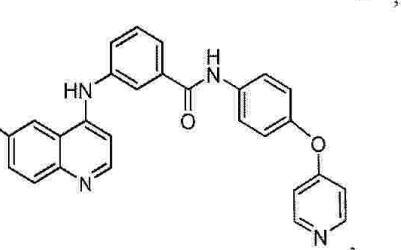


である。

【０３５７】

一部の実施形態では、式IIIaの化合物は、

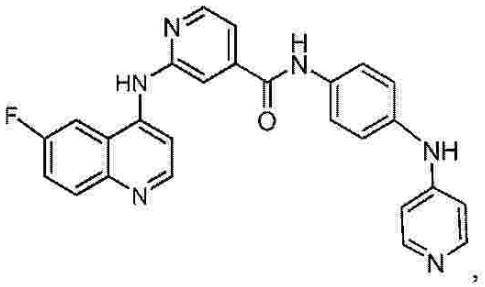
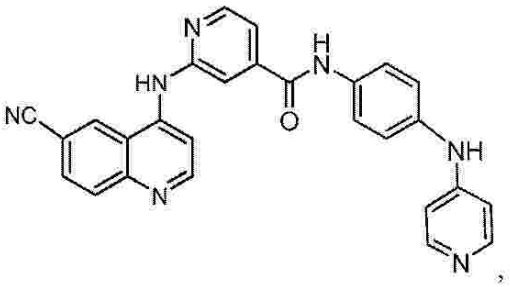
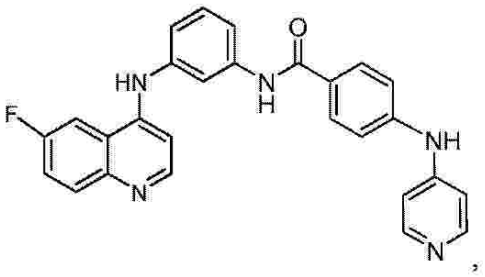
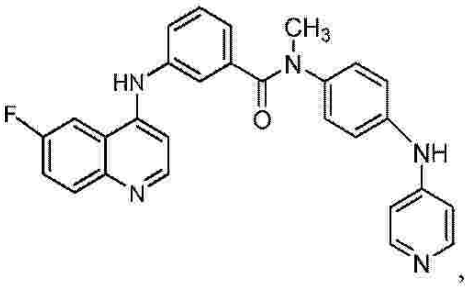
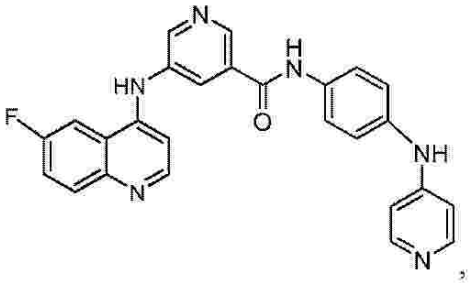
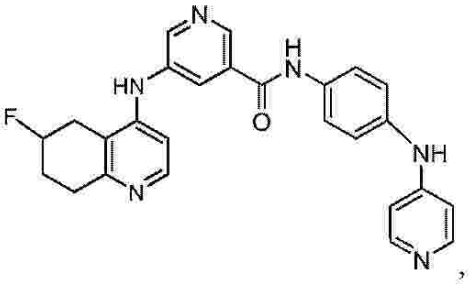
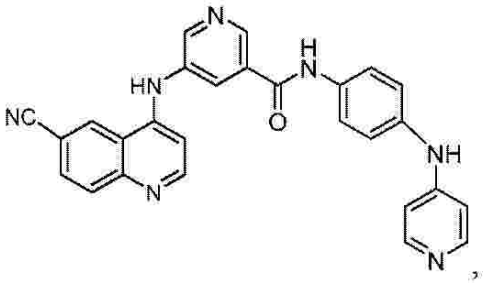
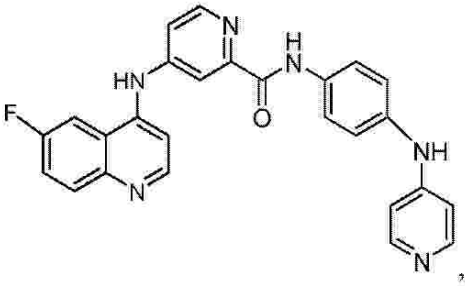
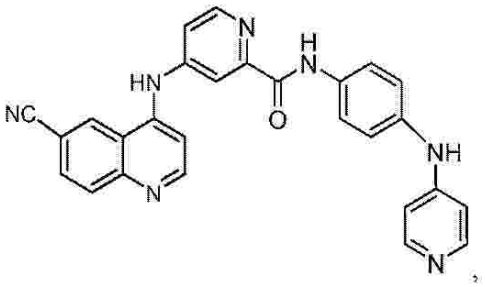
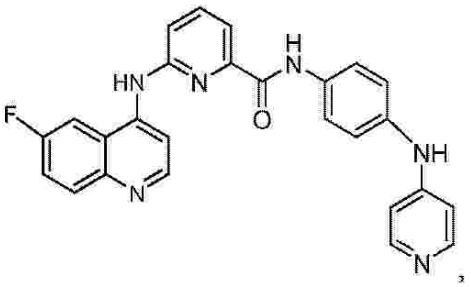
【化８０２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

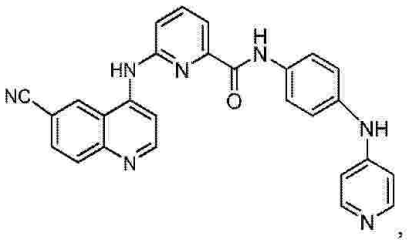
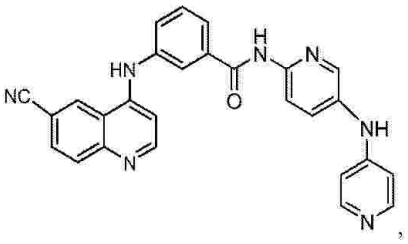
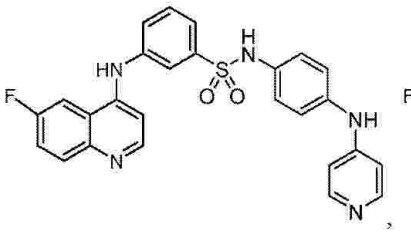
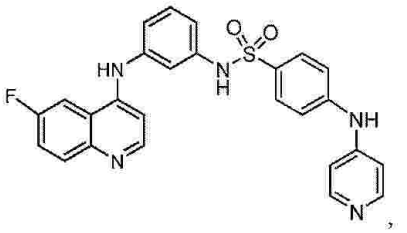
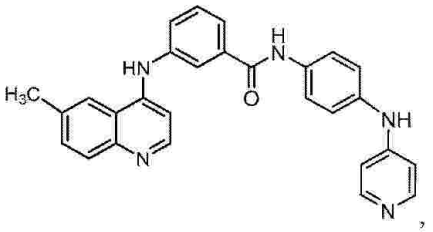
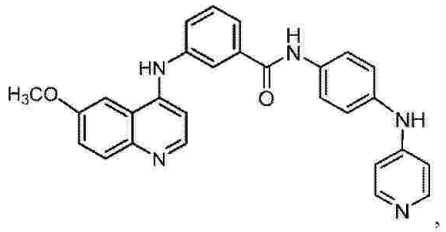
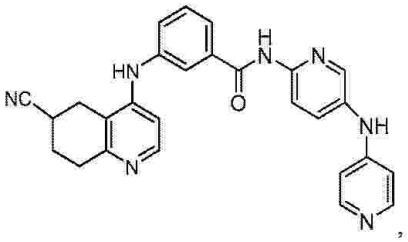
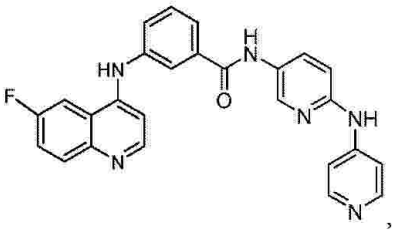
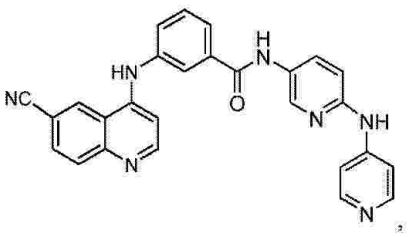
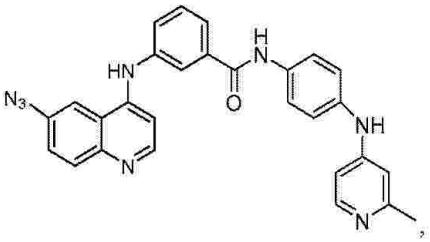
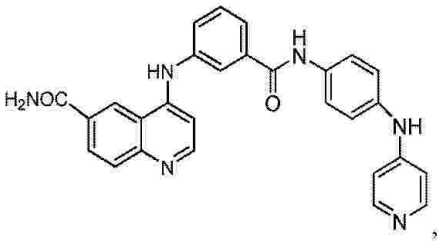
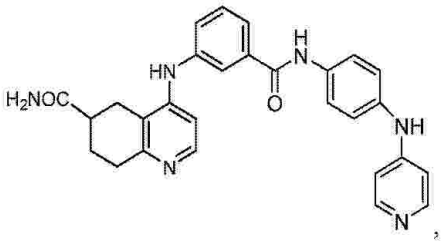
,

,

【化８０３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化８０４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

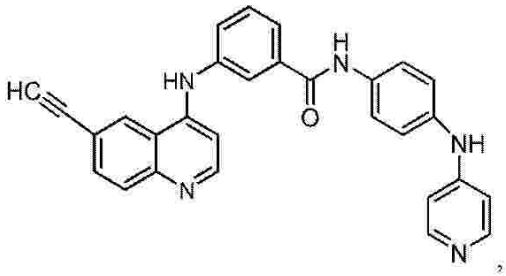
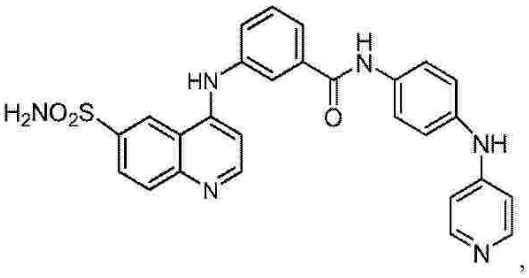
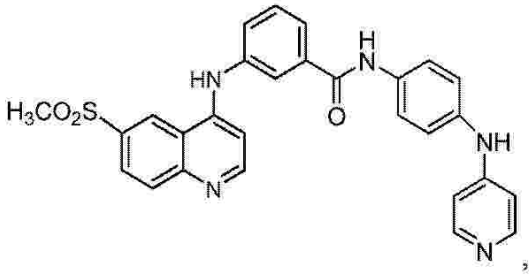
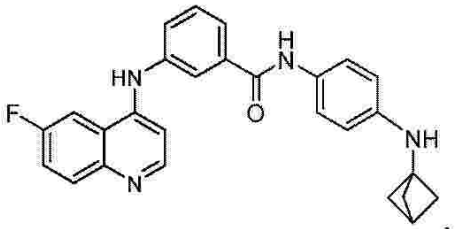
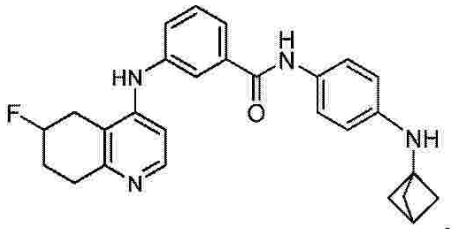
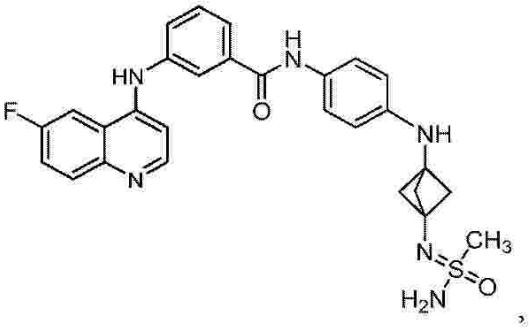
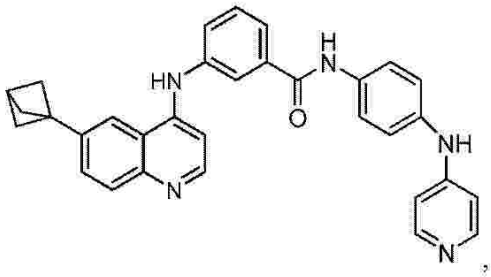
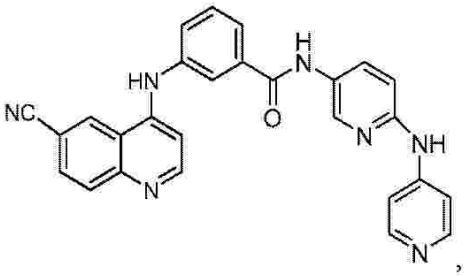
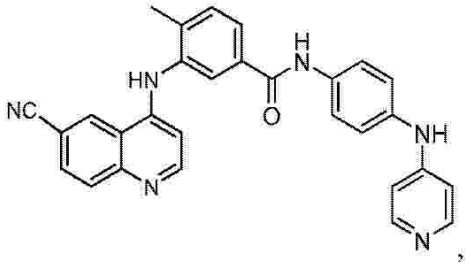
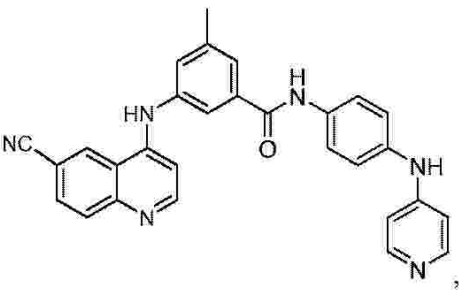
20

30

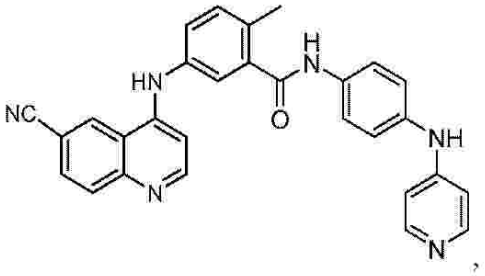
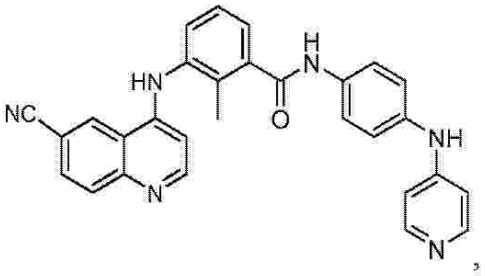
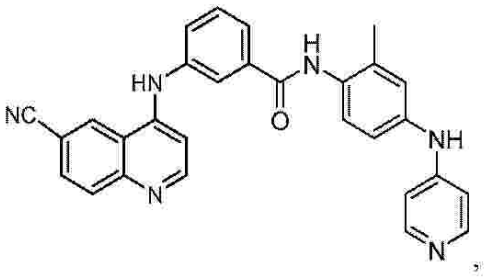
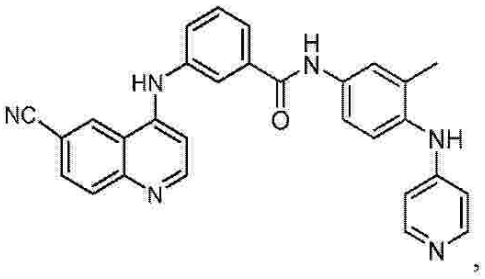
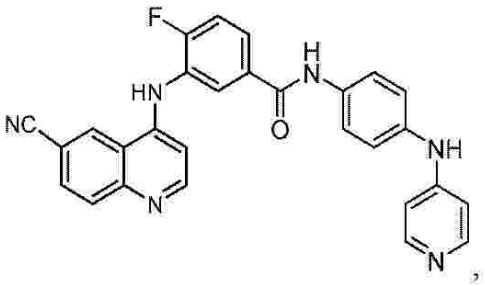
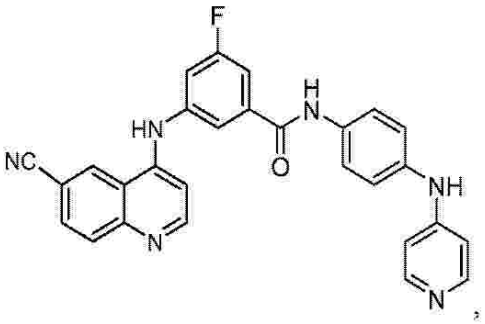
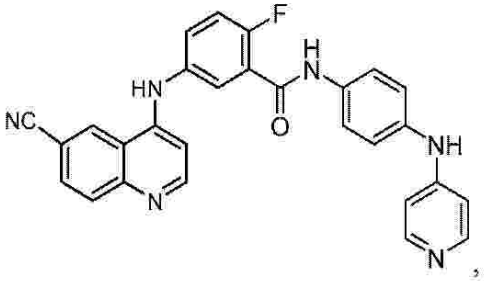
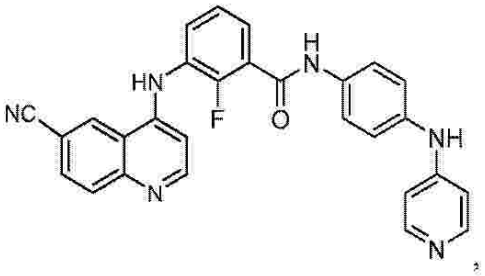
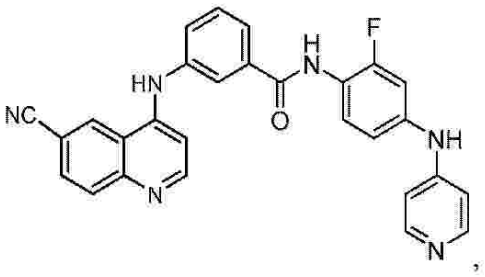
40

50

【化８０５】

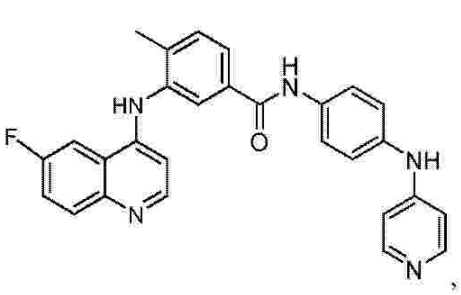
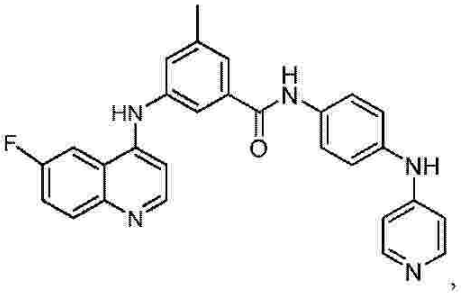
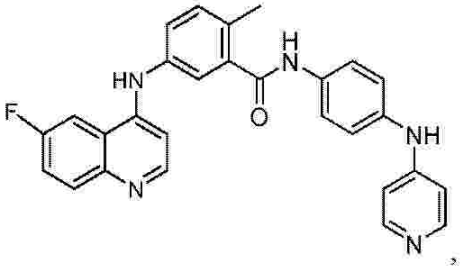
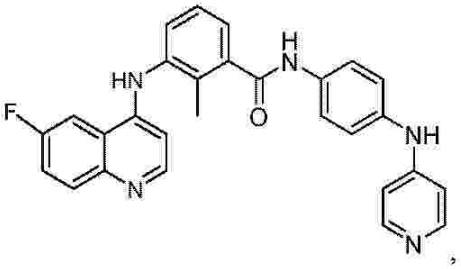
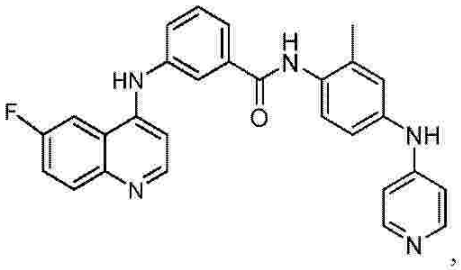
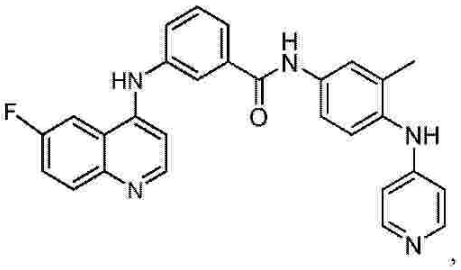
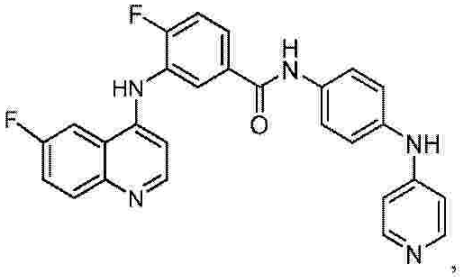
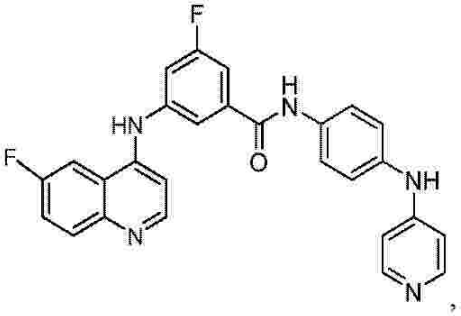
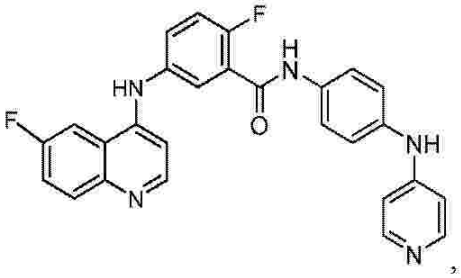
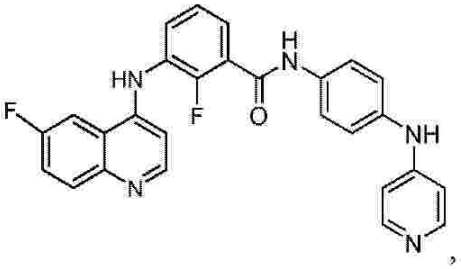

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化８０６】

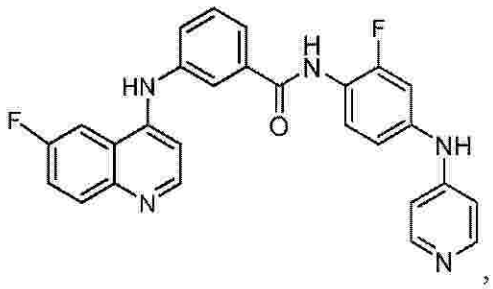
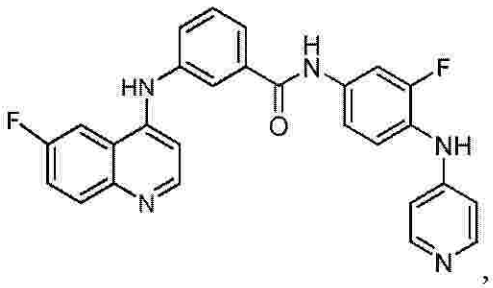
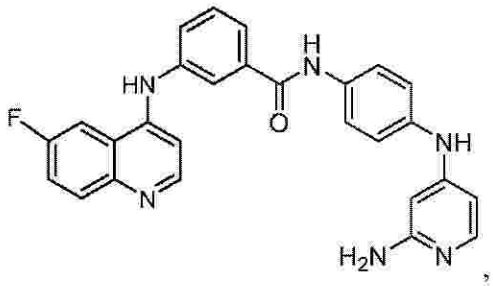
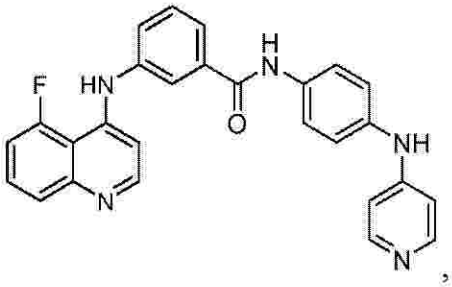
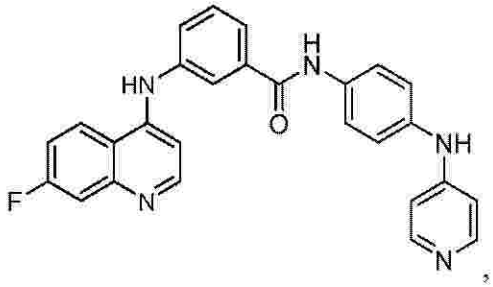
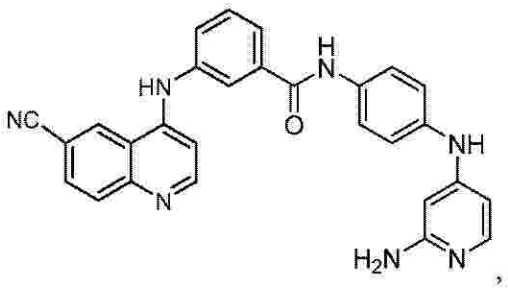
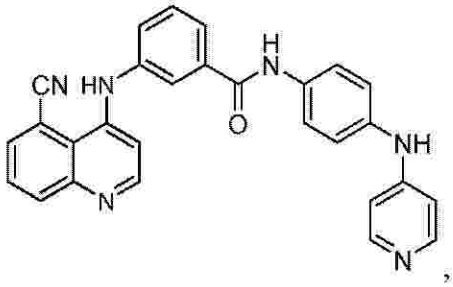
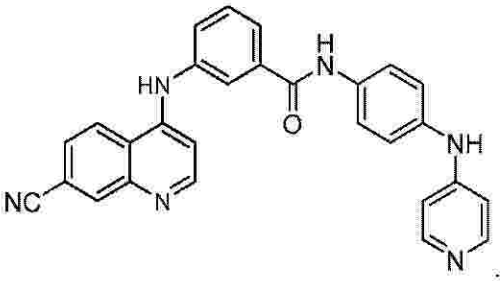
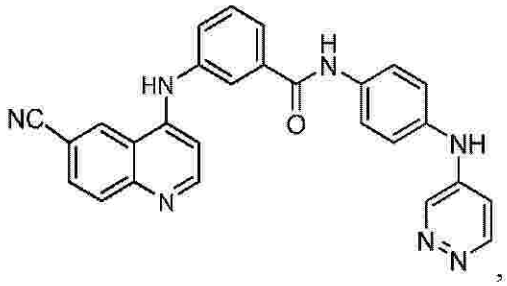
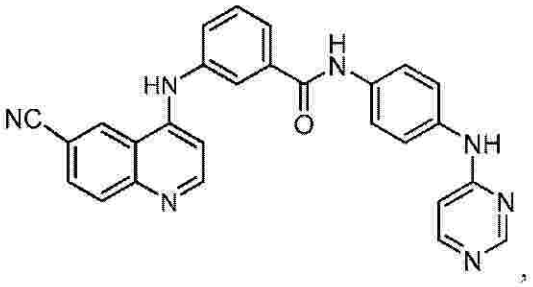

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

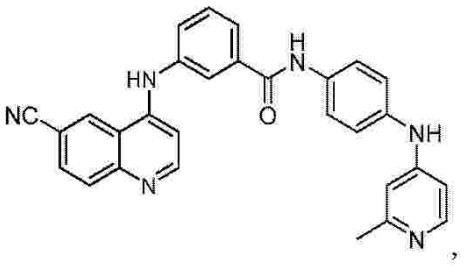
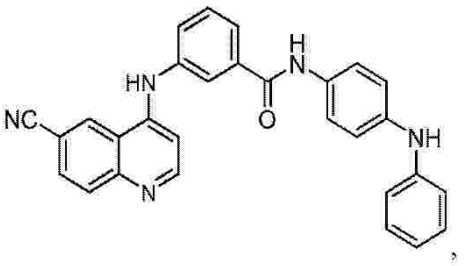
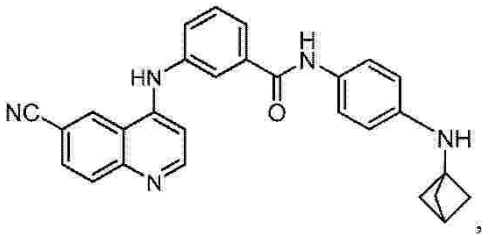
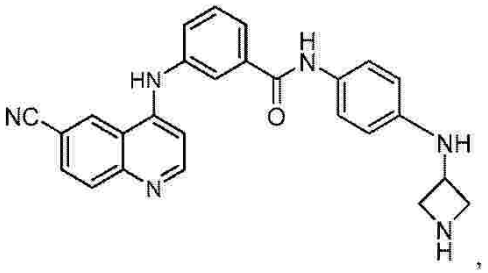
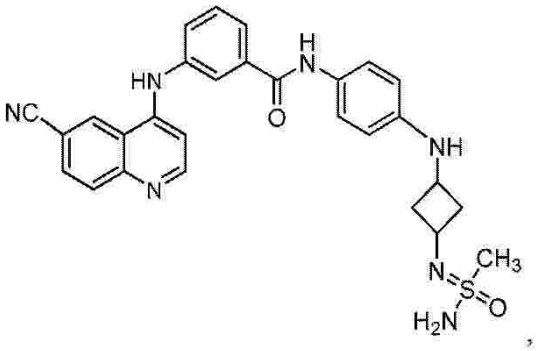
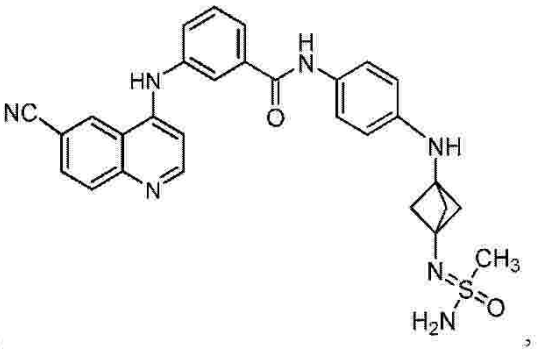
【化８０７】

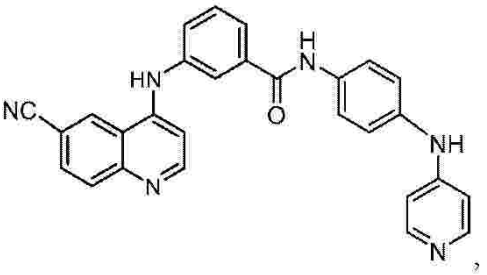
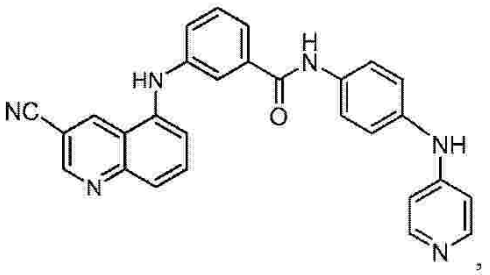
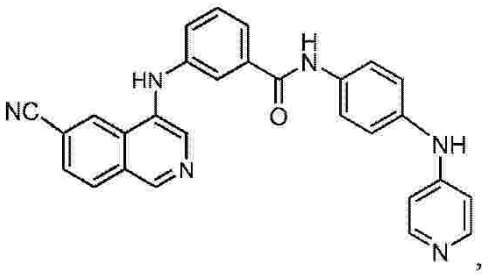

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化８０８】


,

,

,

,

,

,

,

.

,

,

【化８０９】

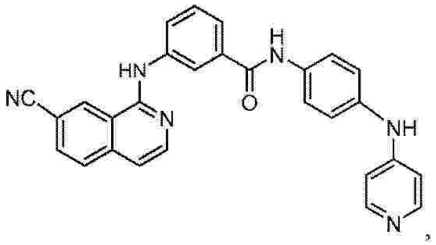
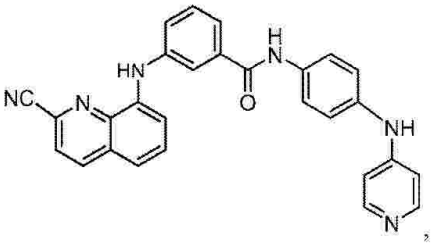
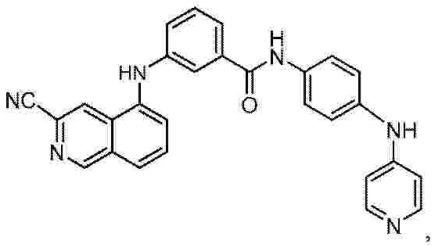
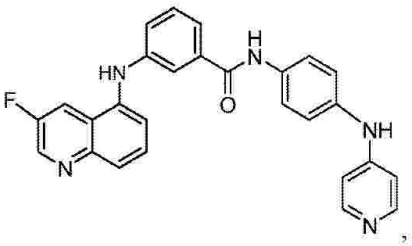
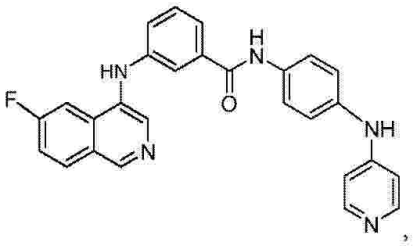
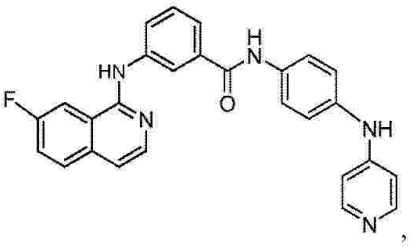
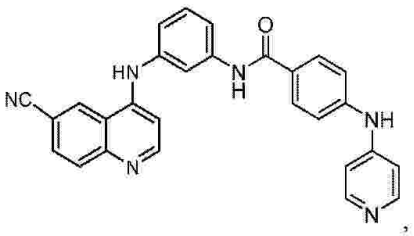
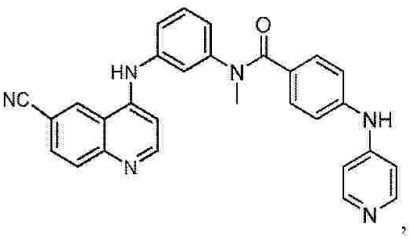
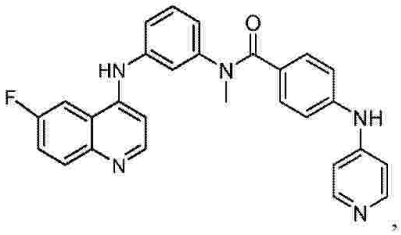
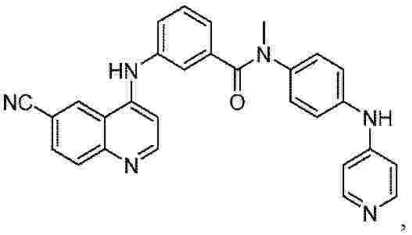
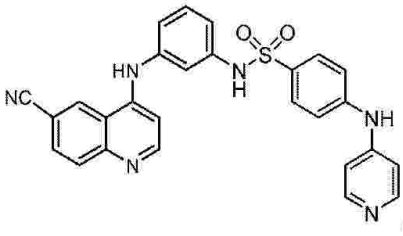
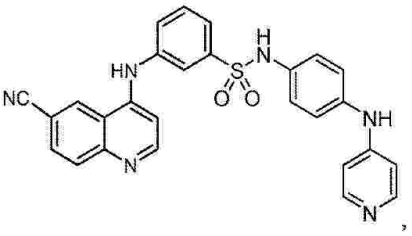

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

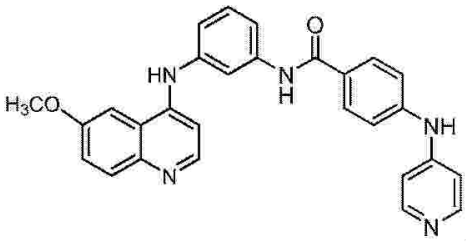
【化８１０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

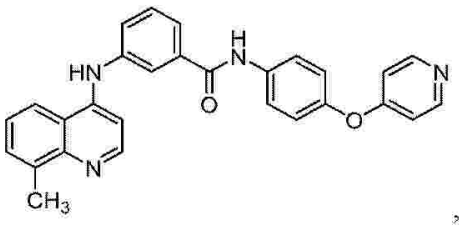
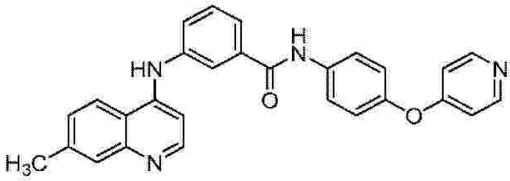
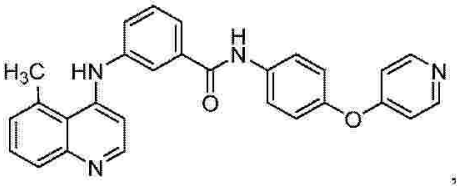
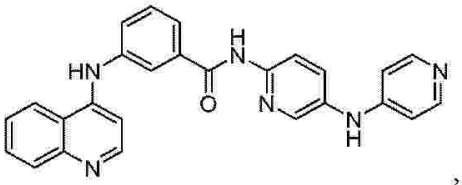
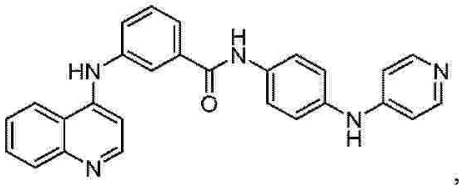
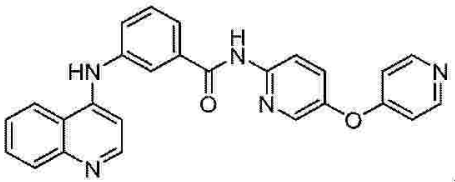
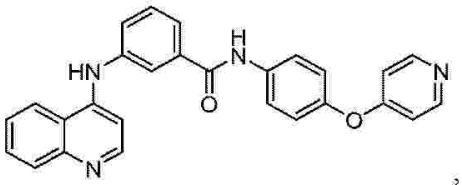
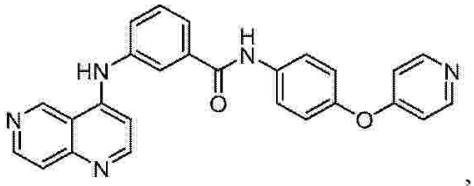
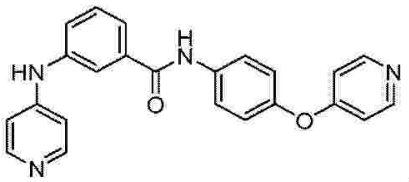
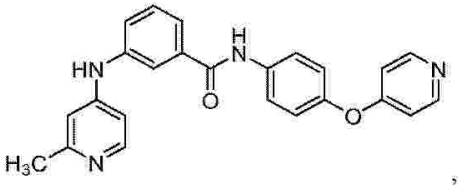
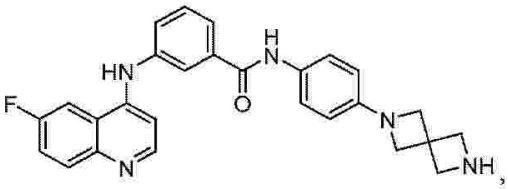
,

,

【化８１１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

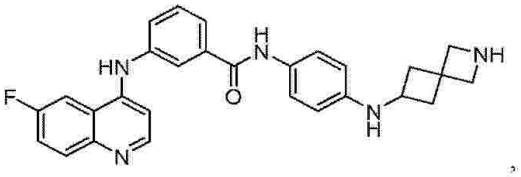
,

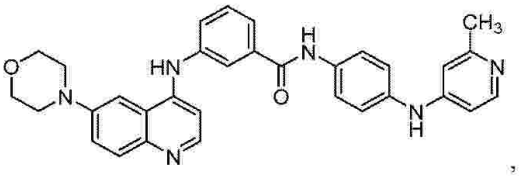
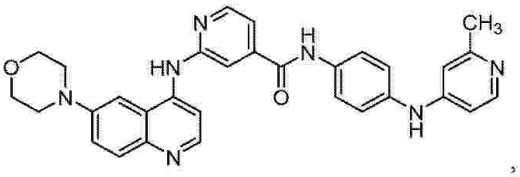
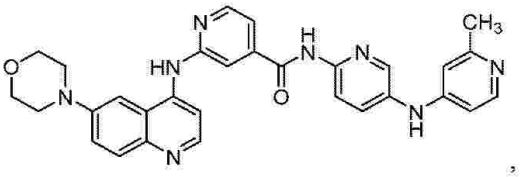
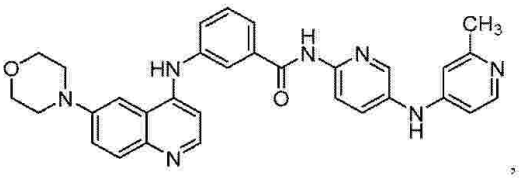
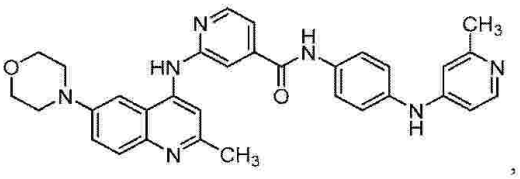
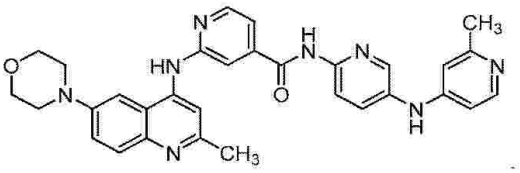
,

,

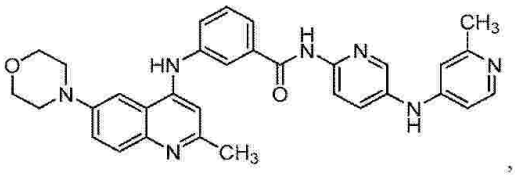
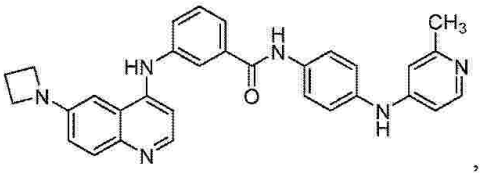
,

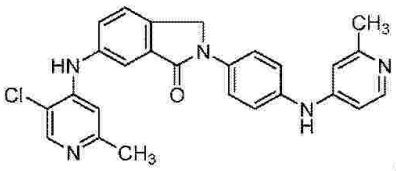
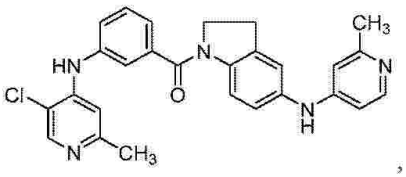
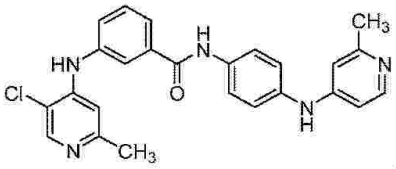
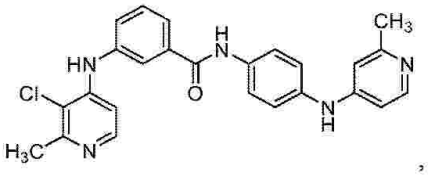
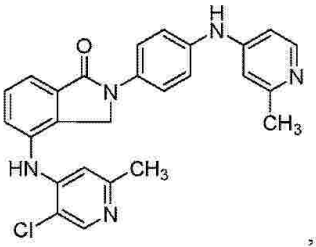
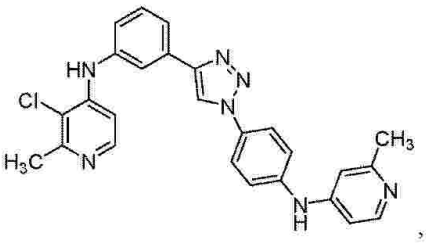
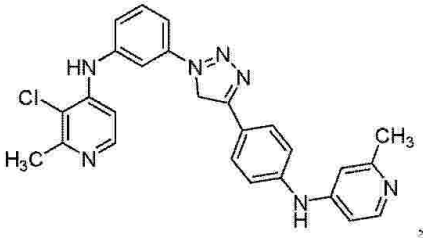
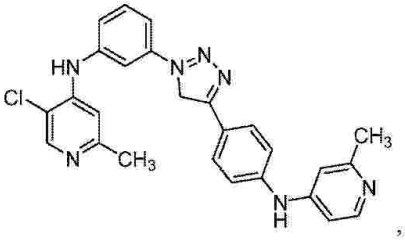
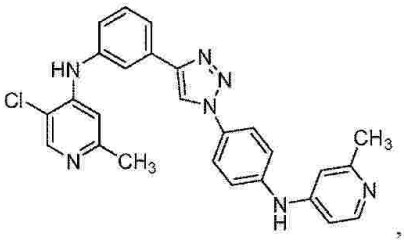
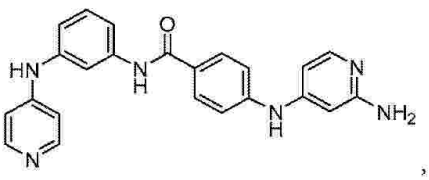
【化８１２】


,

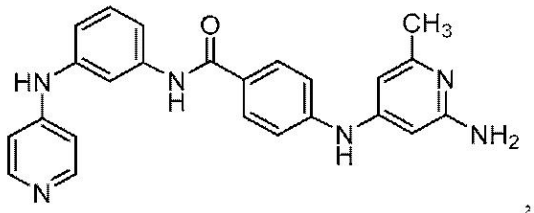
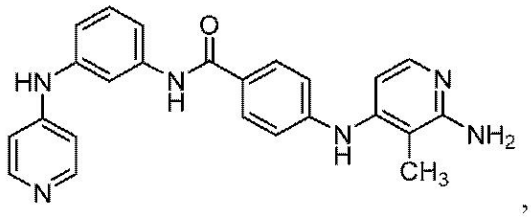
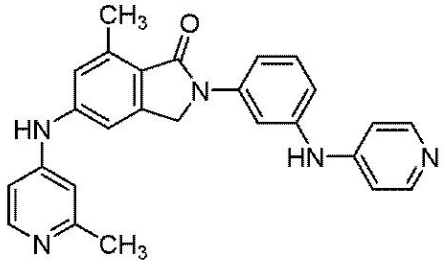
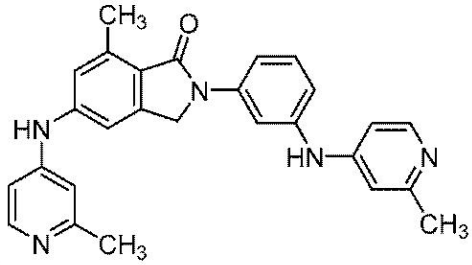
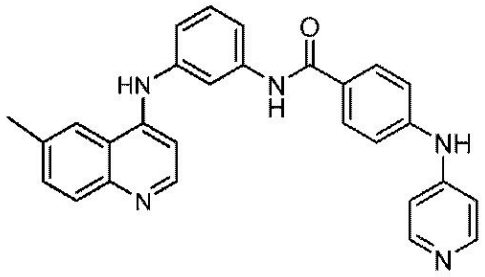
,

,

,

,

,

,

.

【化８１３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化８１４】

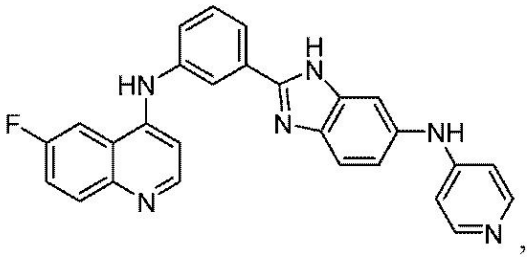
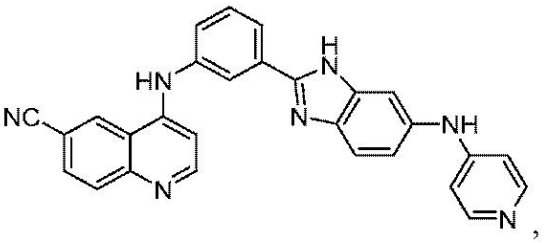
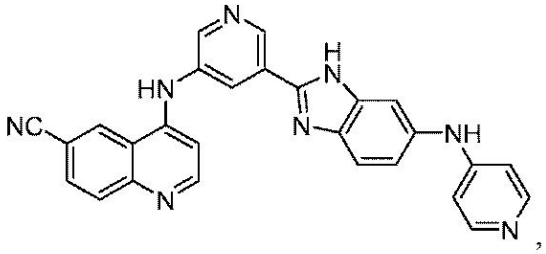
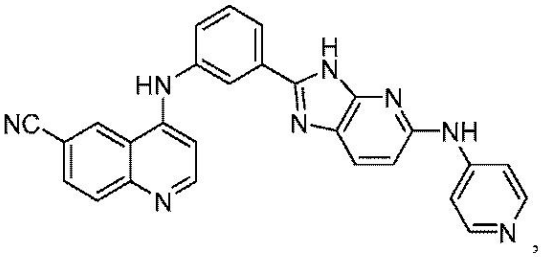
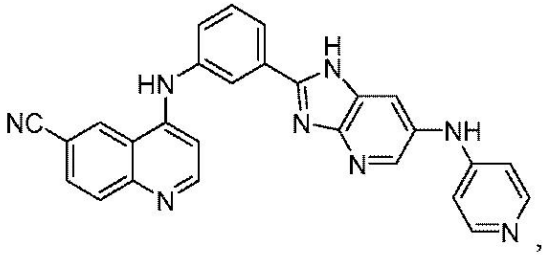
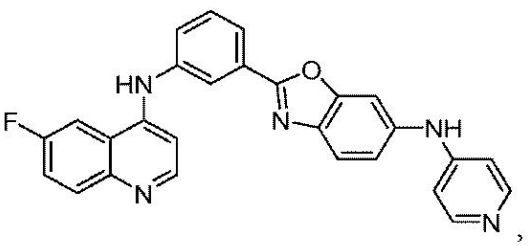

,

,

,

,または


である。

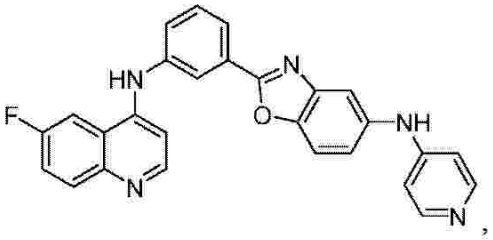
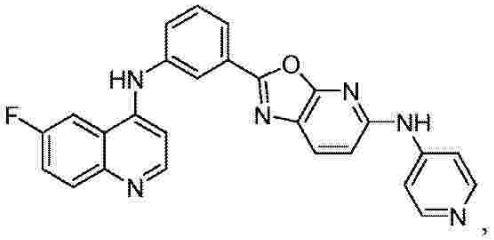
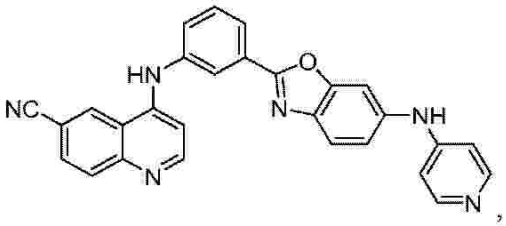
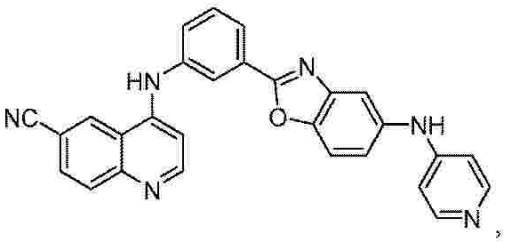
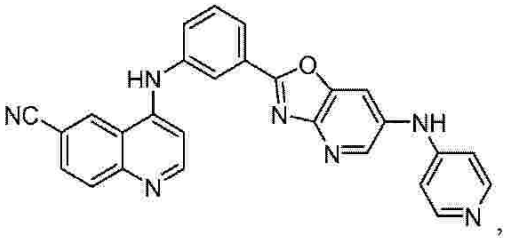
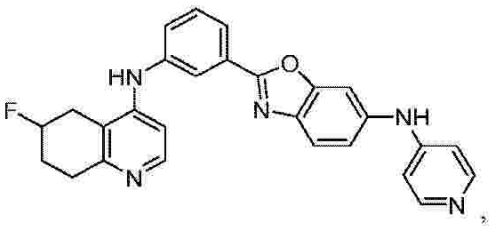
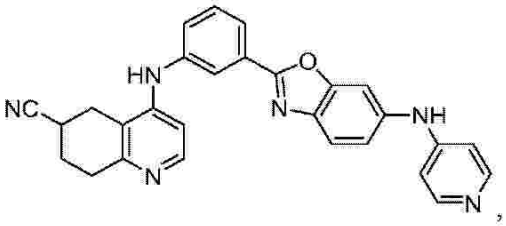
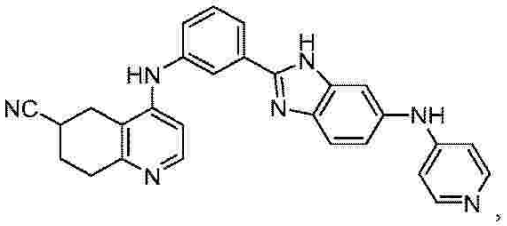
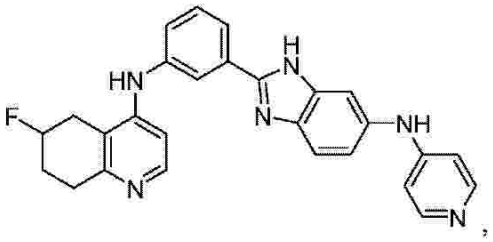
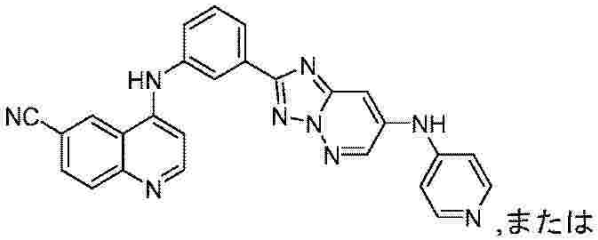
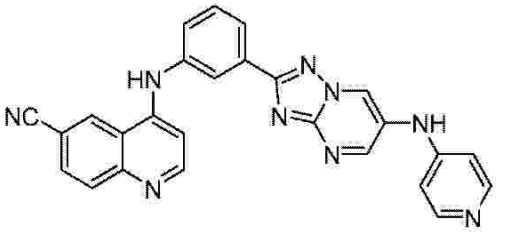
【０３５８】

一部の実施形態では、式IIIbの化合物は、

【化８１５】


,

,

,

,

,

,

【化８１６】

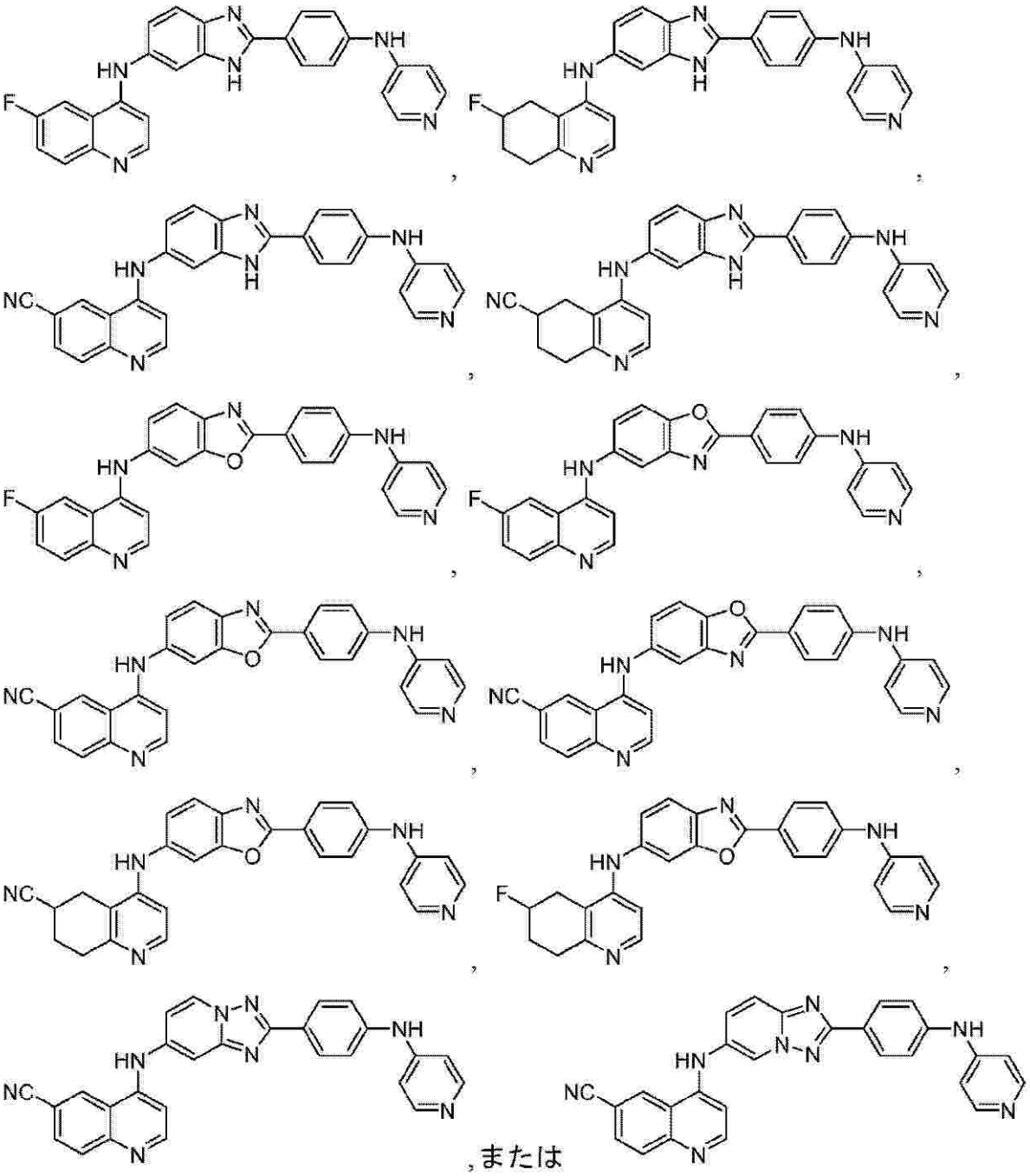

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,または


である。

【０３５９】

一部の実施形態では、式IIIｃの化合物は、

【化８１７】

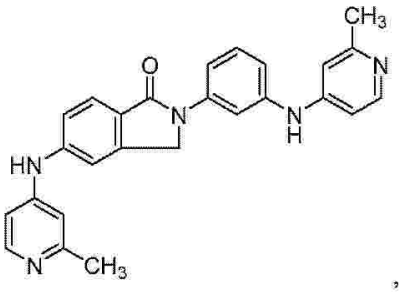
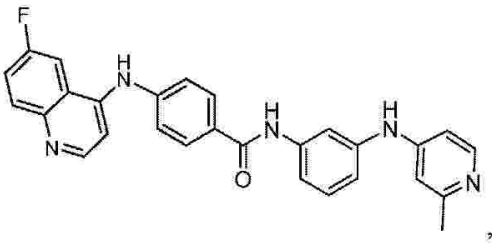
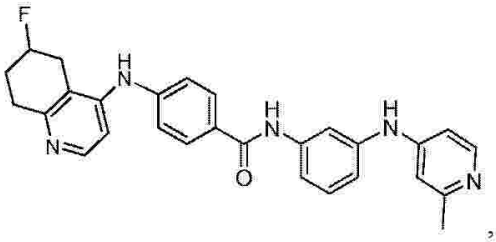
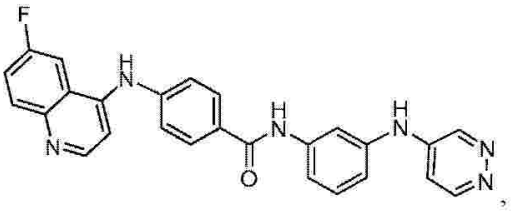
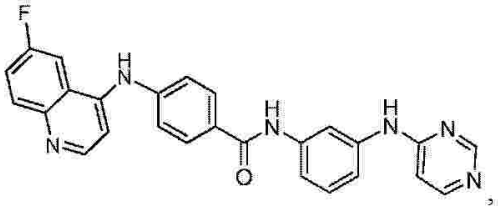
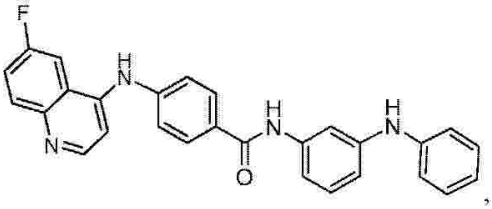
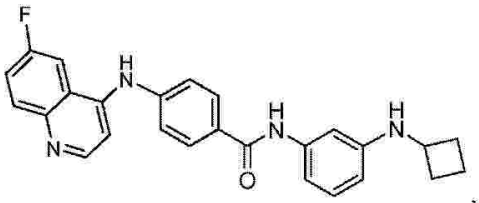
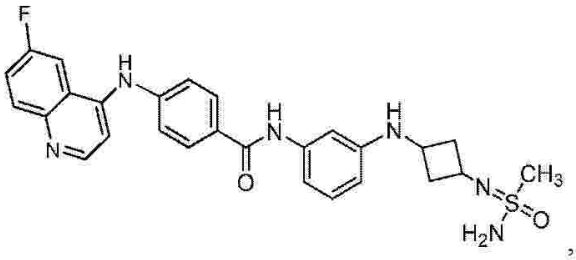
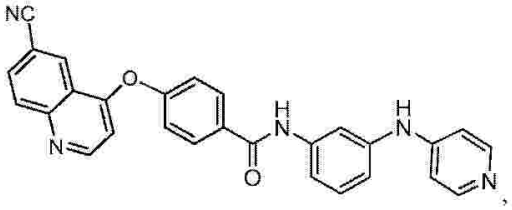
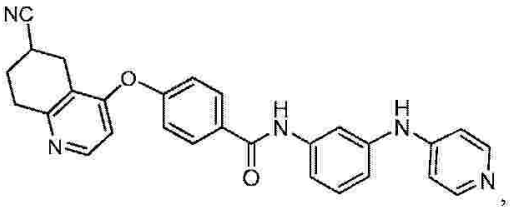


である。

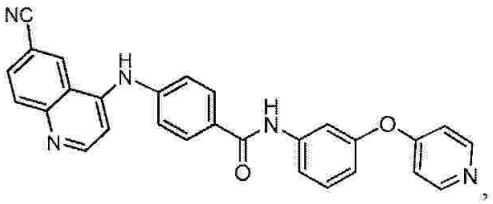
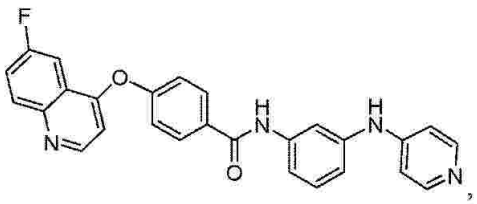
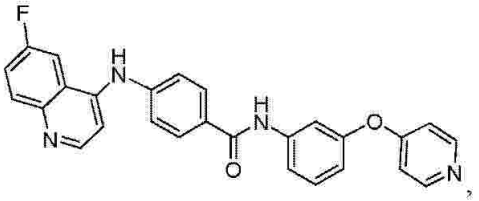
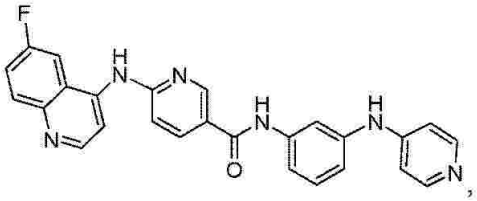
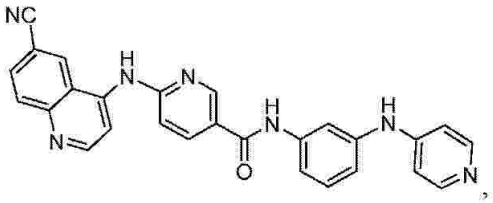
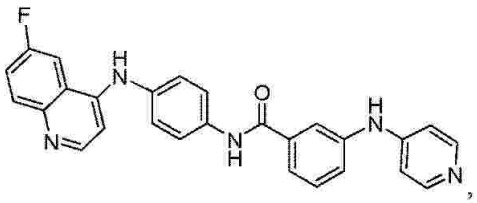
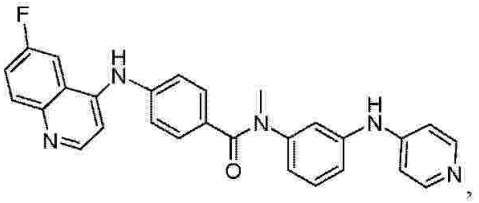
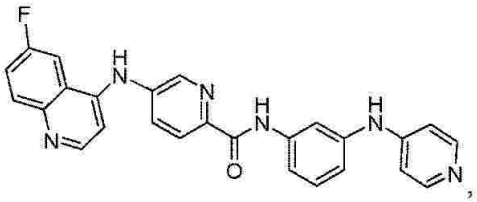
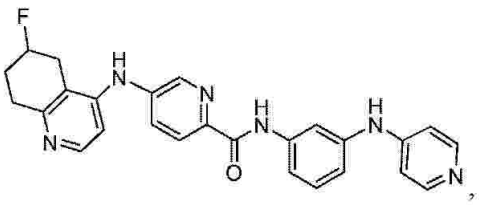
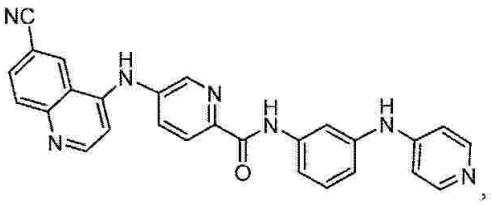
【０３６０】

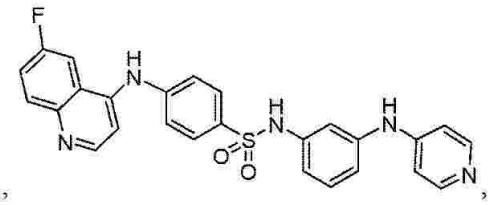
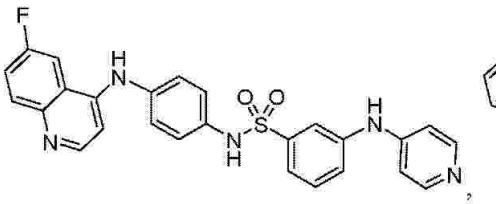
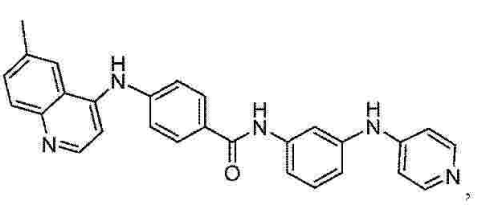
一部の実施形態では、式IVaの化合物は、

【化８１８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化８１９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

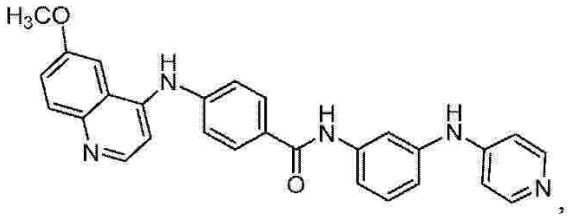
,

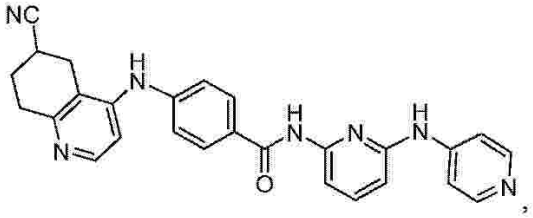
,

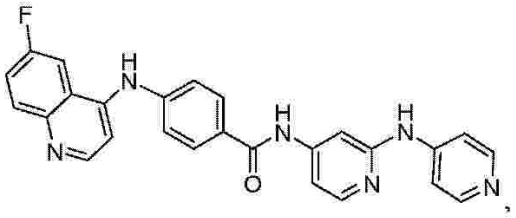
,

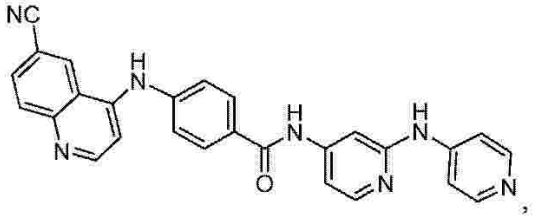
,

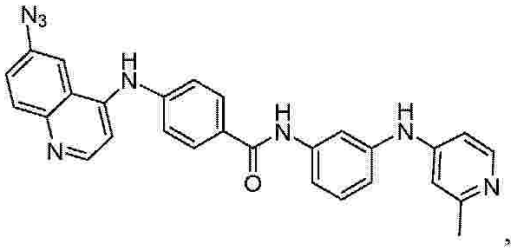
【化８２０】

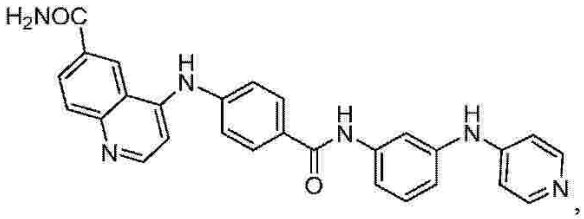


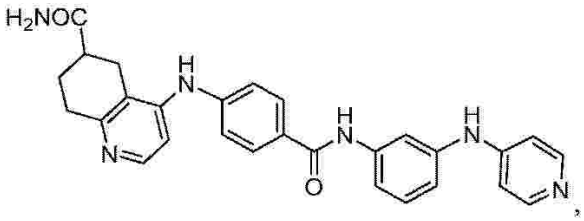


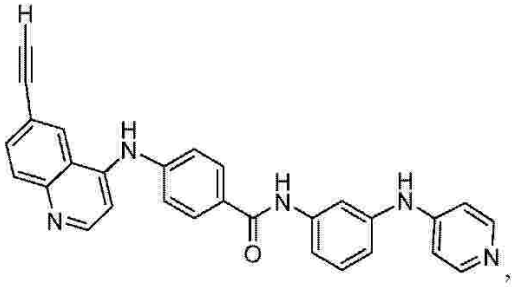




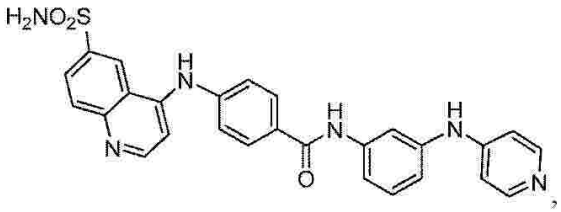


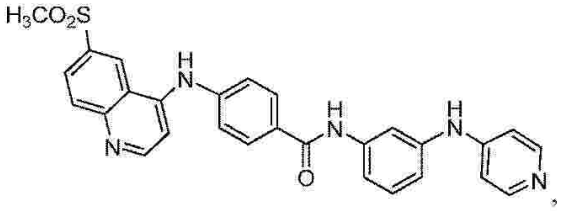


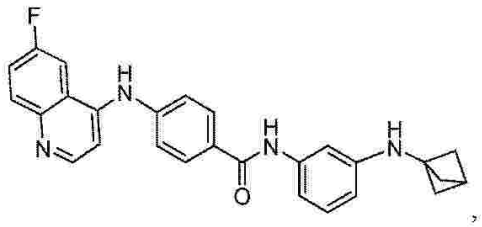


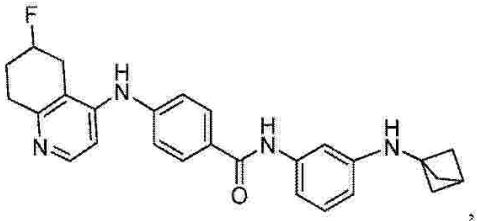


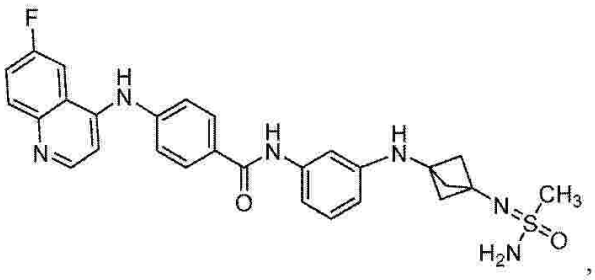
【化８２１】

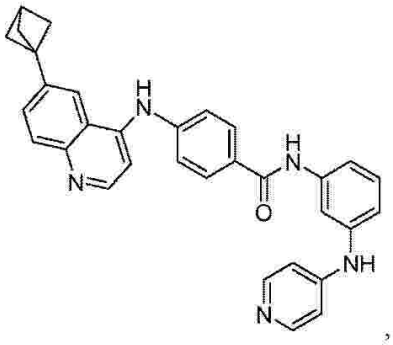


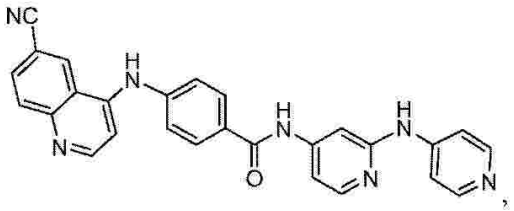


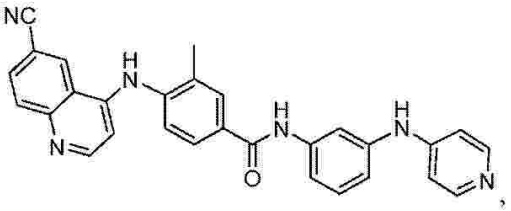


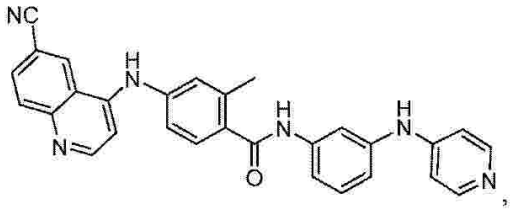


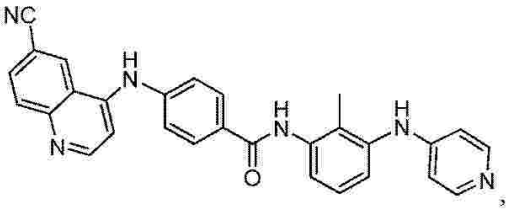




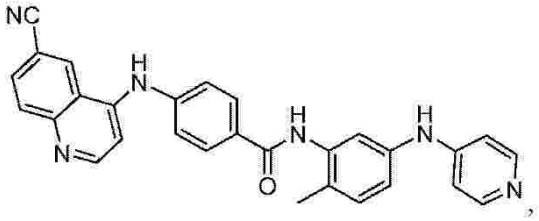
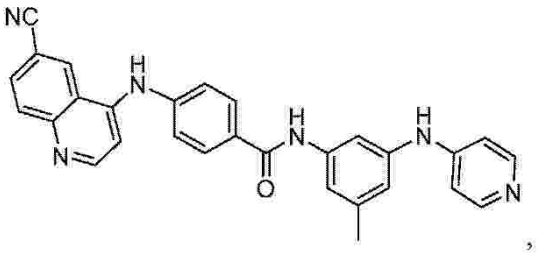
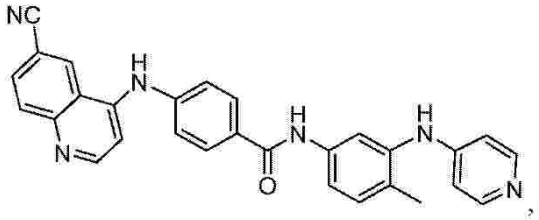
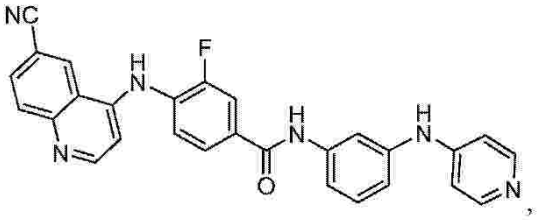
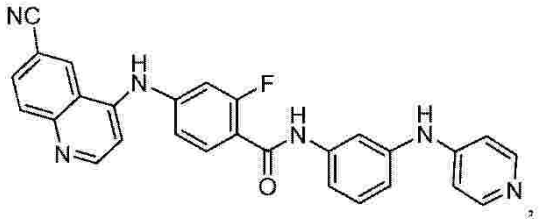
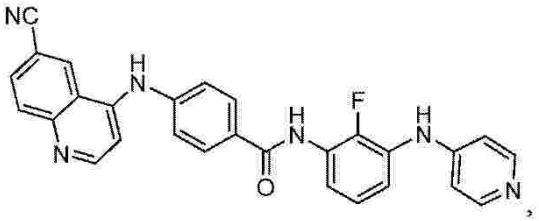
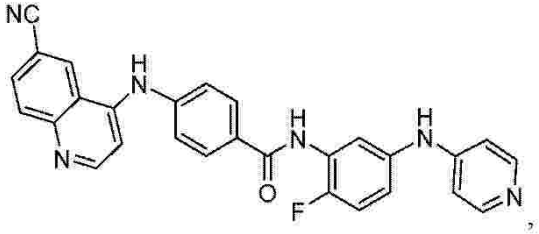
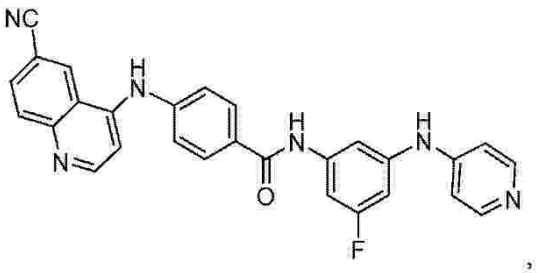
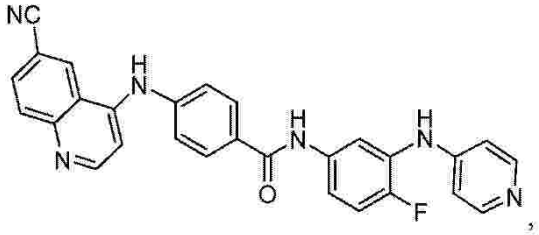
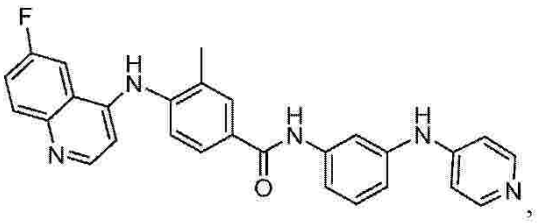
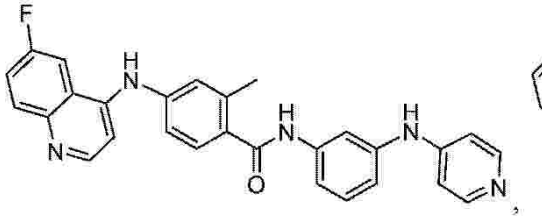
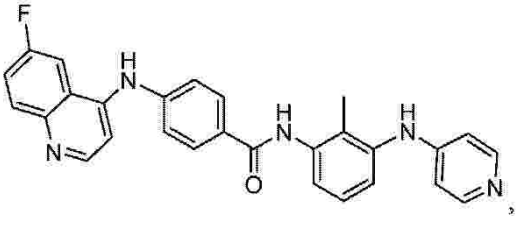




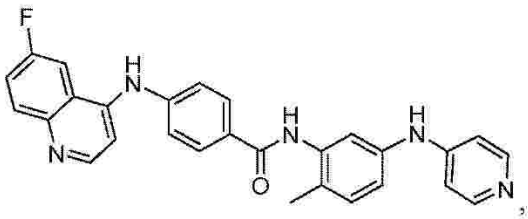
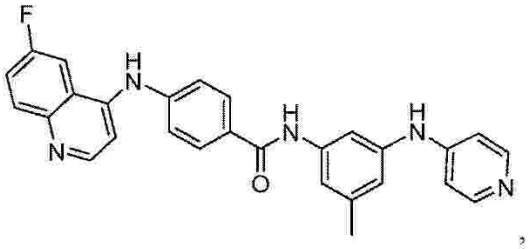
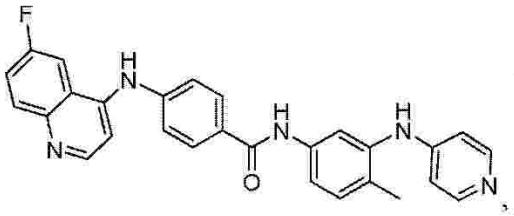
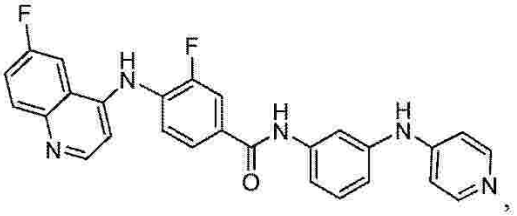
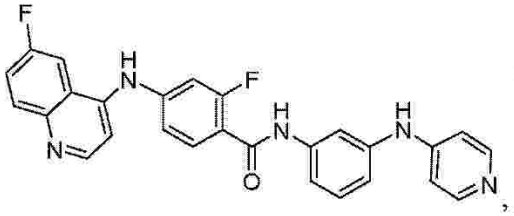
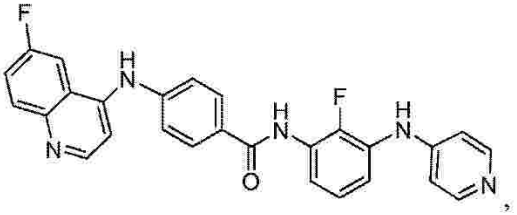
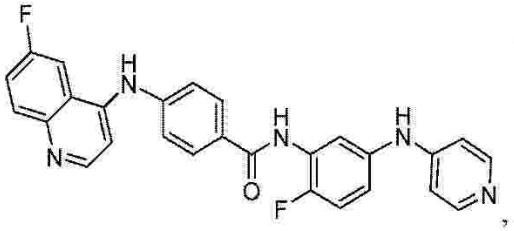
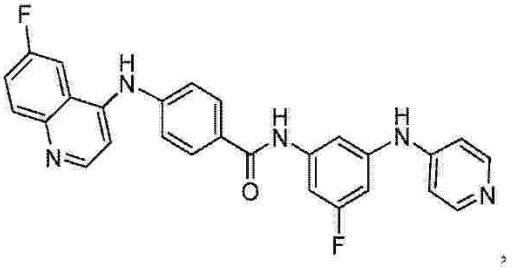
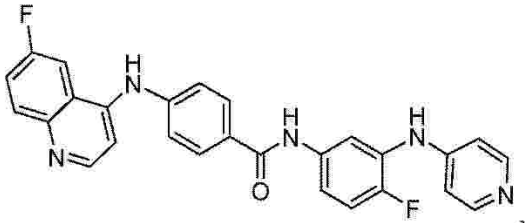
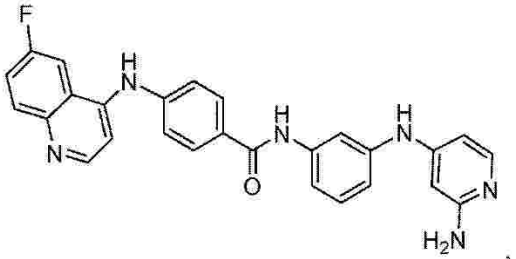


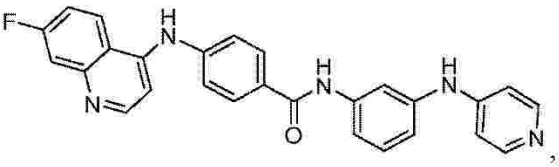


【化８２２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化８２３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

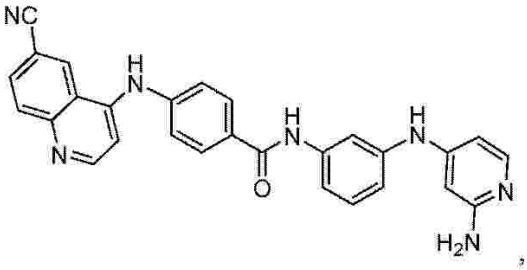
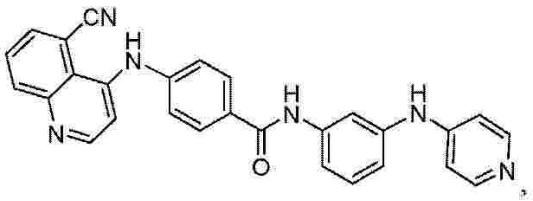
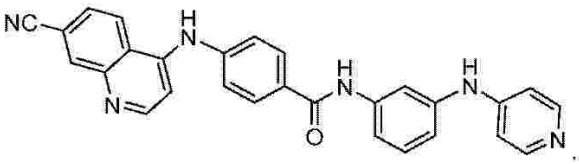
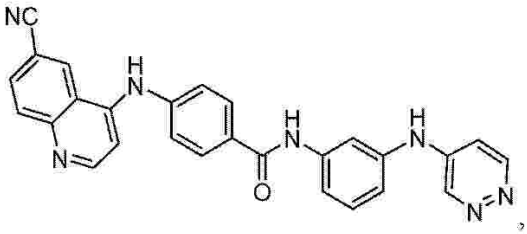
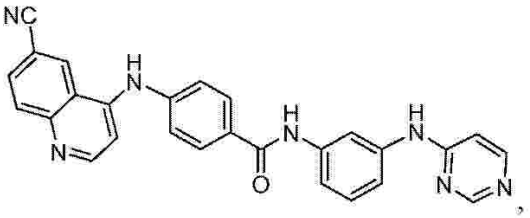
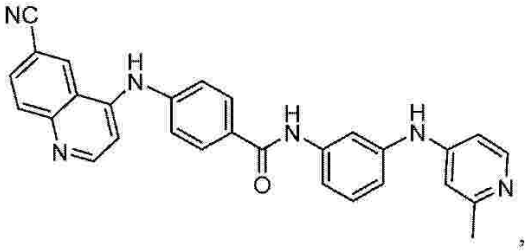
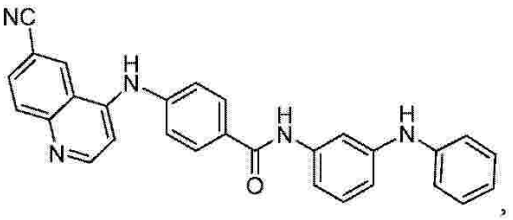
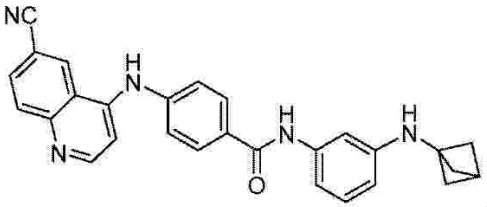
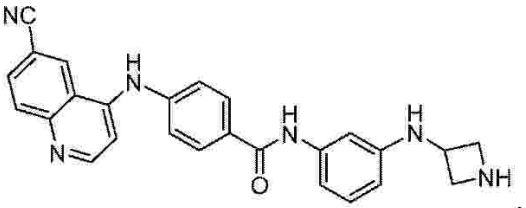
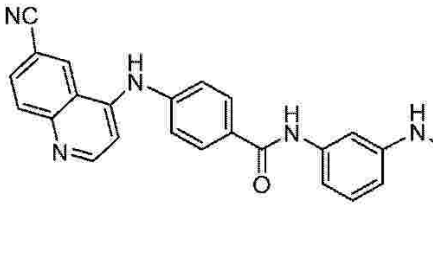
20

30

40

50

【化８２４】


,

,

.

,

,

,

,

,

,

.

,

,

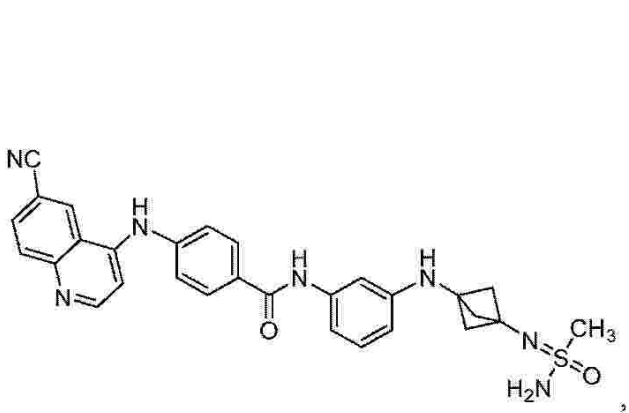
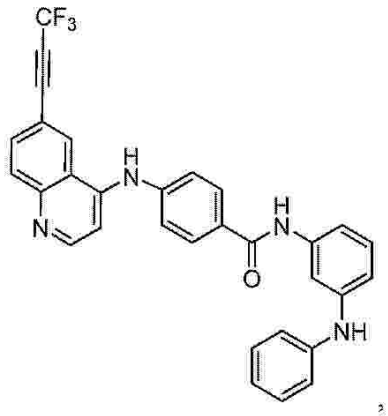
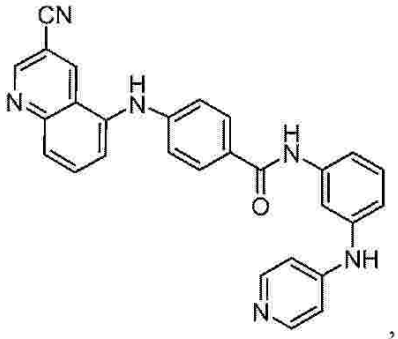
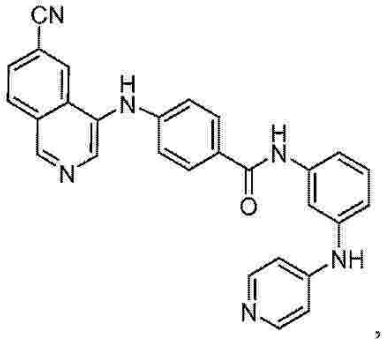
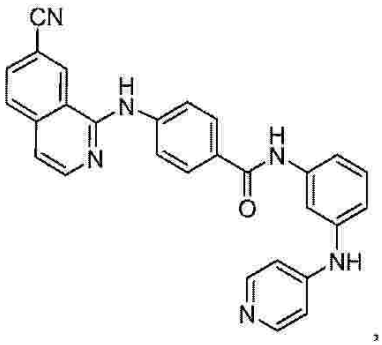
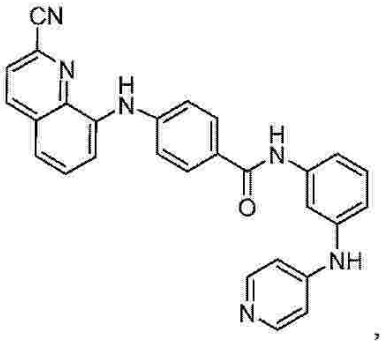
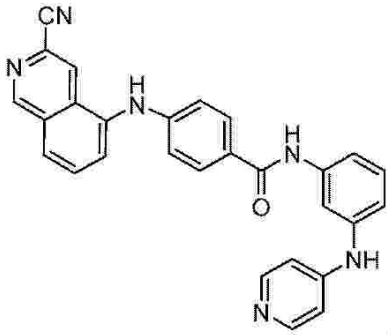
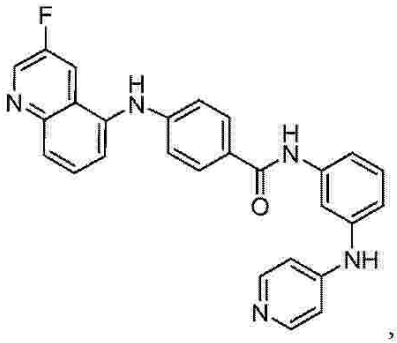
,

,

,

,

【化８２５】


,

,

,

,

,

,

,

,

10

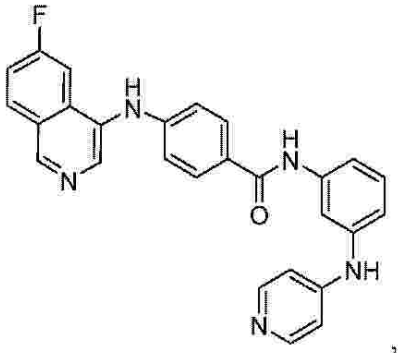
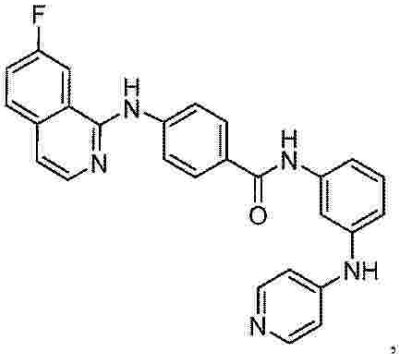
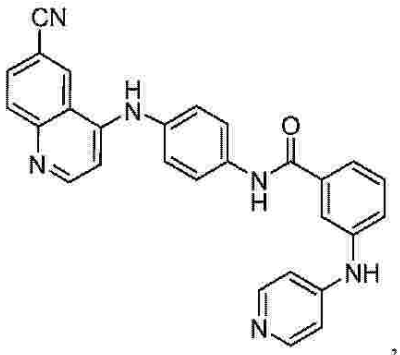
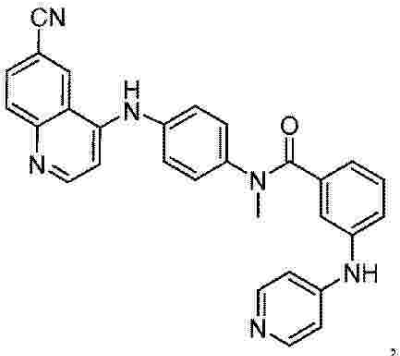
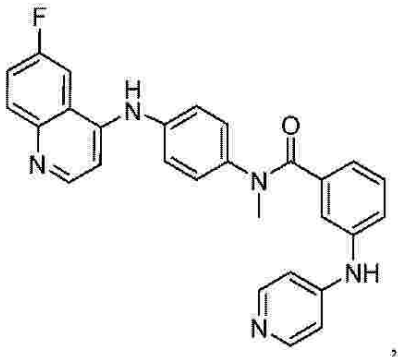
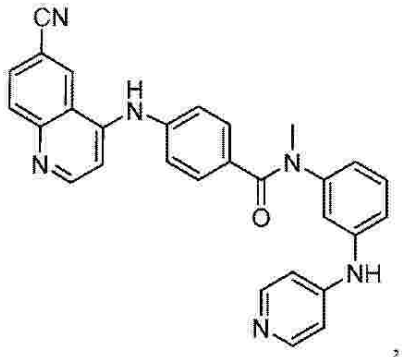
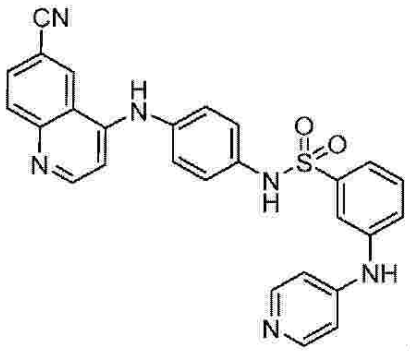
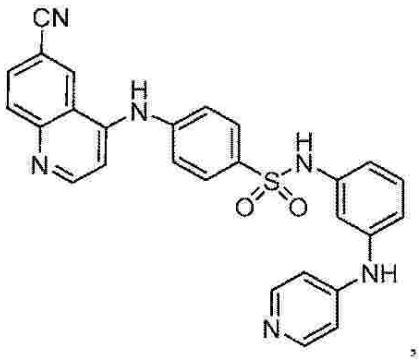
20

30

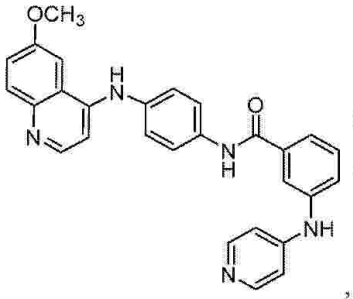
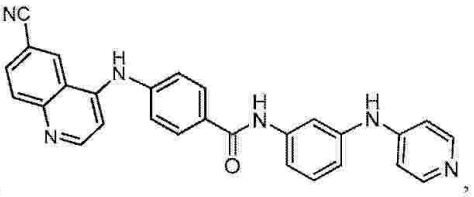
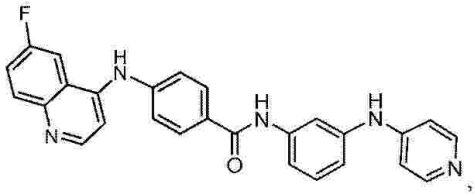
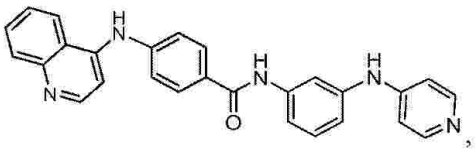
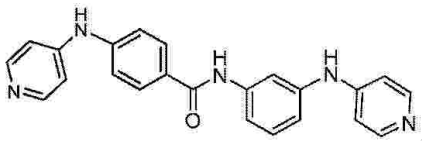
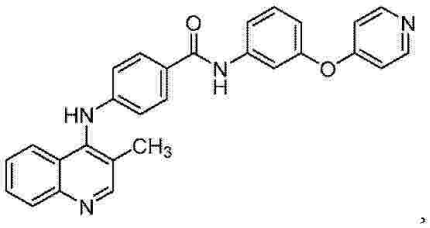
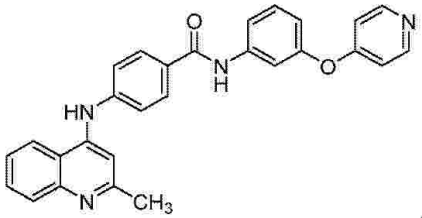
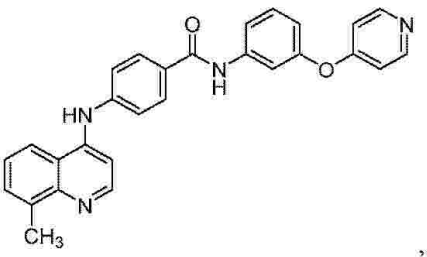
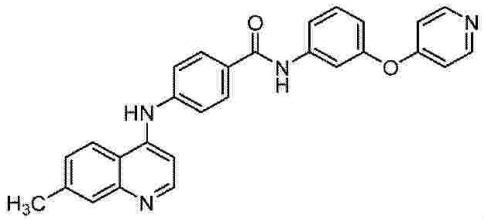
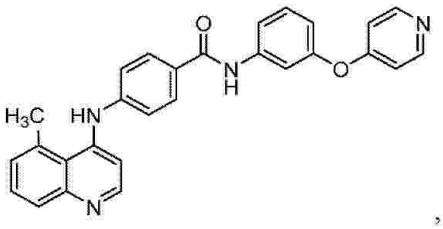
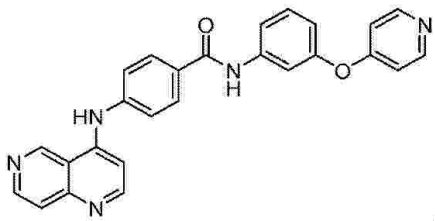
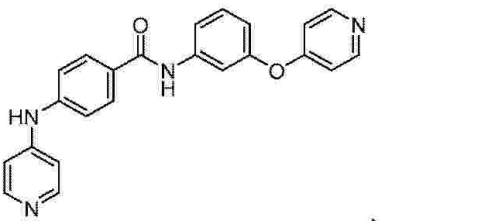
40

50

【化８２６】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化８２７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

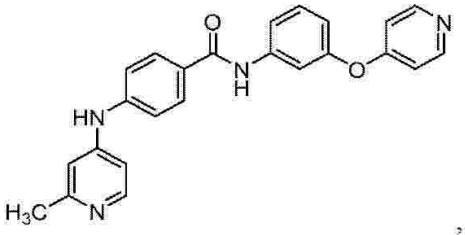
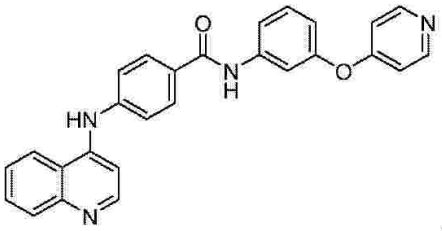
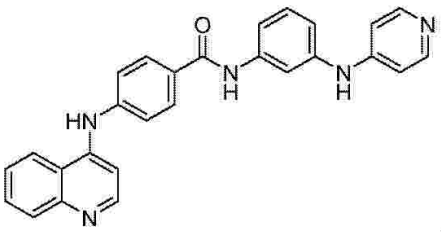
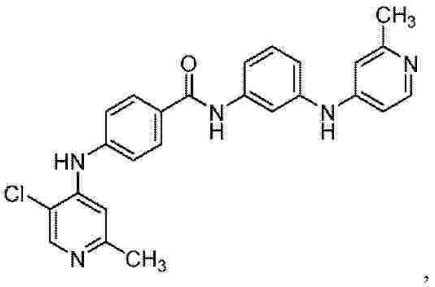
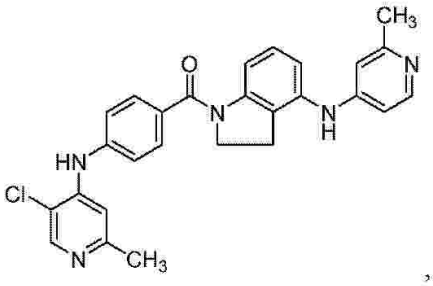
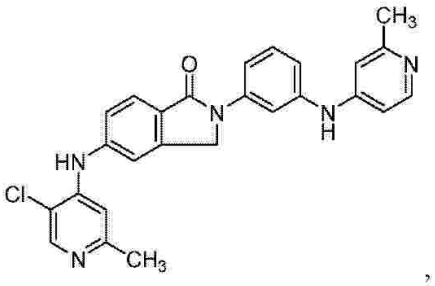
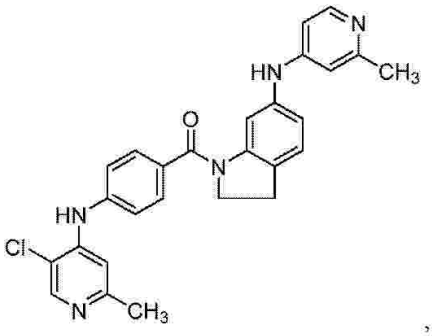
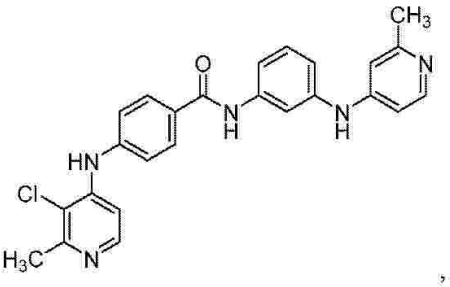
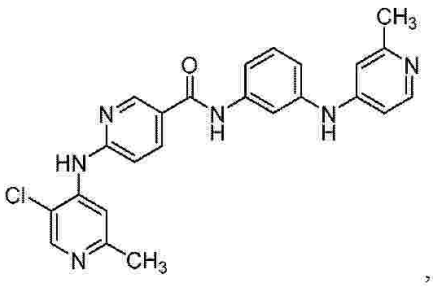
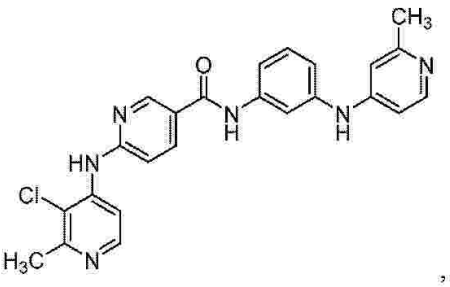
20

30

40

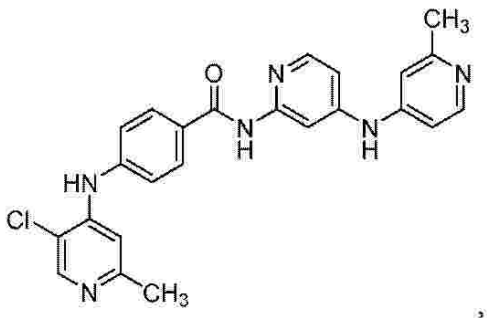
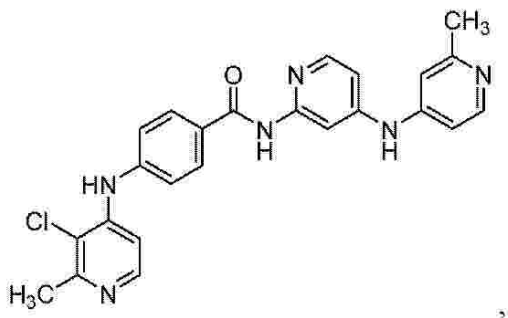
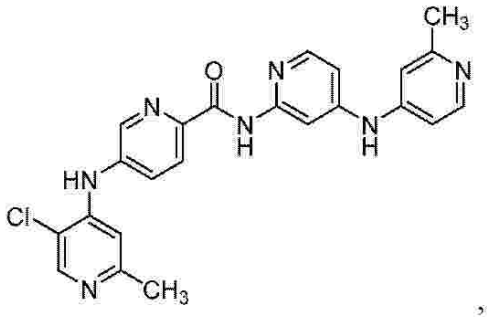
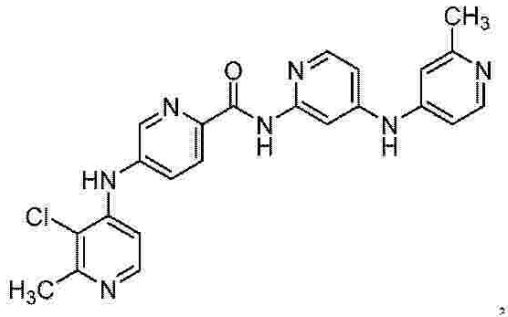
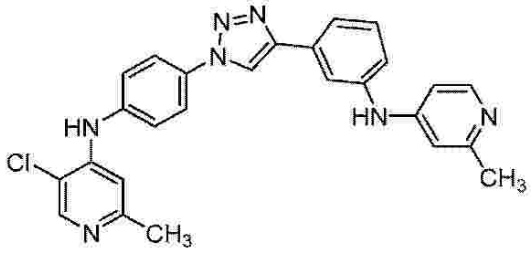
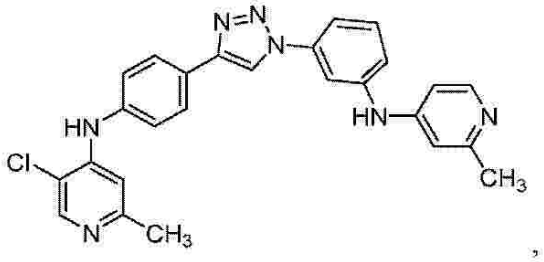
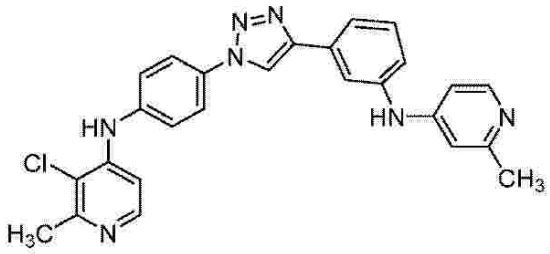
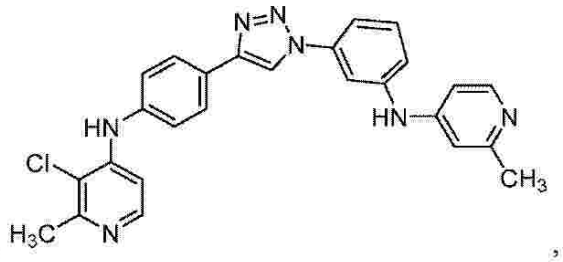
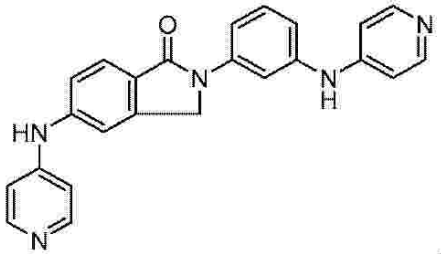
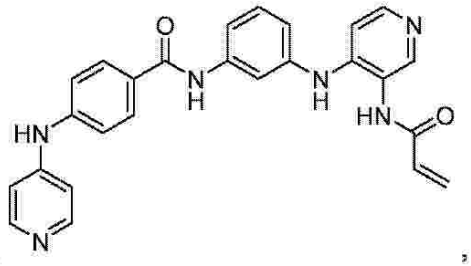
50

【化８２８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

50

【化８２９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

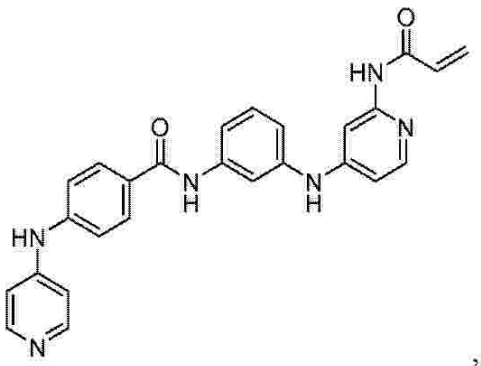
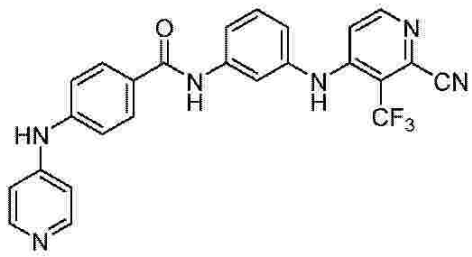
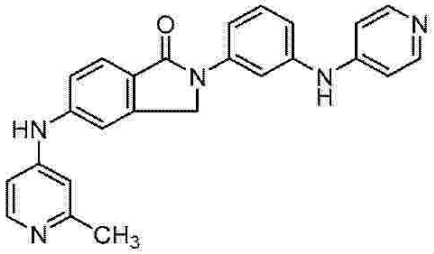
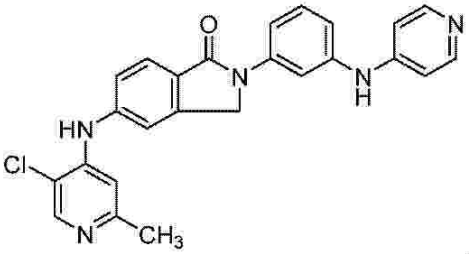
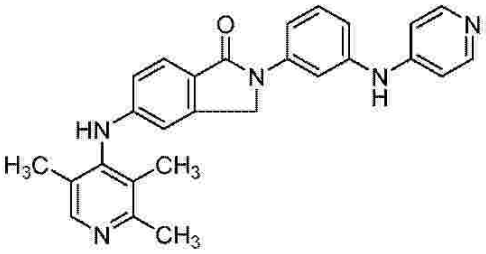
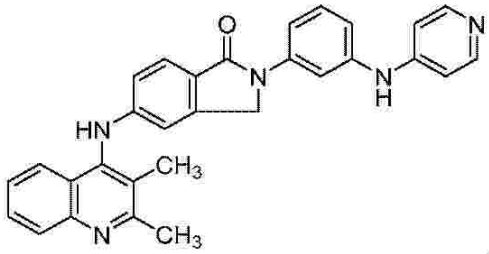
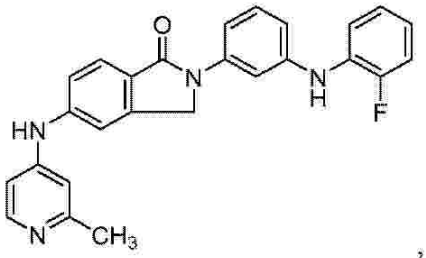
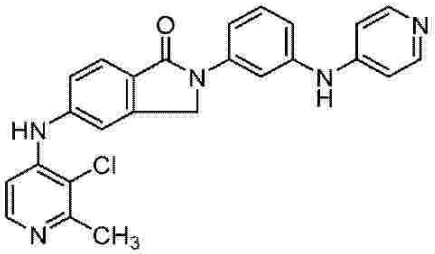
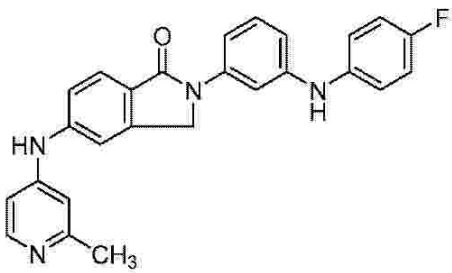
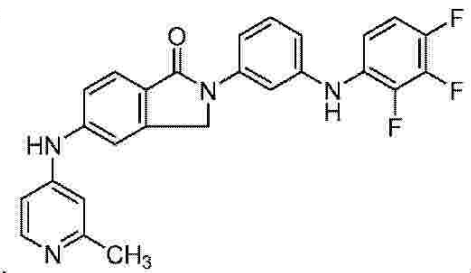
20

30

40

50

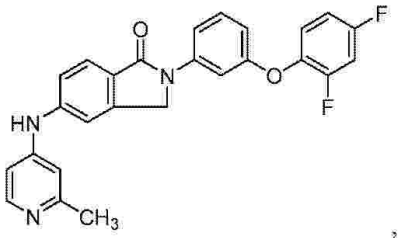
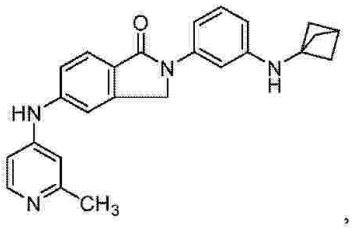
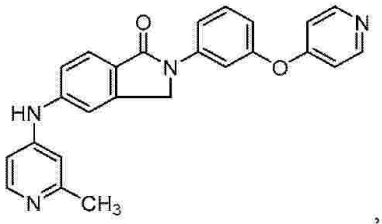
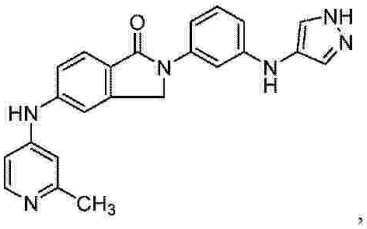
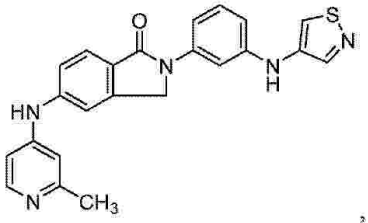
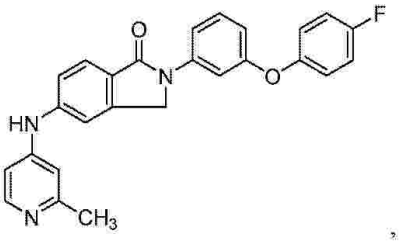
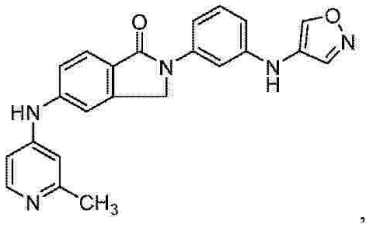
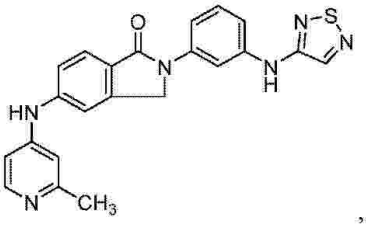
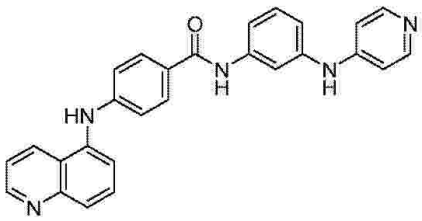
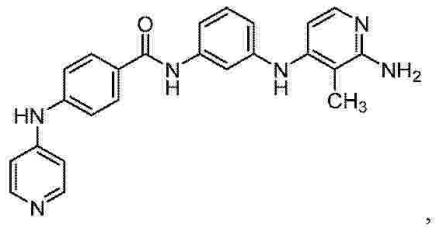
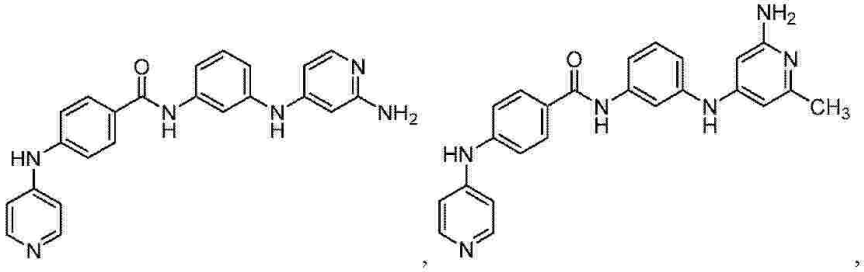
【化８３０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

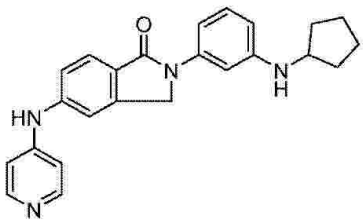
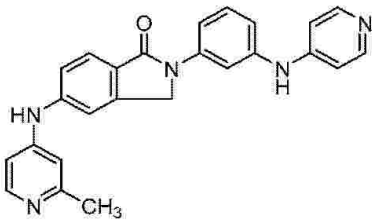
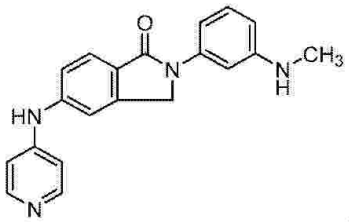
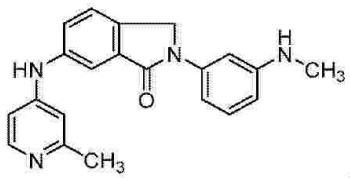
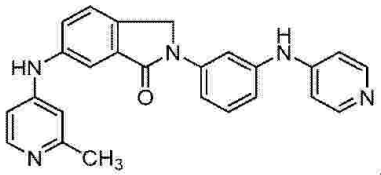
,

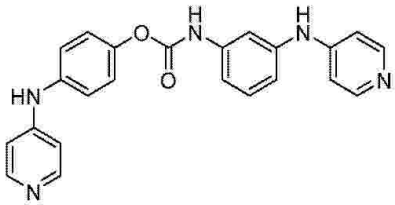
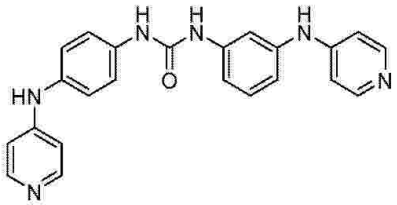
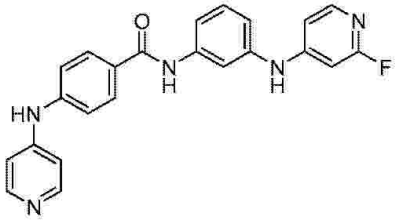
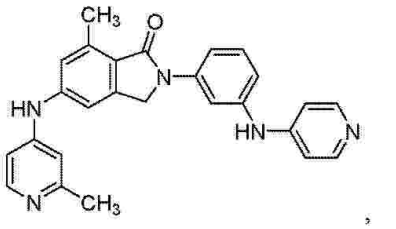
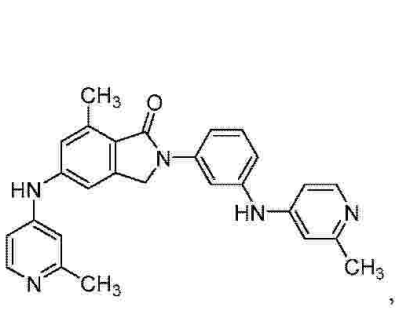
【化８３１】

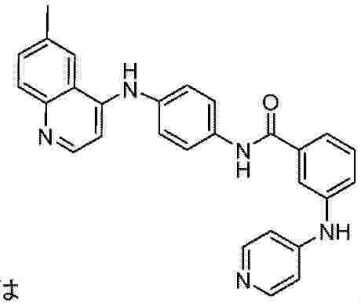

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化８３２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

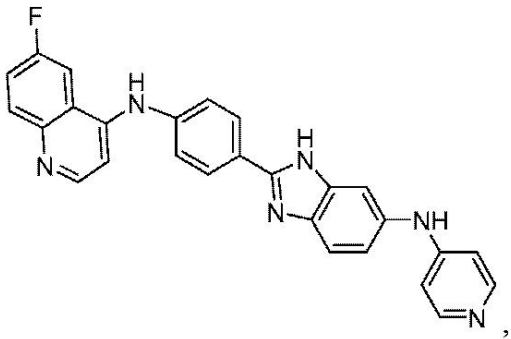
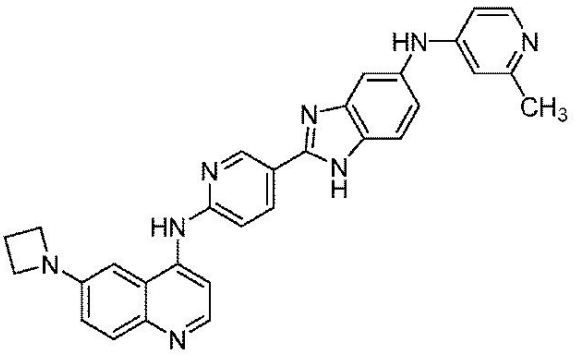
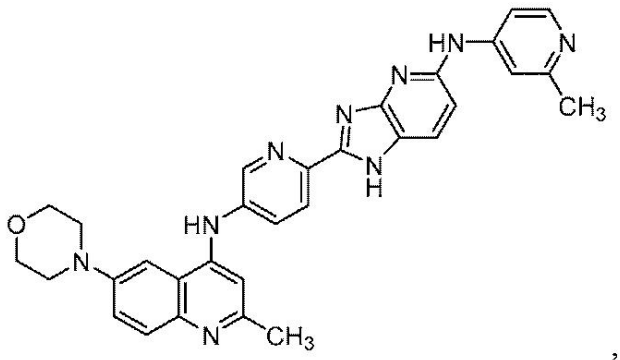
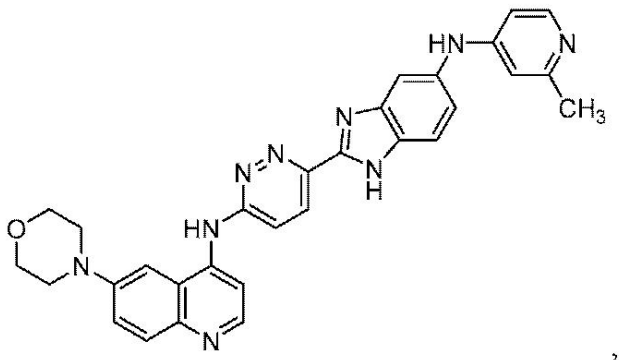
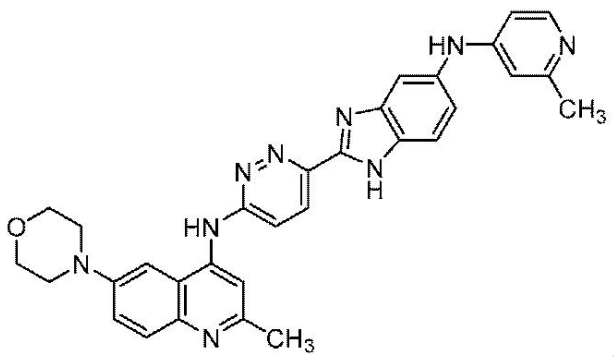
,

,または

である。

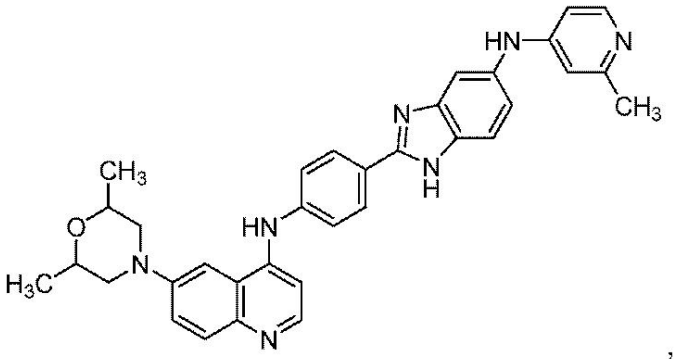
【０３６１】

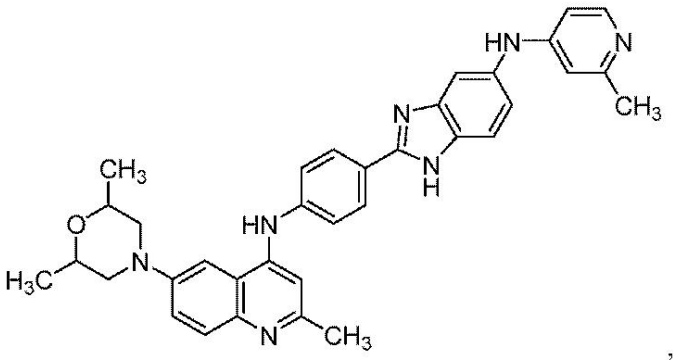
一部の実施形態では、式IVｂの化合物は、

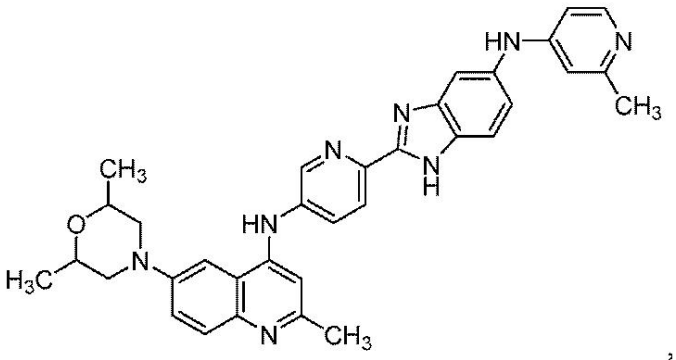
【化８３３】

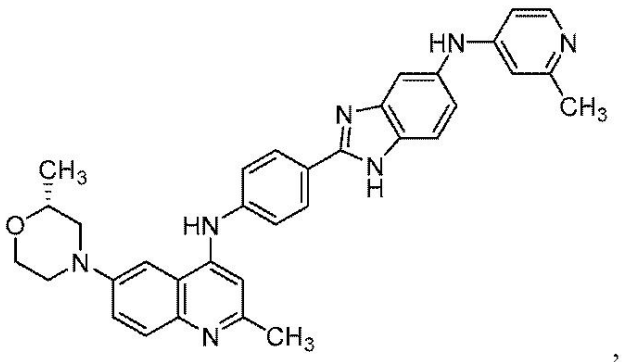

,

,

,

,

,

【化８３４】

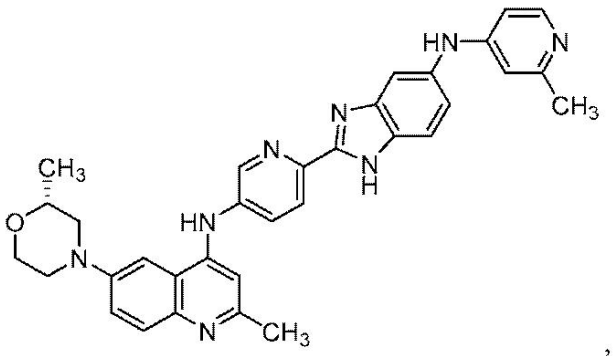

,

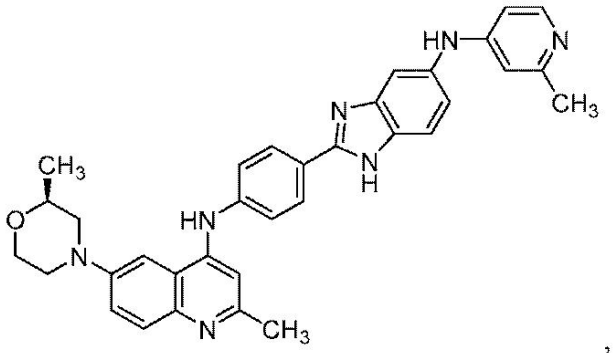

,

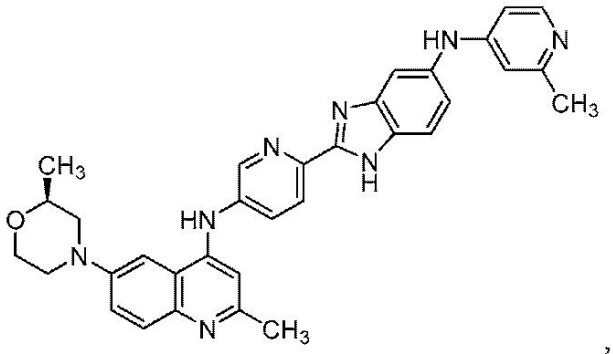

,

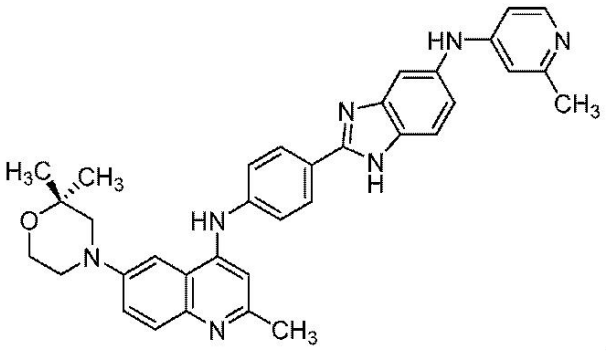

,

【化８３５】

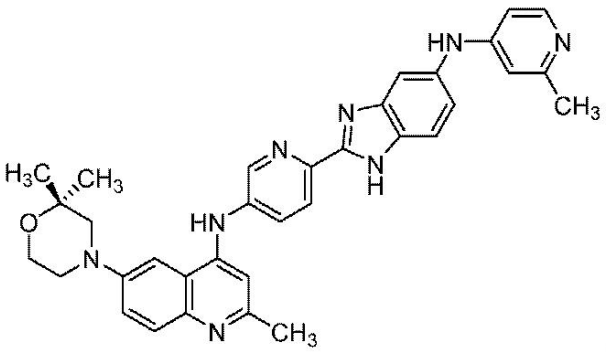

,


,

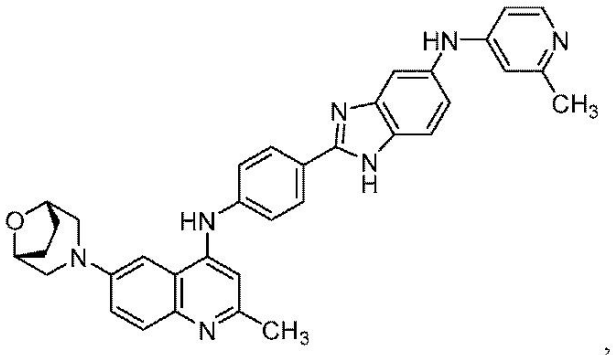

,


,

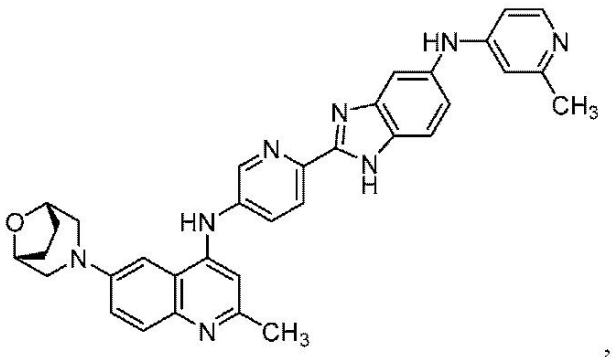
【化８３６】


HN
N
CH3
N
N
H
H3C
CH3
O
HN
N
CH3

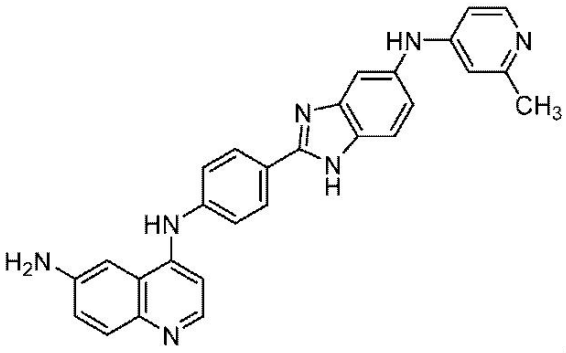
,


HN
N
CH3
N
N
H
O
HN
N
CH3

,

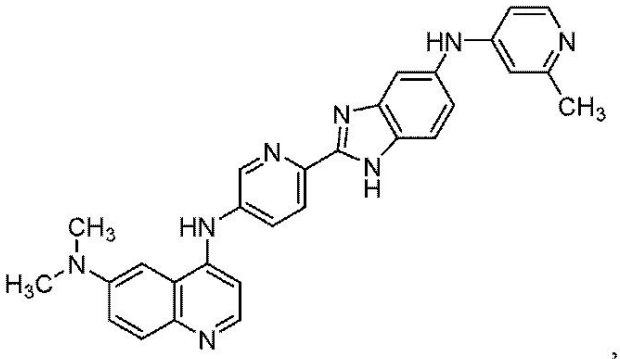

HN
N
CH3
N
N
H
O
HN
N
CH3

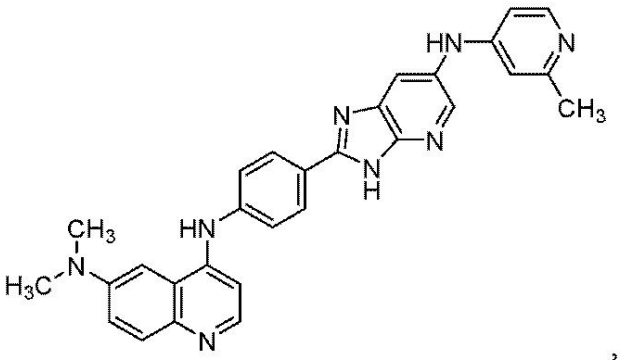
,

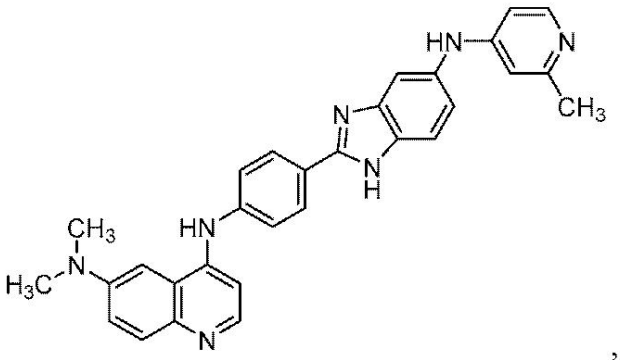

HN
N
CH3
N
N
H
HN
H2N
N

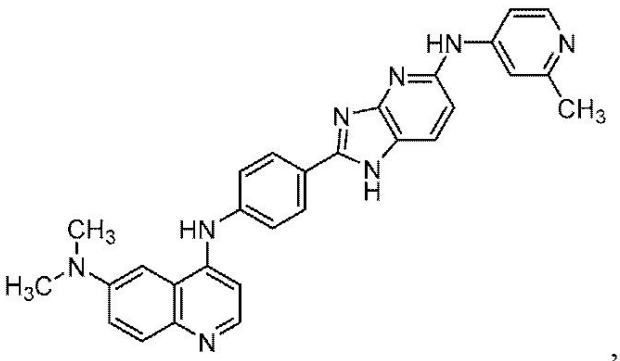
,

【化８３７】

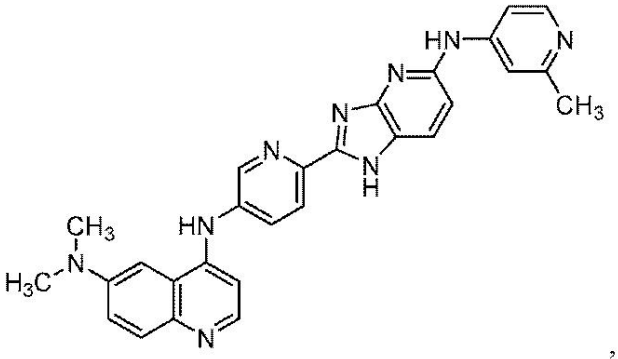
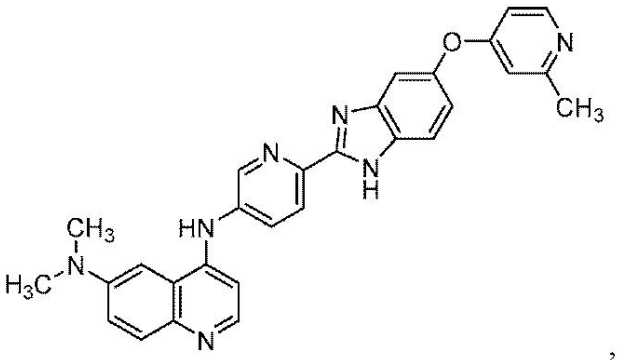
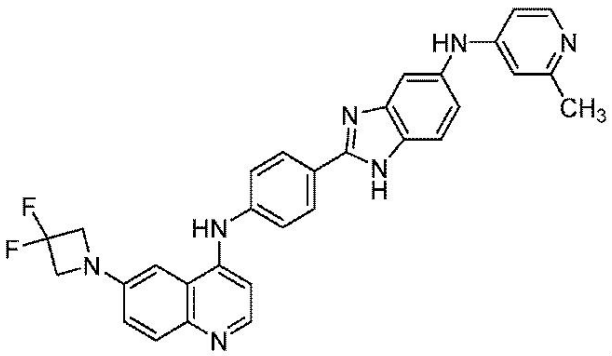
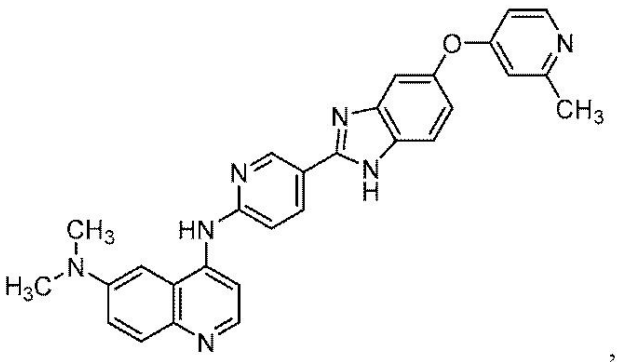
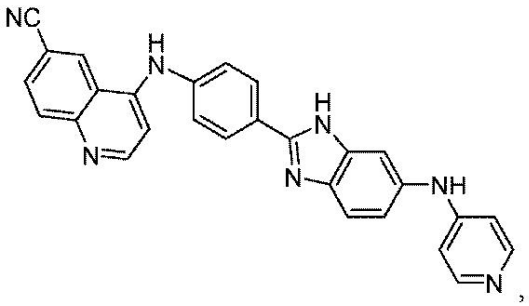

,


,

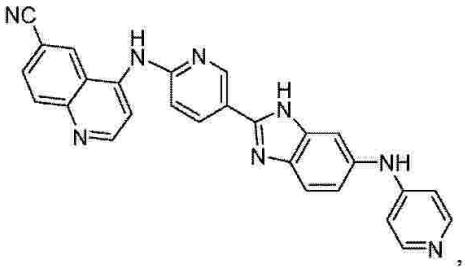
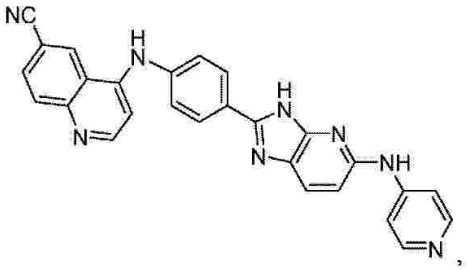
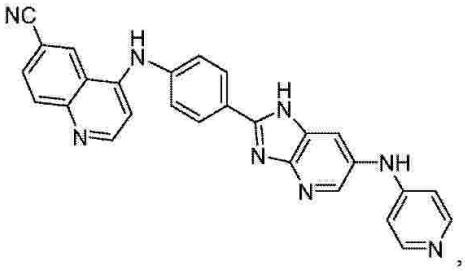
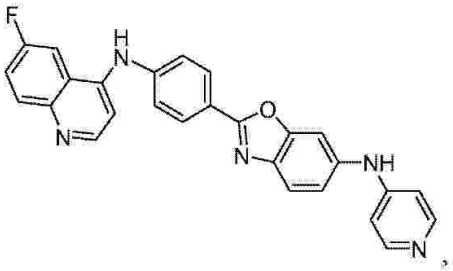
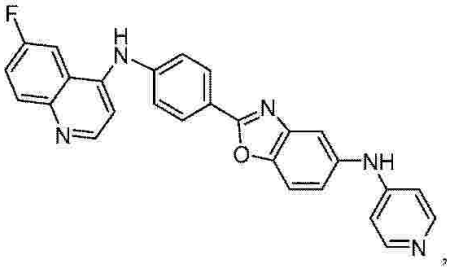
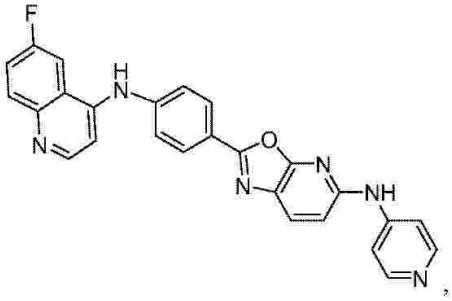
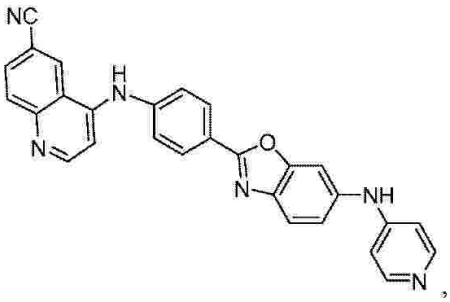
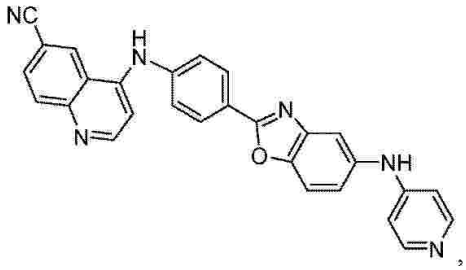
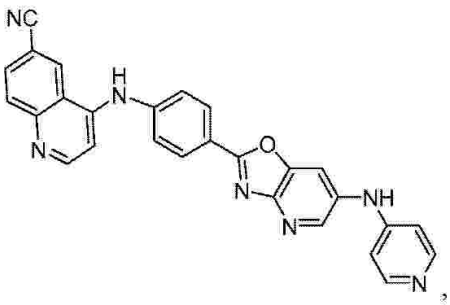
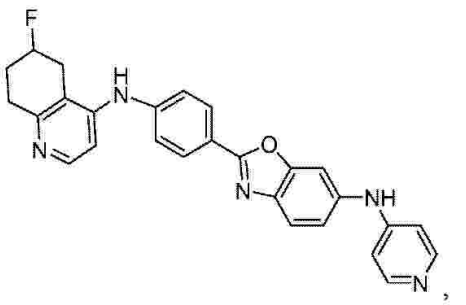

,


,

【化８３８】


,

,

,

,

,

【化８３９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

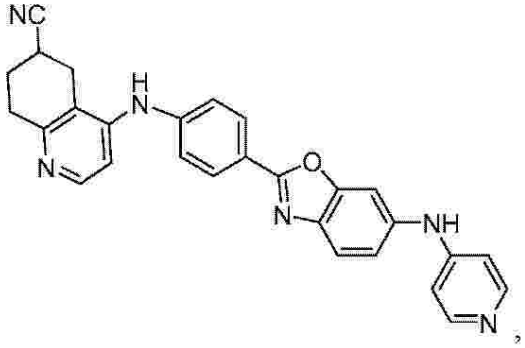
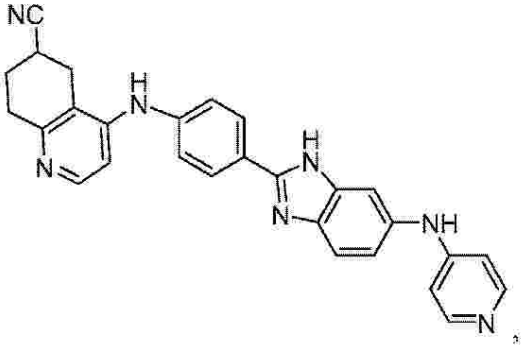
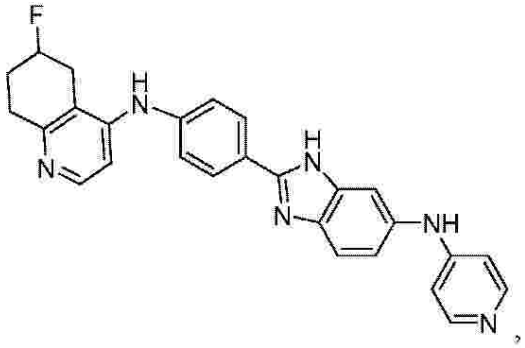
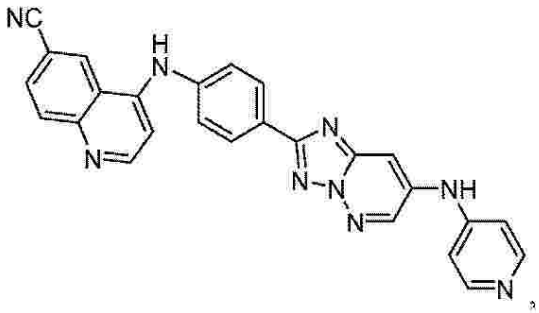
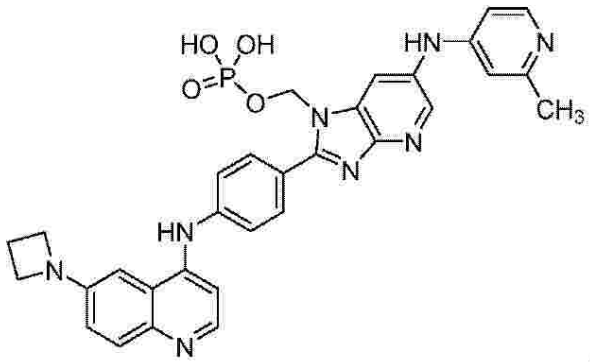
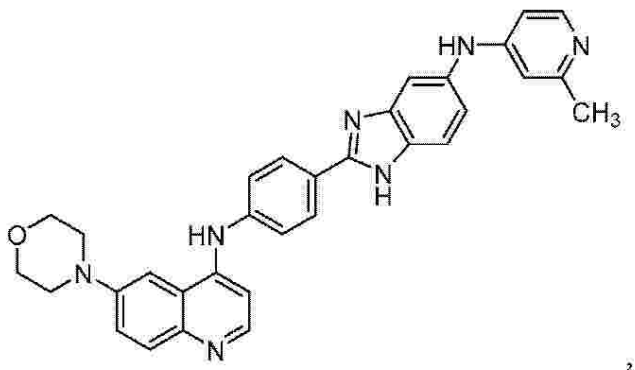
,

,

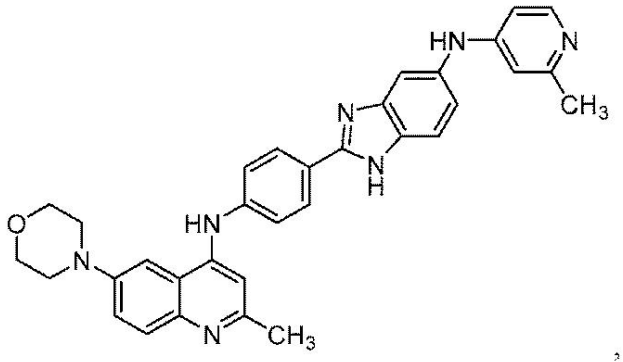
,

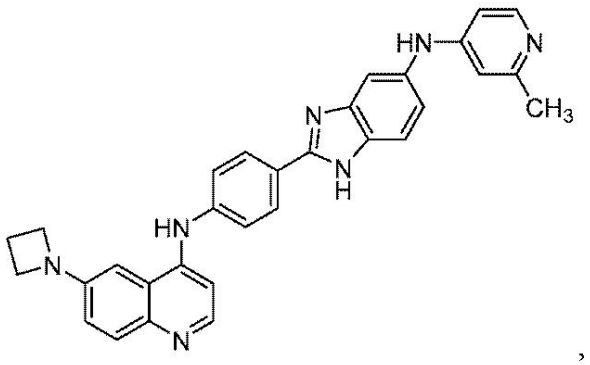
,

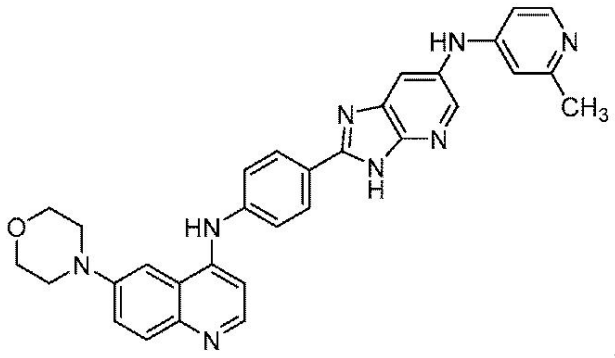
【化８４０】

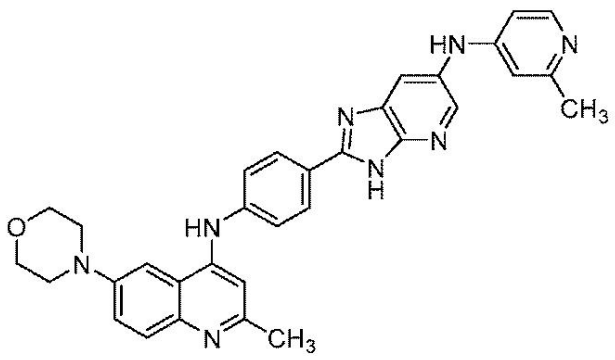

,

,

,

,

,

,

【化８４１】

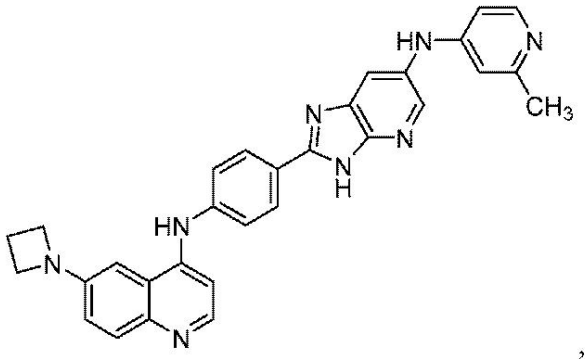

,


,

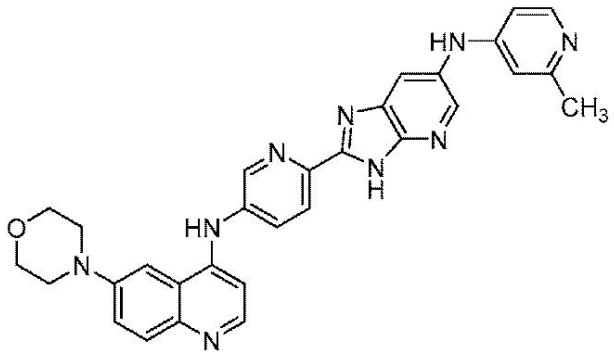

,


,

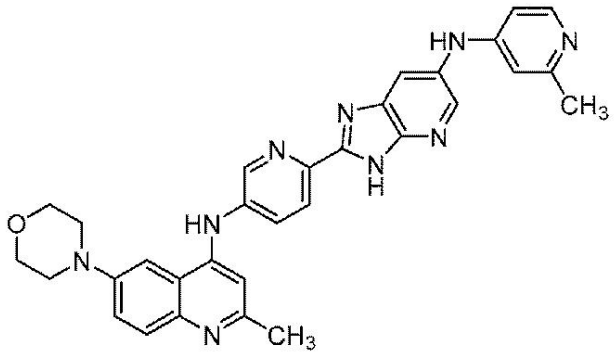
【化８４２】



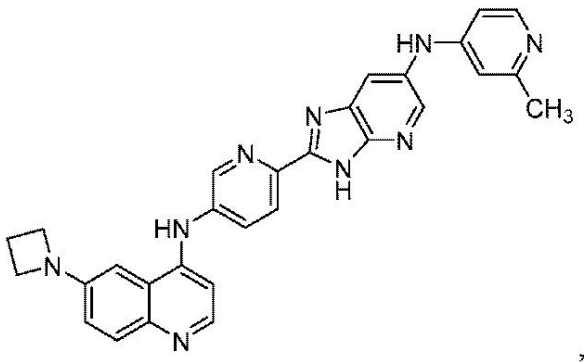
,



,

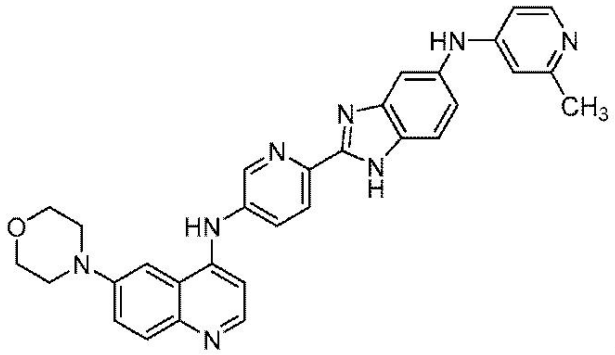


,

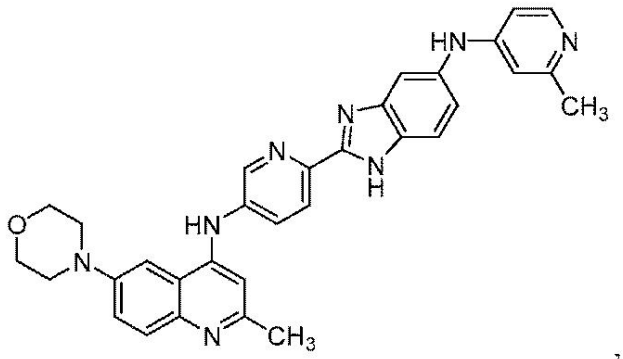


,

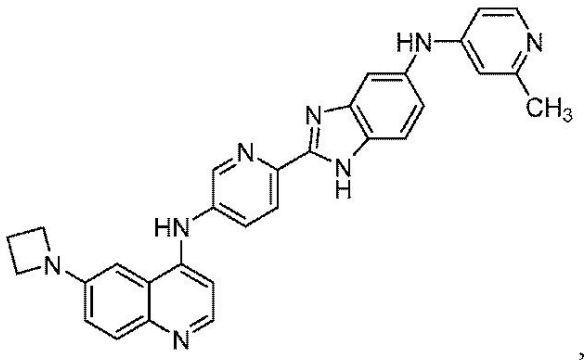
【化８４３】


HN
N
CH3
N
N
H
HN
O
N
N

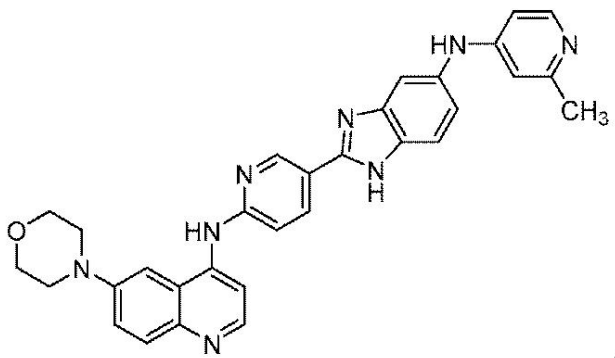
,


HN
N
CH3
N
N
H
HN
O
N
N
CH3

,

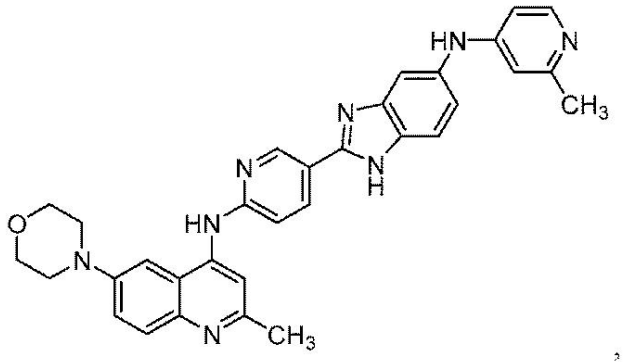

HN
N
CH3
N
N
H
HN
N
N

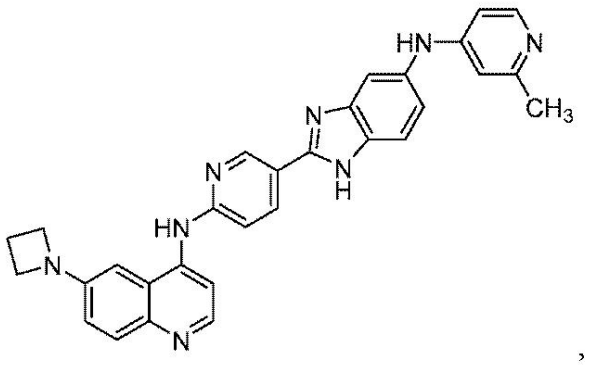
,

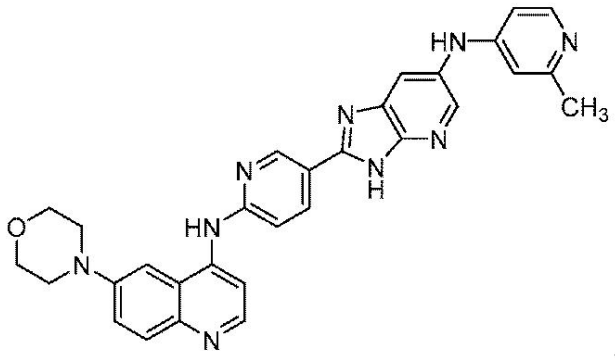

HN
N
CH3
N
N
H
HN
O
N
N

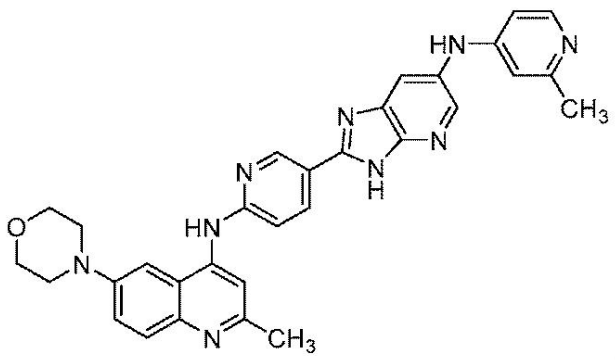
,

【化８４４】

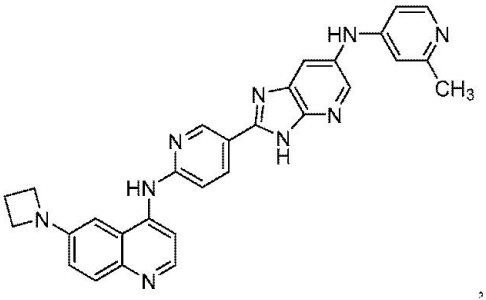

,


,

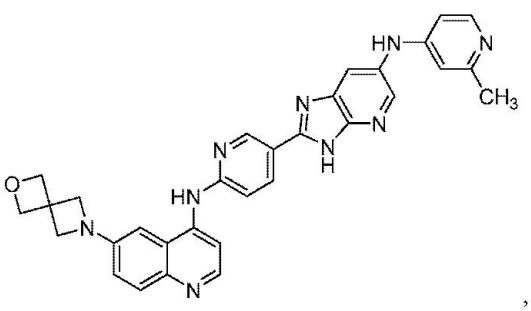

,


,

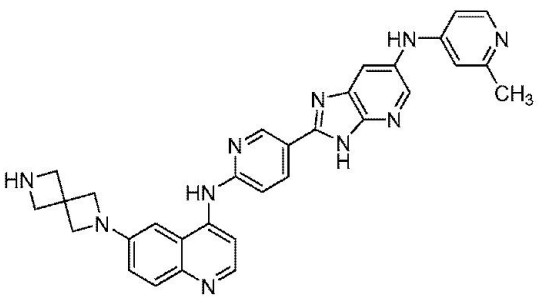
【化８４５】



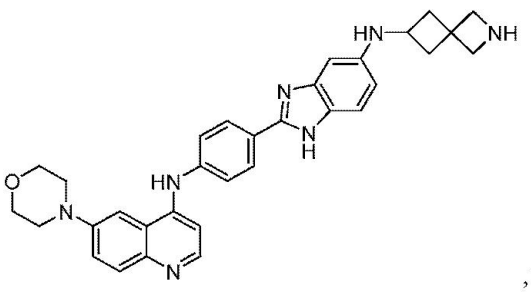
,



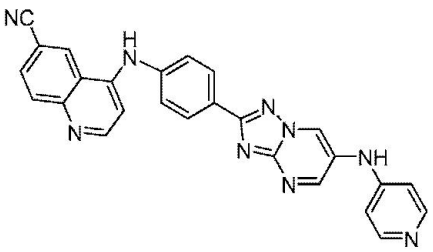
,



,



,または

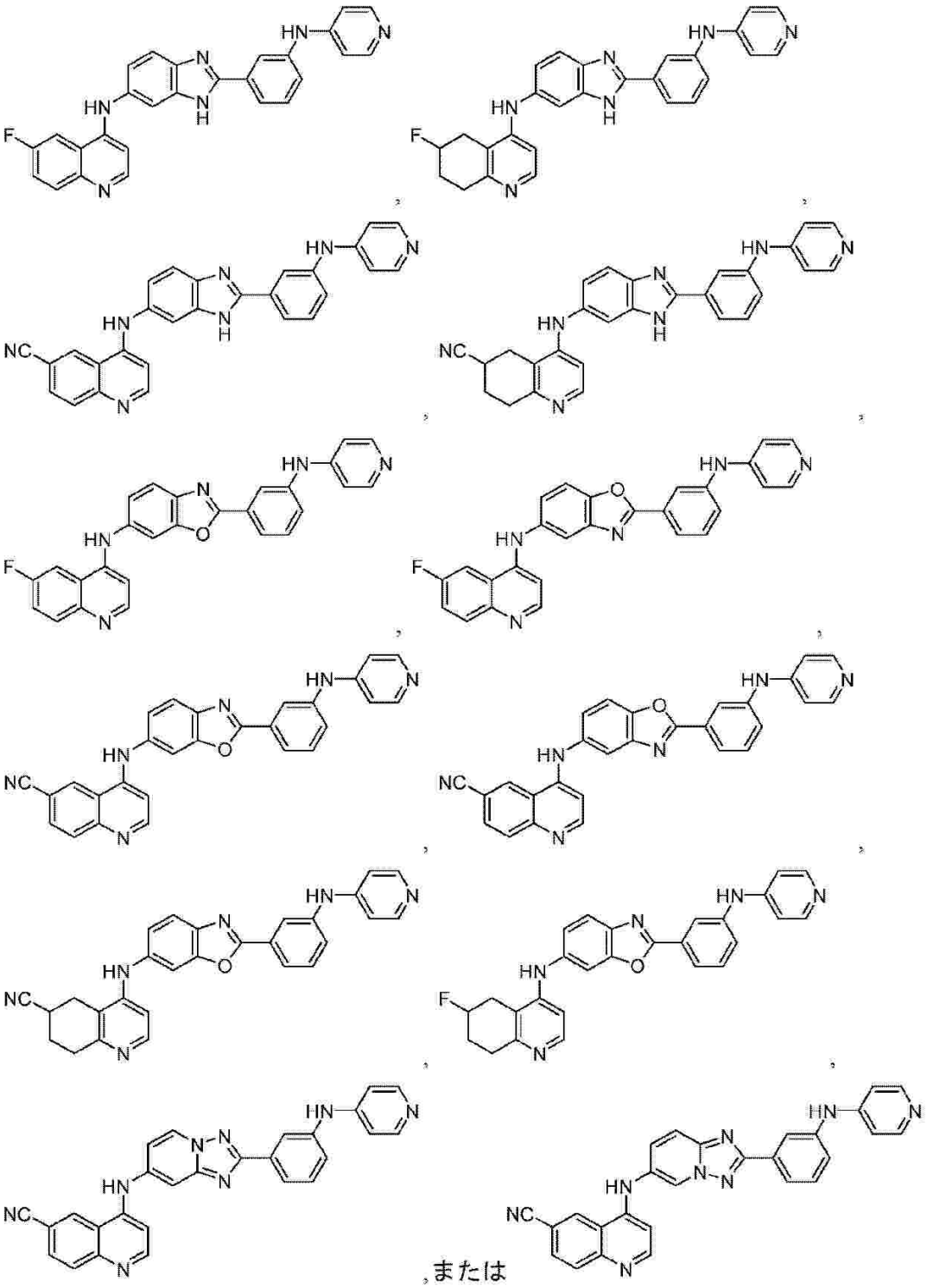


である。

【０３６２】

一部の実施形態では、式IVｃの化合物は、

【化８４６】

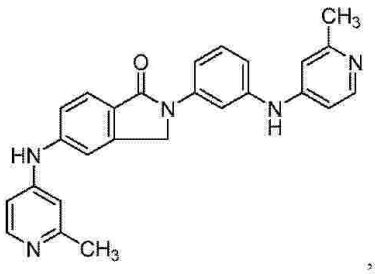
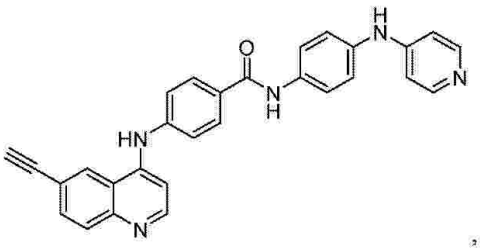
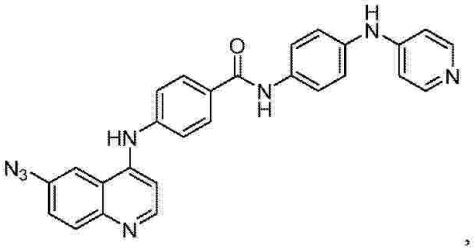
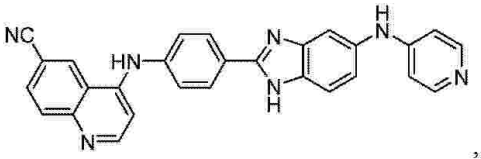
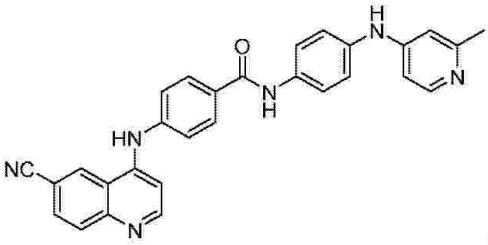
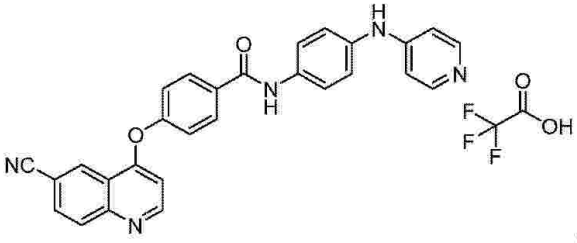
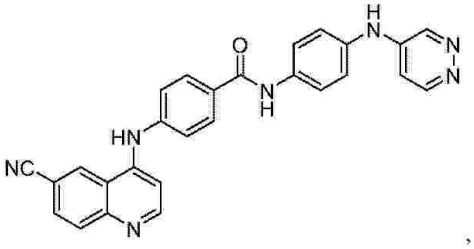
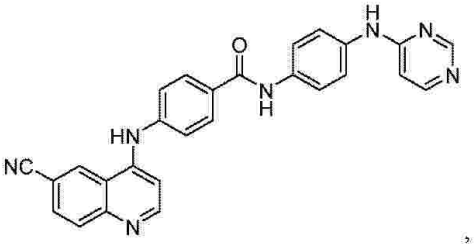


である。

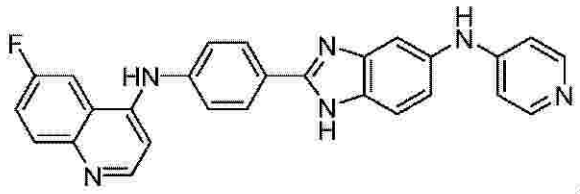
【０３６３】

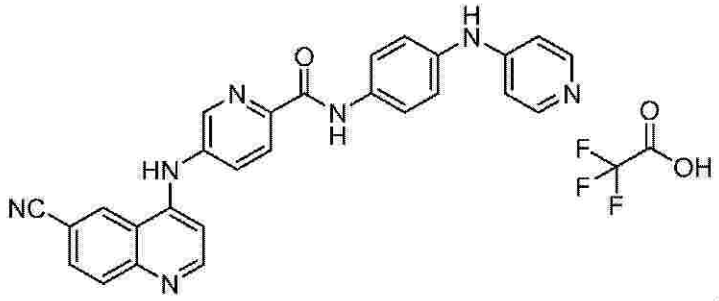
一部の実施形態では、化合物は、

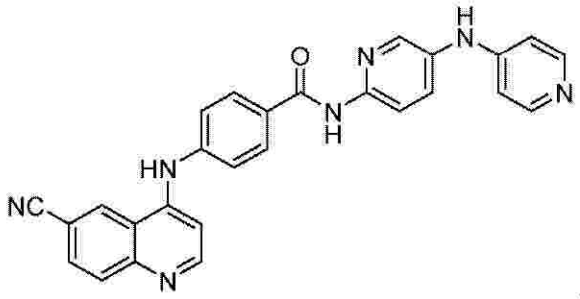
【化８４７】

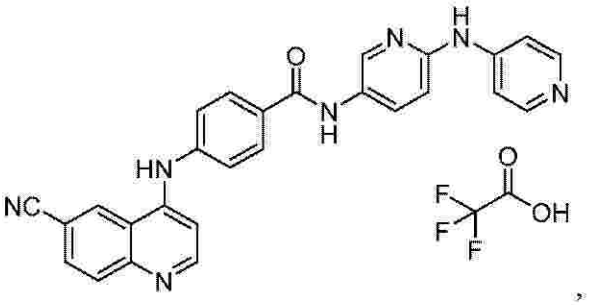

,

,

,

,

,

,

,

,

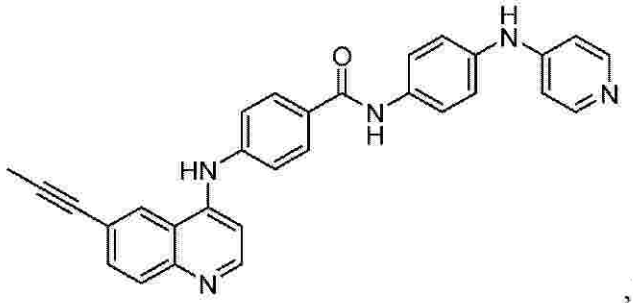
【化８４８】

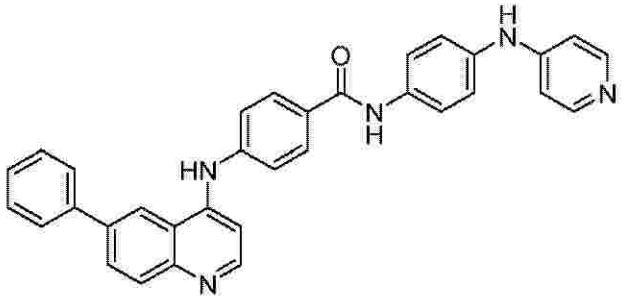

,


,


,


,


,または

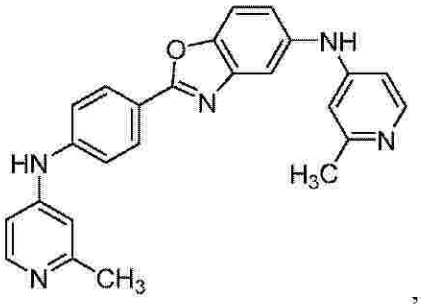


である。

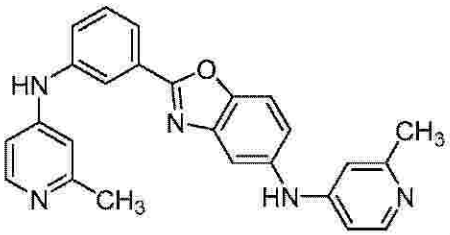
【０３６４】

一部の実施形態では、化合物は、

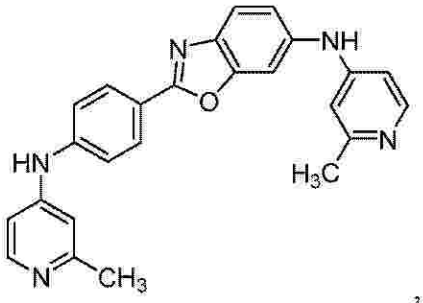
【化８４９】



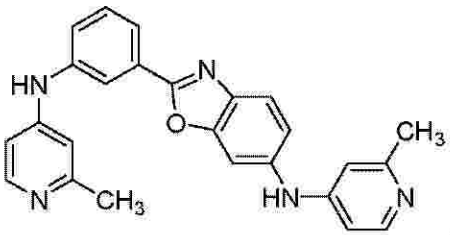
,



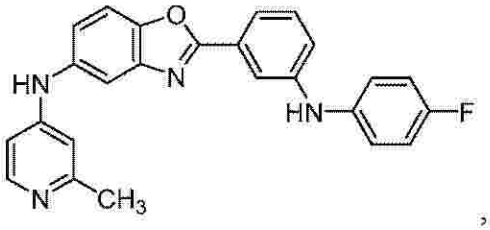
,



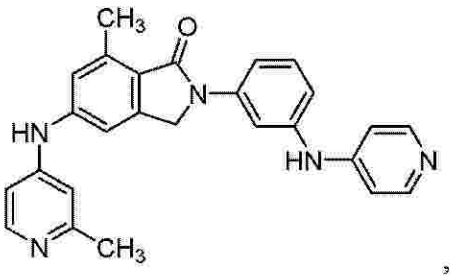
,



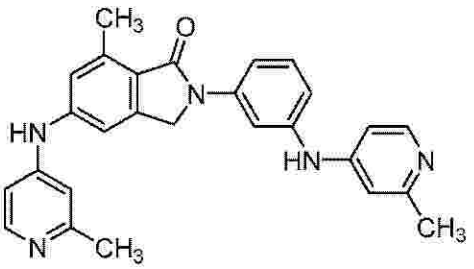
,



,



,



,または

である。

【０３６５】

一部の実施形態では、化合物は、実施例２～９、１１～１４、３０および３２～１４６の化合物２～９、１１～１４、３０および３２～１４５からなる群からそれぞれ選択される。

【０３６６】

一部の実施形態では、化合物は、実施例５、１５、１８～１９、２４、４２、５０～５１、５３、５５～５７、６２～６３、６５、６７～７０、７２、７７～７９、８３～８４、８７～８９、９０～９４、９６～９７、１０２～１０４、１１０～１１１、１２１、１２３、１２６～１２７、１２９、１３１～１３４および１３８～１４５の化合物５、１５、１８～１９、２４、４２、５０～５１、５３、５５～５７、６２～６３、６５、６７～７０、７２、７７～７９、８３～８４、８７～８９、９０～９４、９６～９７、１０２～１０４、１１０～１１１、１２１、１２３、１２６～１２７、１２９、１３１～１３４および１３８～１４５からなる群からそれぞれ選択される。一部の実施形態では、化合物は、実施例２４、６９～７０、８７、９０、９７、１０２、１２１、１２３、１２６～１２７、１２９、１３１～１３４および１３８～１４５の化合物２４、６９～７０、８７、９０、９７、１０２、１２１、１２３、１２６～１２７、１２９、１３１～１３４および１

３８～１４５からなる群からそれぞれ選択される。

【０３６７】

一部の実施形態では、化合物は、表２に示されている化合物２、４～７、１０～１１、１５、１８～１９、２４、５３、５５、５７、６２、６８～７０、７７～７９、８３～８４、８７～８８、９０～９２、９６～９７、１０２、１１０～１１１、１２０～１２３、１２５～１２９、１３５および１３８からなる群から選択される。

【０３６８】

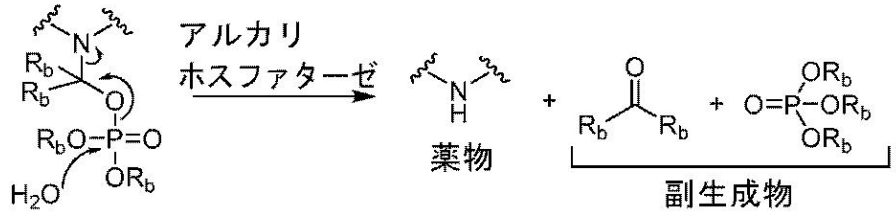
一部の実施形態では、化合物は、表１に示されている化合物３、１３７または１３９～１４５である。

【０３６９】

プロドラッグ

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物のいずれか１つは、その中の１以上の官能基を切断可能な部分に結合することによりプロドラッグへと作り変えることができる。例えば、J. Med. Chem., Vol. 61, pp.62-80(2018)；J. Med. Chem., Vol.61, pp.6308-6327(2018)；およびJ. Med. Chem., Vol.61, pp.3918-3929(2018)を参照されたい。一部の実施形態では、この部分は刺激への曝露により切断可能である。このような刺激の非限定的例は、温度、電磁放射線、音波振動、ｐＨ、溶媒、ならびに生命体上または生命体内に見出される物質およびプロセスを含む。一部の実施形態では、切断可能な部分は、生命体との接触により除去される。一部の実施形態では、切断可能な部分は酵素との接触により除去される。一部の実施形態では、切断可能な部分は、アルカリホスファターゼとの接触により除去される。一部の実施形態では、切断可能な部分は以下のスキームＡに例示されている通り切断されるホスホノオキシメチル部分である。

【化８５０】



スキームA

【０３７０】

Ａｋｔ３をモジュレートする方法

Ａｋｔ３は、ＲＡＣ－γセリン／スレオニン－タンパク質キナーゼとも呼ばれ、ヒトにおいて、Ａｋｔ３遺伝子によってコードされている酵素である。Ａｋｔキナーゼは、インスリンおよび成長因子に応答する細胞シグナル伝達のレギュレーターであることが公知であり、限定されないが、細胞増殖、分化、アポトーシスおよび腫瘍形成、ならびにグリコーゲン合成およびグルコース摂取を含む広範囲の生物学的プロセスに関連している。Ａｋｔ３は、血小板由来増殖因子(「ＰＤＧＦ」)、インスリンおよびインスリン様成長因子１(「ＩＧＦ１」)により刺激されることが示されている。

【０３７１】

Ａｋｔ３キナーゼ活性は、一連の下流基質のセリンおよび／またはスレオニンのリン酸化を媒介する。Ａｋｔ３に対する核酸配列は当技術分野で公知である。例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号ＡＦ１２４１４１.１：ホモサピエンスタンパク質キナーゼＢガンマｍＲＮＡ(完全なｃｄｓ)を参照されたい。これは、その全体が参照により具体的に組み込まれており、以下の核酸配列を提供する：

AGGGGAGTCATCATGAGCGATGTTACCATTGTGAAGGAAGGTTGGGTTCAGAAGAGGGGA

GAATATATAAAAAACTGGAGGCCAAGATACTTCCTTTTGAAGACAGATGGCTCATT
CATA
GGATATAAAGAGAAACCTCAAGATGTGGATTTACCTTATCCCCTCAACAACTTTTC
AGTG
GCAAAATGCCAGTTAATGAAAACAGAACGACCAAAGCCAAACACATTTATAATCAG
ATGT
CTCCAGTGGACTACTGTTATAGAGAGAACATTTCATGTAGATACTCCAGAGGAAAG
GGAA
GAATGGACAGAAGCTATCCAGGCTGTAGCAGACAGACTGCAGAGGCAAGAAGAGGA
GAGA
ATGAATTGTAGTCCAACTTCACAAATTGATAATATAGGAGAGGAAGAGATGGATGC
CTCT
ACAACCCATCATAAAAGAAAGACAATGAATGATTTTGACTATTTGAAACTACTAGG
TAAA
GGCACTTTTGGGAAAGTTATTTTGGTTCGAGAGAAGGCAAGTGGAAAATACTATGC
TATG
AAGATTCTGAAGAAAGAAGTCATTATTGCAAAGGATGAAGTGGCACACACTCTAAC
TGAA
AGCAGAGTATTAAAGAACACTAGACATCCCTTTTTAACATCCTTGAAATATTCCTT
CCAG
ACAAAAGACCGTTTGTGTTTTGTGATGGAATATGTTAATGGGGGCGAGCTGTTTTT
CCAT
TTGTCGAGAGAGCGGGTGTTCTCTGAGGACCGCACACGTTTCTATGGTGCAGAAAT
TGTC
TCTGCCTTGGACTATCTACATTCCGGAAAGATTGTGTACCGTGATCTCAAGTTGGA
GAAT
CTAATGCTGGACAAAGATGGCCACATAAAAATTACAGATTTTGGACTTTGCAAAGA
AGGG
ATCACAGATGCAGCCACCATGAAGACATTCTGTGGCACTCCAGAATATCTGGCACC
AGAG
GTGTTAGAAGATAATGACTATGGCCGAGCAGTAGACTGGTGGGGCCTAGGGGTTGT
CATG
TATGAAATGATGTGTGGGAGGTTACCTTTCTACAACCAGGACCATGAGAAACTTTT
TGAA
TTAATATTAATGGAAGACATTAAATTTCCTCGAACACTCTCTTCAGATGCAAAATC
ATTG
CTTTCAGGGCTCTTGATAAAGGATCCAAATAAACGCCTTGGTGGAGGACCAGATGA
TGCA
AAAGAAATTATGAGACACAGTTTCTTCTCTGGAGTAAACTGGCAAGATGTATATGA
TAAA
AAGCTTGTACCTCCTTTTAAACCTCAAGTAACATCTGAGACAGATACTAGATATTT
TGAT
GAAGAATTTACAGCTCAGACTATTACAATAACACCACCTGAAAAATATGATGAGGA
TGGT
ATGGACTGCATGGACAATGAGAGGCGGCCGCATTTCCCTCAATTTTCCTACTCTGC
AAGT
GGACGAGAATAAGTCTCTTTCATTCTGCTACTTCACTGTCATCTTCAATTTATTACT
GAA
AATGATTCCTGGACATCACCAGTCCTAGCTCTTACACATAGCAGGGGCACCTTCCG
ACAT

CCCAGACCAGCCAAGGGTCCTCACCCCTCGCCACCTTTCACCCTCATGAAAACACA
CATA
CACGCAAATACACTCCAGTTTTTGTTTTTGCATGAAATTGTATCTCAGTCTAAGGTC
TCA
TGCTGTTGCTGCTACTGTCTTACTATTA
(配列番号１)。
【０３７２】
Ａｋｔ３に対するアミノ酸配列もまた当技術分野で公知である。例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｑ９Ｙ２４３(Ａｋｔ３＿ＨＵＭＡＮ)を参照されたい。これは、その全体が参照により具体的に組み込まれており、以下のアミノ酸配列を提供する：
MSDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSV
AKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERM
NCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMK
ILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLS
RE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGIT
DA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKL
FELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKK
LVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASG
RE
(配列番号２)。
【０３７３】
Ａｋｔ３のドメイン構造はRomano, Scientifica, Volume 2013 (2013), Article ID 317186, 12 pagesにおいて概説されており、Ｎ末端プレクストリン相同ドメイン(「ＰＨ」)、これに続く触媒キナーゼドメイン(「ＫＤ」)およびＣ末端調節疎水性領域を含む。ＫＤおよび調節ドメインは、Ａｋｔタンパク質キナーゼにより媒介される生物学的作用に対して重要であり、３種のＡｋｔアイソフォーム中でも最大限の相同性を示す。ＰＨドメインは、脂質基質、例えば、ホスファチジルイノシトール(３,４)ジホスフェート(「ＰＩＰ２」)およびホスファチジルイノシトール(３,４,５)三リン酸塩(「ＰＩＰ３」)を結合する。ＡＴＰ結合部位は触媒キナーゼドメインのおよそ中央に位置し、触媒キナーゼドメインは、ＡＧＣキナーゼファミリー、例えば、ｐ７０Ｓ６キナーゼ(「Ｓ６Ｋ」)およびｐ９０リボソームのＳ６キナーゼ(「ＲＳＫ」)、プロテインキナーゼＡ(「ＰＫＡ」)およびタンパク質キナーゼＢ(「ＰＫＢ」)の他の構成成分とかなりの程度の相同性を有する。疎水性調節部分はＡＧＣキナーゼファミリーの典型的な特徴である。配列番号２に関して、Ａｋｔ３は一般的に、以下の通り概説されている分子プロセシングおよびドメイン構造を有すると考えられる。
【０３７４】
分子プロセシング：
主な特長　位置(複数可)　長さ　種類
開始剤メチオニン　１　１　除去
鎖　２－４７９　４７８　Ａｋｔ３
領域：
主な特長　位置(複数可)　長さ　種類

ドメイン　５～１０７　１０３　ＰＨ
ドメイン　１４８～４０５　２５８　タンパク質キナーゼ
ドメイン　４０６～４７９　７４　ＡＧＣ－キナーゼ、Ｃ末端
ヌクレオチド結合　１５４～１６２　９　ＡＴＰ
部位：
主な特長　位置(複数可)　長さ　種類
活性部位　２７１　１　プロトン受容体
結合部位　１７７　１　ＡＴＰ

配列番号２の開始剤メチオニンは、Ａｋｔ３機能に対してディスポーザブルである。したがって、一部の実施形態では、化合物は、以下のアミノ酸配列を有するＡｋｔ３の発現またはバイオアベイラビリティーを直接的または間接的にモジュレートする：

SDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMKILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

(配列番号３)。

【０３７５】

一方はキナーゼドメイン内にあり(Ｔｈｒ－３０５、配列番号２に関して)、他方はＣ末端の調節領域内にある(Ｓｅｒ－４７２、配列番号２に関して)、２つの特異的な部位は、Ａｋｔ３の完全な活性化のためにリン酸化されなければならない。Ａｋｔ３のＰＨドメインと、ＴＣＬ１Ａとの間の相互作用はＡｋｔ３リン酸化および活性化を増強させる。ＩＧＦ－１はＡｋｔ３の活性化をもたらし、これが細胞生存の調節においてある役割を果たすことができる。

【０３７６】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物はＡｋｔ３の阻害剤である。他の実施形態では、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物はＡｋｔ３の活性化剤である。

【０３７７】

医薬組成物

本発明の一部の態様は、有効量の組成物を対象に投与して、特定の結果を達成することを含む。よって、本発明の方法に従い、有用な小分子組成物を、医薬品の使用に適した任意の方法で製剤化することができる。

【０３７８】

本発明の製剤は薬学的に許容される溶液中で投与され、この溶液は、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、相容性の担体、アジュバントおよび適宜他の治療用成分を慣習的に含有することができる。

【０３７９】

療法における使用のため、有効量の化合物は、適当な標的細胞による化合物の吸収を可能にする任意のモードで対象に投与することができる。本発明の医薬組成物を「投与する」ことは、当業者に公知の任意の手段により達成することができる。投与の特定の経路は、経口、経皮(例えば、パッチを介して)、非経口注射(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内、髄腔内など)または粘膜(鼻腔内、気管内、吸入、直腸内、膣内など)を含むが、これらに限定されない。注射は、ボーラスまたは連続注入であり得る。

【０３８０】

例えば、本発明による医薬組成物は、多くの場合、静脈内、筋肉内または他の非経口手段により投与される。これらはまた、鼻腔内への適用、吸入、局所的、経口的またはインプラントとして投与することもでき、直腸または膣への使用さえ可能である。適切な液体または固体の薬学的調製物の形態は、例えば、注射または吸入用の水溶液または生理食塩水、マイクロカプセル化、渦巻の形成、微細な金粒子上へのコーティング、リポソームへの含有、噴霧化、エアロゾル、皮膚へのインプランテーション用ペレットまたは皮膚を傷つける鋭い物体上で乾燥させたものなどである。医薬組成物はまた、粒剤、粉末剤、錠剤、コーティング錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、クリーム剤、ドロップ剤または活性化合物の遅延性放出を有する調製物も含み、この調製物には、上に記載されているように、賦形剤および添加剤および／または助剤、例えば、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、滑沢剤、香味剤、甘味剤または可溶化剤が通常使用されている。医薬組成物は、様々なドラッグデリバリーシステムに使用するのに適している。ドラッグデリバリーに対する現在の方法の簡潔な概説については、Ｌａｎｇｅｒ Ｒ (１９９０) Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９:１５２７-３３を参照されたい。

【０３８１】

本発明の方法に使用されている組成物に含まれる化合物の濃度は、約１ｎＭ～約１００μＭの範囲であり得る。有効用量は約１０ピコモル／ｋｇ～約１００マイクロモル／ｋｇの範囲であると考えられている。

【０３８２】

医薬組成物は用量単位で好ましくは調製され、投与される。液体用量単位は、注射または他の非経口投与のためのバイアルまたはアンプルである。固体用量単位は錠剤、カプセル剤、粉末剤および坐剤である。患者の治療のため、化合物の活性、投与方式、投与目的(すなわち、予防用または治療用)、障害の性質および重症度、患者の年齢および体重に応じて、異なる用量が必要となり得る。所与の用量の投与は、個々の用量単位の形態での単回投与でもまたはいくつかのさらに少ない用量単位の形態でも行うことができる。特定の日、週または月間隔で、用量の投与を繰り返しおよび多数回行うこともまた本発明により想定されている。

【０３８３】

組成物は、それ自体(純粋)または薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。薬に使用される場合、塩は薬学的に許容されているべきであるが、その薬学的に許容される塩を調製するために、非薬学的に許容されていない塩を好都合に使用することもできる。このような塩は、以下の酸から調製されるものを含むが、これらに限定されない：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、ＴｓＯＨ(ｐ－トルエンスルホン酸)、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン－２－スルホン酸およびベンゼンスルホン酸。また、このような塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類塩、例えば、カルボン酸基のナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩として調製することもできる。

【０３８４】

適切な緩衝剤は、酢酸および塩(１～２％ｗ／ｖ)；クエン酸および塩(１～３％ｗ／ｖ)；ホウ酸および塩(０.５～２.５％ｗ／ｖ)；ならびにリン酸および塩(０.８～２％ｗ／ｖ)を含む。適切な保存剤は、塩化ベンズアルコニウム(０.００３～０.０３％ｗ／ｖ)；クロロブタノール(０.３～０.９％ｗ／ｖ)；パラベン(０.０１～０.２５％ｗ／ｖ)；およびチメロサール(０.００４～０.０２％ｗ／ｖ)を含む。

【０３８５】
非経口投与に適した組成物には、レシピエントの血液と等張であり得る滅菌水性調製物が好都合に含まれる。許容されるビヒクルおよび溶媒の中でも、水、リンゲル溶液、リン酸緩衝生理食塩水および等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加えて、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁媒として慣例的に利用されている。この目的のために、合成モノ－またはジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発性鉱油または非鉱油が利用されてもよい。加えて、脂肪酸、例えば、オレイン酸は、注射用調製物においての使用が見出される。皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内などの投与に適した担体製剤が、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PAに見出すことができる。

【０３８６】
本発明に有用な化合物は、このような化合物の２種よりも多くの混合物として送達することができる。混合物は、化合物の組合せに加えて、１種または複数のアジュバントをさらに含むことができる。

【０３８７】
様々な投与経路が利用可能である。選択される特定のモードは、当然、選択される特定の化合物、対象の年齢および全般的な健康状態、治療を受けている特定の状態、ならびに治療効果に対して必要とされる用量に依存する。本発明の方法は、医学的に許容される任意の投与モードを使用して実施することができ、この任意の投与モードとは、臨床的に許容不可能な有害作用を引き起こすことなく、有効な応答レベルをもたらす任意のモードを意味する。好ましい投与モードは上記で論じられている。

【０３８８】
組成物は、単位剤形で好都合に提示することができ、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかにより調製することができる。すべての方法は、化合物を、１種または複数の副成分を構成する担体と合わせる工程を含む。一般的に、組成物は、化合物を、液体担体、微細に分割された固体担体またはこれら両方と均一におよび密に合わせ、次いで、必要であれば、生成物を成形することにより調製される。

【０３８９】
他のデリバリーシステムは、徐放性、遅延放出性または持続放出性デリバリーシステムを含むことができる。このようなシステムは、化合物の投与の繰り返しを回避して、対象および医師に対して利便性を増加させることができる。多くの種類の放出デリバリーシステムが利用可能であり、当業者には公知である。これらは、ポリマーベースのシステム、例えば、ポリ(ラクチド－グリコリド)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸およびポリ酸無水物を含む。薬物を含有する前述のポリマーのマイクロカプセルは、例えば、米国特許第５,０７５,１０９号に記載されている。デリバリーシステムはまた以下を含む：コレステロール、コレステロールエステルおよび脂肪酸などのステロールを含む脂質または中性脂肪、例えば、モノ－、ジ－およびトリ－グリセリドなどである非ポリマー系；ヒドロゲル放出系；シラスティック系；ペプチドベース系；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用した圧縮錠；部分的に縮合したインプラントなど。具体例は、以下を含むが、これらに限定されない：(ａ)侵食系、例えば、米国特許第４,４５２,７７５号、第４,６７５,１８９号および第５,７３６,１５２号に記載されているような、本発明の薬剤がマトリックス内の形態で含有されているものおよび(ｂ)拡散系、例えば、米国特許第３,８５４,４８０号、第５,１３３,９７４号および第５,４０７,６８６号に記載されているような、ポリマーから制御された速度で活性成分が透過するもの。加えて、ポンプベースのハードウエアデリバリーシステムを使用することができ、これらの一部はインプランテーションに適応している。

【０３９０】
疾患を治療する方法
別の態様では、治療を必要とする対象において疾患を治療する方法は、本明細書に記載

されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【０３９１】

一部の実施形態では、疾患は、神経変性疾患、悪液質、食欲不振症、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘発性炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０３９２】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物は、免疫細胞においてＡｋｔ３をモジュレートする。免疫細胞の非限定的例は、Ｔ細胞(例えば、制御性Ｔ細胞(「Ｔｒｅｇ」))、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞(例えば、アストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイト)を含む。一部の実施形態では、免疫細胞はＴｒｅｇである。一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を活性化する。他の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を阻害する。一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物はＴｒｅｇにおいてＡｋｔ３をモジュレートする。発明者らは驚くことに、一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物はＴｒｅｇ活性または産生を増加させる一方、他の実施形態では、化合物はＴｒｅｇ活性または産生を低減させることを見出した。発明者らはまた驚くことに、一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を活性化する一方、他の実施形態では、化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を阻害することを見出した。

【０３９３】

神経変性疾患

一部の実施形態では、治療を必要とする対象において、神経変性疾患を治療するまたは予防する方法であって、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物の有効量を対象に投与することを介してＡｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることを含む方法が記載されている。一部の実施形態では、神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘発性神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、プリオン病、脊髄小脳変性症、家族性アミロイド多発ニューロパシー、多発性硬化症およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０３９４】

神経変性疾患は、脳内または末梢神経系内の神経細胞が時間の経過と共に機能を失い、最終的には消滅する場合に生じる。神経変性疾患の多くにおいて、慢性神経炎症が疾患進行の原因となる。現在の治療は、神経変性疾患に伴う肉体的または精神的症状の一部を緩和するのを助けることはできるが、現在疾患の進行を遅らせるいかなる方式も、いかなる公知の治癒も存在しない。

【０３９５】

神経変性プロセスを引き起こす機序は不明であるが、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性アミロイド多発ニューロパシーおよびＡＬＳなどの神経変性疾患の病気発生における免疫および免疫系の決定的役割を示唆するエビデンスが増えている。Ｔｒｅｇは、免疫応答を抑制し、自己耐性および免疫ホメオスタシスの主要な伝達物質である$CD4^+$Ｔ細胞のサブセットである(Sakaguchi, et al., Cell, 133, 775-787 (2008)を参照されたい)。エビデンスは、Ｔｒｅｇが神経変性疾患の進行に重要な役割を果たしていることを示唆している。例えば、Ａｋｔ３は、天然Ｔｒｅｇの抑制機能および誘発性Ｔｒｅｇの分極化をモジュレートす

ることができ、したがって、免疫細胞内のＡｋｔ３をモジュレートすることによって、免疫応答をモジュレートすることができる。さらに具体的には、免疫細胞におけるＡｋｔ３の活性化は免疫抑制応答の増加をもたらすことができ、その一方で免疫細胞におけるＡｋｔ３の阻害は免疫抑制応答の低減をもたらすことができる。いずれか１つの理論に拘束されることなく、免疫細胞においてＡｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることは、神経変性疾患の治療および予防のために使用可能であると考えられている。

【０３９６】

一部の実施形態では、治療を必要とする対象において、神経変性疾患を治療または予防する方法であって、免疫抑制応答を誘発し、疾患を治療するまたは疾患の進行を遅らせるのに有効な量で、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物のＡｋｔ３活性化剤を対象に投与することを含む方法が記載されている。一部の実施形態では、Ａｋｔ３活性化剤は、免疫抑制細胞の抑制機能を増加させることによって、免疫応答をモジュレートする。一部の実施形態では、Ａｋｔ３は免疫細胞において選択的に活性化される。例示的な免疫細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞、例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイトを含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、Ａｋｔ３はＴｒｅｇにおいて活性化される。一部の実施形態では、Ａｋｔ３活性化剤を使用して、Ｔｒｅｇの活性または産生を増加または促進させる、Ｔｒｅｇからのサイトカイン、例えば、ＩＬ－１０の産生を増加させる、Ｔｒｅｇの分化を増加させる、Ｔｒｅｇの数を増加させるまたはＴｒｅｇの生存時間を増加させることもできる。

【０３９７】

一部の実施形態では、治療を必要とする対象において、神経変性疾患を治療または予防する方法であって、免疫抑制応答を阻害し、疾患を治療するまたは疾患の進行を予防するのに有効な量で、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物のＡｋｔ３阻害剤を対象に投与することを含む方法が記載されている。一部の実施形態では、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物のＡｋｔ３阻害剤は、免疫抑制応答を低減させるまたは免疫刺激応答を増加させることによって、免疫応答をモジュレートする。一部の実施形態では、Ａｋｔ３は免疫細胞において選択的に阻害される。例示的な免疫細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞、例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイトを含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、Ａｋｔ３はＴｒｅｇにおいて阻害される。

【０３９８】

一実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物は、ＡＬＳを治療または予防することができる。ＡＬＳはルーゲーリック病とも呼ばれ、脳内および脊髄内の運動ニューロンに影響を与える進行性の神経変性疾患である。ＡＬＳの症状は、発語、嚥下、歩行、移動および呼吸における困難を含むが、これらに限定されない。ＡＬＳは通常、年齢４０～７０才の男性および女性に影響を与える。２つの異なる種類のＡＬＳ、散発性および家族性がある。散発性は米国において最も一般的な疾患の形態であり、すべての症例の９０～９５パーセントの割合を占める。家族性ＡＬＳは、Ｃｕ／Ｚｎスーパーオキシドジスムターゼ(ＳＯＤ１)における突然変異に伴う。酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害、興奮毒性、タンパク質凝集、小胞体ストレス、軸索輸送の機能障害、ニューロン－神経膠の相互作用の異常調節およびアポトーシスはすべて突然変異体ＳＯＤ１の存在下で運動ニューロン損傷に寄与することが実証されている。いずれか１つの理論に拘束されることなく、Ｔｒｅｇ機能障害はＡＬＳの発症にある役割を果たし、Ａｋｔ３モジュレーターの投与はＡＬＳの進行を治療または予防することができると考えられている。急速に進行するＡＬＳを有する一部の対象は、Ｔｒｅｇ抑制機能の機能障害につながるＴｒｅｇマスター転写因子ＦＯＸＰ３の欠損症を有する。一実施形態は、免疫細胞においてＡｋｔ３を活性化し、免疫抑制応答を誘発す

るのに有効な量でＡｋｔ３活性化剤を、治療を必要とする対象に投与することにより、治療を必要とする対象においてＡＬＳを治療する方法を提供する。好ましい実施形態では、Ａｋｔ３はＴｒｅｇにおいて活性化される。

【０３９９】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、IIａ、IIｂ、IIｃ、IIIａ、IIIｂ、IIIｃ、IVａ、IVｂまたはIVｃのＡｋｔ３活性化剤の、ＡＬＳを有する対象への投与は、疾患進行を遅らせ、対象の生存時間を延ばす。

【０４００】

例えば、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症およびポリオ後症候群を含めた他の運動ニューロン疾患は、開示されたＡｋｔ３モジュレーターを使用して、治療または予防することができる。

【０４０１】

パーキンソン病は、黒質と呼ばれる脳の特定領域において主にドーパミン産生ニューロンに影響を与える神経変性障害である。パーキンソン病は、ニューロンが損なわれるまたは消滅するにつれて時間の経過と共に悪化する進行性の疾患である。パーキンソン病におけるニューロン死の原因は公知ではない。パーキンソン病の症状は、手、腕、脚、下顎または頭部における振戦、四肢および胴部の硬直、動作の緩慢さおよびバランスおよび協調の障害を含むが、これらに限定されない。

【０４０２】

一実施形態は、免疫細胞においてＡｋｔ３を活性化または阻害し、免疫抑制応答を誘発するのに有効な量で、Ａｋｔ３モジュレーターを、治療を必要とする対象に投与することにより、パーキンソン病を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、パーキンソン病を有する対象へのＡｋｔ３活性化剤の投与は、脳の影響を受けていない領域への疾患進行を遅らせるまたは停止させる。

【０４０３】

一部の実施形態では、開示された本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、IIａ、IIｂ、IIｃ、IIIａ、IIIｂ、IIIｃ、IVａ、IVｂまたはIVｃのＡｋｔ３活性化剤は、対象がパーキンソン病または他の神経変性疾患の家族歴を有する場合、対象に予防的に投与することができる。一部の実施形態では、Ａｋｔ３活性化剤は、疾患の誘発からニューロンを保護するまたは疾患の誘発を遅らせることができる。

【０４０４】

ハンチントン病は進行性の神経変性疾患である。疾患は、脳内の神経細胞の進行性の分解を特徴とする。ハンチントン病の症状は、不随意運動の問題および随意運動における機能障害、例えば、不随意痙攣、筋強剛、遅いまたは異常な眼球運動、歩行運動、体位およびバランスの喪失、発話能力または嚥下の物理的障害；認知機能障害、例えば、任務について整理する、優先順位をつけるまたは集中することにおける困難さ、柔軟性の欠如または思考、挙動、もしくは行為が行き詰る傾向にある、インパルス制御の欠如、自身の挙動および能力に対する自覚の欠如、思考の処理または言葉の特定の遅さおよび新規情報の学習における困難さ、ならびに精神医学的障害、例えば、うつ病を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、開示されたＡｋｔ３モジュレーターは、ハンチントン病の症状を減少させるまたは症状の進行を遅らせることができる。

【０４０５】

一実施形態は、免疫細胞においてＡｋｔ３を活性化または阻害し、免疫抑制応答を誘発するのに有効な量でＡｋｔ３モジュレーターを、治療を必要とする対象に投与することにより、この対象においてハンチントン病を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、Ａｋｔ３モジュレーターは、ハンチントン病を有する対象において、疾患症状の進行を遅らせるまたは停止することができる。別の実施形態では、Ａｋｔ３モジュレーターはＴｒｅｇ／Ｔｈ１７のバランスを変化させることができる。

【０４０６】

ハンチントン病は主として遺伝性である。ハンチントン病を有する親のすべての子供が

疾患を受け継ぐ確率は５０／５０である。一実施形態では、ハンチントン病の家族性病歴のある対象は、疾患の症状が出現する前に開示されたＡｋｔ３モジュレーターの１つを予防的に投与することによって、疾患症状の所見を予防するまたは遅らせることができる。

【０４０７】

アルツハイマー病は、脳細胞の縮退を引き起こし、最終的に消滅させる進行性の障害である。アルツハイマー病は認知症の最も一般的な原因であり、独立して機能する人間の能力を分断させる、思考、挙動および社会的技能の連続的低下を顕著な特徴とする。アルツハイマー病の症状は、記憶喪失、思考および推論能力における機能障害、判断および決定を行う上での困難さ、ならびに人格および挙動の変化を含むが、これらに限定されない。アルツハイマー病の正確な原因は完全に理解されていないが、中核となる問題は、ニューロンの機能を分断させ、一連の有毒性事象を引き出す脳タンパク質における機能不全であると考えられている。損傷は、最も多くの場合、記憶を制御する脳の領域において始まるが、このプロセスは最初の症状から数年前に開始している。ニューロンの喪失は、いくらか予想可能なパターンで、脳の他の領域へと拡散する。疾患後期までには、脳は有意に収縮している。ベータアミロイドプラークおよびタウタンパク質のもつれが、最も多くの場合、アルツハイマー病における大量のニューロンの損傷および機能不全の原因である。

【０４０８】

一実施形態は、ＴｒｅｇにおいてＡｋｔ３を活性化し、脳内の下流神経防護作用経路を活性化するのに有効な量でＡｋｔ３活性化剤を対象に投与することにより、この対象においてアルツハイマー病を治療する方法を提供する。別の実施形態では、対象は、アルツハイマー病の症状を減少させるもしくは排除するまたは疾患進行を遅らせるために、Ａｋｔ３活性化剤の有効量の投与を受ける。

【０４０９】

別の実施形態は、ＴｒｅｇにおいてＡｋｔ３を阻害し、免疫応答を誘発するまたは免疫抑制応答を低減させるのに有効な量で、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃのＡｋｔ３阻害剤を対象に投与することにより、この対象においてアルツハイマー病の進行を治療または予防する方法で提供する。一部の実施形態では、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３の阻害は、ベータアミロイドプラークのクリアランス、神経炎症の応答の軽減および認知機能低下の逆転をもたらす。

【０４１０】

脊髄性筋萎縮症(「ＳＭＡ」)は、運動ニューロンの進行性消失および筋肉疲労を特徴とする慢性神経筋障害の１つのグループである。ＳＭＡは一般的に、疾患が現れている間の重症度およびライフステージにおいて異なる４つの種類に分類される。これらの種類は以下の通りである：

ＳＭＡ１またはウェルドニッヒホフマン病、月齢０～６カ月の間に現れる(「乳児型」ＳＭＡ)；

ＳＭＡ２またはデュボビッツ病、月齢６～１８カ月の間に現れる(「中間型」ＳＭＡ)；

ＳＭＡ３またはクーゲルベルクウェランダー病、１歳以降に現れる(「若年型」ＳＭＡ)；および

ＳＭＡ４、成人期の間に現れる(「成人発症型」ＳＭＡ)。

【０４１１】

最も重篤な形態のＳＭＡ１は時にはＳＭＡ０(「乳児重症型」ＳＭＡ)と呼ばれる。ＳＭＡの兆しおよび症状は種類に従い変動するが、最も一般的なものは、弛緩であるまたは倒れる傾向にあること、座っている、立っているまたは歩行するのが困難であること、呼吸器筋肉の強度の喪失、単収縮、ならびに食べることおよび嚥下が困難であることを含むが、これらに限定されない。すべての種類のＳＭＡは、ＳＭＮタンパク質の発現を妨げる、ＳＭＮ１遺伝子におけるエクソン欠損および／または点突然変異に連結している。種類に応じて、ＳＭＡは、様々な遺伝子療法、栄養分および呼吸の補助、整形外科およびこれらの組合せを用いて治療することができる。神経防護作用薬物は、運動ニューロン喪失を安

定化させるやり方として有望ではあるが、現在利用可能な候補は未だ臨床試験を成功裏に進めている途中である。したがって、神経防護作用薬物のさらなる候補がＳＭＡの治療のために必要とされる。

【０４１２】

一実施形態は、運動ニューロンの生存時間を可能にするのに有効な量で、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃのＡｋｔ３モジュレーターを対象に投与することにより、この対象においてＳＭＡを治療する方法を提供する。別の実施形態では、対象は、ＳＭＡの症状を減少させるもしくは排除するためまたは疾患進行を遅らせるために、Ａｋｔ３モジュレーターの有効量の投与を受ける。

【０４１３】

多発性硬化症(「ＭＳ」)は、脳および脊髄の神経細胞が脱髄化し、神経細胞損傷をもたらし、神経系全体にわたるシグナルの伝達を分断させる疾患である。ＭＳに罹患した人間は、ほとんどあらゆる神経系の徴候／症状を経験する可能性があり、自律神経、視力、運動および感覚の機能障害が最も一般的である。ＭＳの正確な原因は不明であるが、主要組織適合遺伝子複合体の染色体異常などの遺伝的因子と、感染物質および毒素への曝露などの環境因子との組合せと考えられる。ＭＳのための治療には、限定されないが、薬物および物理的療法、急性発作後の患部において機能を回復させ、新規発作が起こらないように予防する試みなどが含まれる。ＭＳに対する公知の治癒は存在せず、現在の多くの薬物はある程度有効ではあるが、重篤な副作用を有し、耐性が乏しい可能性がある。したがって、新規薬物が、ＭＳの安全で有効な、回復性のあるおよび予防的治療のために必要とされる。

【０４１４】

一実施形態は、発作後の機能喪失を回復させるおよび／または発作が生じるのを予防するのに有効な量で、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃのＡｋｔ３モジュレーターを対象に投与することにより、この対象においてＭＳを治療する方法を提供する。別の実施形態では、対象は、ＭＳの症状を減少させるもしくは排除するまたは疾患進行を遅らせるためのＡｋｔ３モジュレーターの有効量の投与を受ける。

【０４１５】

体重減少

一部の実施形態では、治療を必要とする対象に本明細書で開示された化合物を投与することを含む、極端な体重減少を治療するまたは予防するための方法が本明細書で開示されている。体重減少障害の非限定的例は、悪液質、食欲不振症および神経性無食欲症を含む。例示的方法は、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物を投与することにより、治療を必要とする対象においてＡｋｔ３を阻害することを含む。任意の１つの理論に拘束されることなく、Ａｋｔ３は、脂質生成において重要な役割を果たすと考えられている。白色脂質生成は、限定されないが、ＦＯＸＯ１、Ｃ／ＥＢＰファミリーの一部のメンバーおよびＰＰＡＲγを含むいくつかの転写因子の逐次誘導が関与する転写カスケードの活性化を必要とする。ＦＯＸＯ１は、脂質生成の主な負のレギュレーターであり、Ａｋｔを含む酵素による多数の残基上でのリン酸化／アセチル化を介して、主に制御される。ＦＯＸＯ１はセリン／スレオニンタンパク質キナーゼＳＧＫ１によっても制御され得る。ＳＧＫ１はＰＩ３Ｋの下流であり、リン酸化によりＦＯＸＯ１を阻害することができる。ＳＧＫ１は、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼＷＮＫ１により調節され、このセリン／スレオニンタンパク質キナーゼＷＮＫ１はまたＡｋｔおよびＳＧＫ１で調節され得る。Ａｋｔ３はＷＮＫ１のリン酸化を介して脂質生成を抑制し、ＳＧＫ１活性の下方調節およびＦＯＸＯ１のＳＧＫ－１媒介性阻害をもたらす。一実施形態では、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３の阻害は、脂質生成を促進し、疾患誘発性体重減少を逆転させることができる。

【０４１６】

悪液質または消耗症候群は、従来の栄養補給では完全に逆転させることができず、進行性の機能的な機能障害をもたらす骨格筋の継続的な喪失を特徴とする多因子性症候群である。悪液質は、とても破壊性があるので、身体が栄養分の欠如を感知した場合、エネルギーの他の供給源、すなわち骨格筋および脂肪組織に入り込む。悪液質は、進行がんを有する患者の大部分に影響を与え、感染症と戦う能力、治療に対する耐性、療法への応答、生活の質および生存期間における減少を伴う。一実施形態では、悪液質は、慢性疾患、例えば、限定されないが、がん、炎症性疾患、神経変性疾患、病原性感染症、免疫不全障害、体重増加障害、体重減少障害、ホルモン不均衡、結節性硬化症、網膜色素変性症、うっ血性心不全およびこれらの組合せにより引き起こされる。一実施形態は、悪液質の症状を減少させるのに有効な量で本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物のＡｋｔ３阻害剤を、治療を必要とする対象に投与することにより、この対象において悪液質を治療する方法を提供する。別の実施形態は、対象において脂質生成を促進するのに有効な量で、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物のＡｋｔ３阻害剤を、治療を必要とする対象に投与することにより、この対象において体重増加を促進する方法を提供する。一実施形態では、悪液質に罹りやすい疑いがある対象(例えば、がんまたは他の疾患と診断されている対象)は、Ａｋｔ３阻害剤を予防的に投与して、悪液質症候群を予防するまたは悪液質症候群の所見を遅らせることができる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、制御性Ｔ細胞をモジュレートすることによってではなく、Ａｋｔ３をモジュレートすることによって、悪液質を治療するために使用される。

【０４１７】

神経性無食欲症は、体重減少または成長期の子供における体重増加の欠如、身長、年齢および身丈に対して適当な体重を維持することが困難であること、ならびに多くの場合、身体イメージの歪みを特徴とする摂食障害である。食欲不振症に対する治療の第１のゴールの１つが、正常な体重の回復である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物は、エストラジオールにより過剰活性化され、そのレベルが食欲不振症を有する対象において増加しているＡｋｔ３を阻害する。一部の実施形態では、本明細書で開示されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物は食欲不振症を治療するために使用することができる。一実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物の開示されたＡｋｔ３阻害剤は、脂質生成を促進させ、極端な体重減少を逆転させるのに有効な量で、食欲不振症と診断された対象に投与することができる。

【０４１８】

肥満および肥満の合併症

体重増加(例えば、肥満)を顕著な特徴とする疾患は、米国単独で、成人の４０％ならびに小児および青年の２０％において生じると推定され、これらの数は上向きに傾いている。"Overweight & Obesity: Data & Statistics", U.S. Centers for Disease Control and Prevention, accessed April 3, 2020を参照されたい。肥満は、ボディマス指数＞３０ｋｇ／ｍ^{2}を特徴とし、様々な疾患(例えば、心血管疾患および２型糖尿病)の可能性を増加させる。Ａｋｔ３活性化は、肥満に対する防御を示している。一実施形態では、肥満を治療する方法は、Ａｋｔ３活性化剤を疾患の作用を逆転させるまたは予防するのに有効な量で、肥満を有するまたは肥満を発症するリスクがある対象に投与することを含む。

【０４１９】

一部の実施形態では、Ａｋｔ３をモジュレートする本明細書で開示されている化合物は、肥満および／または肥満の合併症を治療するために使用される。一部の実施形態では、肥満の合併症は、耐糖能障害、脂肪肝、脂質異常症およびこれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、制御性Ｔ細胞を

モジュレートすることによってではなく、Ａｋｔ３をモジュレートすることにより、肥満および／または肥満の合併症を治療するために使用される。

【０４２０】

炎症性疾患

Ａｋｔ３シグナル伝達は、炎症性疾患の原因となる慢性または急性炎症に連結している。一実施形態は、治療を必要とする対象において炎症性疾患を治療するまたは予防する方法であって、Ａｋｔ３シグナル伝達をモジュレートし、疾患を治療するまたは疾患の進行を遅延させるのに有効な量で、Ａｋｔ３モジュレーターを含む組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、Ａｋｔ３モジュレーターはａｋｔ３シグナル伝達を活性化しおよび／またはＴｒｅｇの活性もしくは産生を増加させ、免疫抑制効果をもたらす。

【０４２１】

炎症性疾患の非限定的例は、アトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびこれらの組合せを含む。

【０４２２】

ウイルス誘発性炎症反応

Ａｋｔ３シグナル伝達は、ウイルス誘発性炎症性疾患、例えば、重症急性呼吸器症候群(「ＳＡＲＳ」)および新型コロナウイルス感染症(「ＣＯＶＩＤ－１９」)の原因となる急性免疫応答に連結している。したがって、一実施形態では、治療を必要とする対象においてウイルス誘発性炎症性疾患を治療する方法は、疾患を逆転させるまたは疾患の進行を遅らせるのに有効な量で、Ａｋｔ３モジュレーターを対象に投与することを含む。

【０４２３】

がん

一部の実施形態では、治療を必要とする対象においてがんを治療または予防する方法であって、本明細書に記載されている式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物の有効量で対象に投与することを介してＡｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることを含む方法が提供される。一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＩＩｃ、ＩＶａ、ＩＶｂまたはＩＶｃの化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を阻害しおよび／またはＴｒｅｇ活性もしくは産生を低減し、免疫応答活性化効果をもたらす。

【０４２４】

一部の実施形態では、がんは、膀胱がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、直腸結腸がん、食道がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、膵臓がん、前立腺がん、皮膚がん、胃がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０４２５】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物は、白血病を治療するのに有用である。一部の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、白血病を治療するのに有用である。これらの実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、免疫応答を刺激する治療剤としてインビボおよびエクスビボで有用である。Ａｋｔ３を阻害し、よって、Ｔｒｅｇ媒介性免疫抑制を阻害するまたは減少させる能力はより強力な免疫応答を可能にする。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物はまた、Ｔ細胞が関与している、免疫を刺激または活性化する応答を刺激または増強するのに有用である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物は、Ａｋｔ３を選択的に阻害することによって、白血病を治療するため、宿主において免疫応答を刺激または増強するのに有用である。これらの実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物は、対象においてＴ細胞を刺激するのに有効な量で、対象に投与することができる。本明細書で開示されている化合物および組成物で治療することができる白血病の種類は、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、急性リンパ性白血病(

ＡＬＬ)、慢性リンパ球性白血病(ＣＬＬ)、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫(ＡＴＬＬ)および慢性の骨髄単球性白血病(ＣＭＭＬ)を含むが、これらに限定されない。

【０４２６】

一部の実施形態では、ＡＴＬＬは平均年齢６０代半ばの成人においてほとんど独占的に診断されている。一部の実施形態では、４つの種類のＡＴＬＬがある：(１)急性、(２)慢性、(３)くすぶりおよび(４)リンパ腫性。一部の実施形態では、急性ＡＴＬＬは最も一般的な形態であり、高い白血球カウント数、高カルシウム血症、臓器腫大および高いラクトースデヒドロゲナーゼを特徴とする。一部の実施形態では、リンパ腫性ＡＴＬＬは、リンパ節に現れ、１％未満が循環リンパ球である。一部の実施形態では、慢性およびくすぶりＡＴＬＬは、侵攻性の低い臨床経過を特徴とし、長期の生存時間を可能にする。一部の実施形態では、急性およびリンパ腫性ＡＴＬＬに対する４年の生存率は５％未満である。一部の実施形態では、慢性およびくすぶり形態のＡＴＬＬの４年の生存率は、それぞれ２６.９％および６２％である。一部の実施形態では、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫はヒトＴ細胞リンパ向性ウイルス(ＨＴＬＶ－１)により引き起こされる。

【０４２７】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物はＡＴＬＬを治療するのに有用である。一部の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物はＡＴＬＬを治療するのに有用である。一部の実施形態では、ＣＤ２５およびＦｏｘＰ３を発現するＴｒｅｇは、ＡＴＬＬ細胞へと変換し得る。一部の実施形態では、ＡＴＬＬ細胞は活性化したヘルパー／インデューサーＴ細胞表現型を示すが、強い免疫抑制活性を示す。一部の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、ＡＴＬＬ細胞の免疫抑制応答を減少させる。他の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、ＡＴＬＬ細胞の強い免疫抑制活性に打ち勝つために免疫刺激応答を増加させる。

【０４２８】

一部の実施形態では、白血病またはＡＴＬＬを治療するのに有用な、本明細書で開示されている化合物および組成物は、免疫抑制応答、例えば、限定されないが、天然Ｔｒｅｇ(ｎＴｒｅｇ)細胞の免疫抑制機能および従来のＴ細胞の誘導性Ｔｒｅｇ(ｉＴｒｅｇ)への誘導を減少させるまたは阻害する。これらの実施形態では、減少したまたは阻害されたｎＴｒｅｇ細胞の免疫抑制機能は、１種または複数の抗炎症性サイトカイン、例えば、限定されないが、ＩＬ１０、ＴＧＦβまたはこれらの組合せの分泌である。一部の実施形態では、白血病または成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫を治療するための方法は、第２の活性剤、例えば、限定されないが、制吐薬、化学療法薬または増強剤(例えば、シクロホスファミド)を対象に投与することを含む。

【０４２９】

自己免疫疾患

一部の実施形態では、疾患は自己免疫疾患である。自己免疫疾患の非限定的例は、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗腎糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、内耳自己免疫病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんま疹、軸索およびニューロンのニューロパシー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛、線維化肺胞炎、巨細胞動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を

伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバートイートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、リニアＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムーシャハーベルマン病、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少、疫痕性眼類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性神経精神疾患、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パーソネージ－ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑およびフォークト小柳原田病を含む。

【０４３０】

他の適応症

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物はＡｋｔ３をモジュレートし、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害を治療するために使用される。一部の実施形態では、移植片拒絶は移植片対宿主病である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、制御性Ｔ細胞をモジュレートすることによってではなく、Ａｋｔ３をモジュレートすることにより、網膜色素変性症を治療するために使用される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害を治療するために使用される。一部の実施形態では、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害は、脳の虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である。

【０４３１】

併用療法の方法

一部の実施形態では、本開示化合物は、治療を必要とする対象に単独でまたは１種もしくは複数の追加の治療剤と併用して投与することができる。一部の実施形態では、化合物および追加の治療剤は別々に、ただし同時に投与される。一部の実施形態では、化合物および追加の治療剤は同じ組成物の一部として投与される。他の実施形態では、化合物および第２の治療剤は、別々におよび異なる時間に、ただし同じ治療体制の一部として投与される。

【０４３２】

一部の実施形態では、対象は、第１の治療剤の投与を、第２の治療剤の投与の１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間前、もしくはもっと前または１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日前、もしくはもっと前に受けることができる。一部の実施形態では、対象は、１以上の用量の第１の薬剤の投与を、第２の薬剤の最初の投与前、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１４日、２１日、２８日、３５日または４８日ごとに受けることができる。本明細書で開示されている化合物は、第１または第２の治療剤であり得る。

【０４３３】

一部の実施形態では、化合物および追加の治療剤は、治療レジメンの一部として投与す

ることができる。例えば、第１の治療剤は対象に４日ごとに投与することができ、第２の治療剤は、１日目、２日目、３日目または４日目またはこれらの組合せに投与することができる。第１の治療剤または第２の治療剤は全治療レジメンにわたり繰り返し投与することができる。

【０４３４】

例示的な追加の治療剤は、サイトカイン、化学療法剤、放射性核種、他の免疫療法、酵素、抗生剤、抗ウイルス剤(例えば、プロテアーゼ阻害剤を単独でまたはＨＩＶもしくはＢ型肝炎もしくはＣ型肝炎の治療のためのヌクレオシドと併用して)、抗寄生生物剤(例えば、蠕虫または原虫)、成長因子、成長阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、抗体およびそのバイオアクティブフラグメント(ヒト化、単鎖およびキメラ抗体を含む)、抗原およびワクチン製剤(アジュバントを含む)、ペプチド薬物、抗炎症薬、先天免疫系を活性化するためのＴｏｌｌ様受容体に結合するリガンド(これらに限定されないが、ＣｐＧオリゴヌクレオチドを含む)、適応性免疫系を動員し、最適化する分子、細胞傷害性Ｔリンパ球、ＮＫ細胞およびヘルパーＴ細胞の作用を活性化または上方調節する他の分子、ならびにサプレッサーまたは制御性Ｔ細胞を失活させるまたは下方調節する他の分子を含むが、これらに限定されない。

【０４３５】

追加の治療剤は、治療すべき状態、障害または疾患に基づき選択される。例えば、本発明の化合物は、免疫応答を増強もしくは促進させるかまたは免疫応答を減少させるもしくは阻害するように機能する１種または複数の追加の薬剤と共投与することができる。

【０４３６】

化学療法剤

一部の実施形態では、本発明の化合物は、１種または複数の化学療法剤またはプロアポトーシス剤と組み合わせることができる。代表的な化学療法剤は、アムサクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、リポソームドキソルビシン、リポソームダウノルビシン、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ペントスタチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、サトラプラチン、ストレプトゾシン、テガフール－ウラシル、テモゾロミド、テニポシド、チオテパ、チオグアニン、トポテカン、トレオスルファン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビンまたはこれらの組合せを含むが、これらに限定されない。代表的なプロアポトーシス剤は、フルダラビン、スタウロスポリン、シクロヘキシミド、アクチノマイシンＤ、ラクトシルセラミド、１５ｄ－ＰＧＪ(２)およびこれらの組合せを含むが、これらに限定されない。

【０４３７】

抗炎症薬

他の適切な追加の治療剤は、抗炎症剤を含むが、これに限定されない。一部の実施形態では、抗炎症剤は非ステロイド系、ステロイド系またはこれらの組合せであり得る。一実施形態は、約１％(ｗ／ｗ)～約５％(ｗ／ｗ)、通常約２.５％(ｗ／ｗ)の抗炎症剤を含有する経口組成物を提供する。非ステロイド系抗炎症剤の代表的な例は、限定しないが、オキシカム系、例えば、ピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカム；サリチル酸塩系、例えば、アスピリン、ジサルシド、ベノリレート、トリリセート、サファプリン、ソルプリン、ジフルニサルおよびフェンドサル；酢酸誘導体系、例えば、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、イソキセパク、フロフェナク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン(acematacin)、フェンチアザク、ゾメピラック、クリンダナク、オキセピナク、フェルビナクおよびケトロラク；フ

ェナム酸系、例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸；プロピオン酸誘導体系、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェンおよびチアプロフェン酸；ピラゾール系、例えば、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェプラゾン、アザプロパゾンおよびトリメタゾンを含む。一部の実施形態では、これら非ステロイド系抗炎症剤の混合物も利用することができる。

【０４３８】

ステロイド系抗炎症薬の代表的な例は、限定しないが、コルチコステロイド、例えば、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシルトリアムシノロン、アルファ－メチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、二プロピオン酸ベクロメタゾン類、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルオコルトロン、フルプレドニデン(フルプレドニリデン)アセテート、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロソン、フルラドレノロン、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロソン、フルラドレノロンアセトニド、メドリゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、ベタメタゾンおよびそのエステルの均衡物、クロロプレドニゾン、酢酸クロロプレドニゾン、クロコルテロン、クレシノロン、ジクロリゾン、ジフルプレドネート、フルクロロニド、フルニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルプレドニゾロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンシクロペンチルプロピオネート、ヒドロコルタメート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、二プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンおよびこれらの混合物を含む。

【０４３９】

免疫抑制剤

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物はＴｒｅｇ活性または産生を低減させる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、がんに対する導入療法に使用される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、他の免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、他のサイトカインおよびケモカインおよび因子、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、細胞療法、小分子および標的療法、化学療法ならびに放射線療法と併用して使用される。一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、チェックポイント阻害剤、例えば、抗ＰＤ１、抗ＣＴＬＡ４、抗ＴＩＭ３、抗ＬＡＧ３を含む。一部の実施形態では、共刺激活性化アゴニストは抗ＯＸ４０、抗ＧＩＴＲなどを含む。一部の実施形態では、細胞療法は、遺伝子操作したＴ細胞、ＣＡＲ－Ｔ、ＴＣＲ－Ｔ細胞およびその他を含む。

【０４４０】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、他の免疫治療剤、免疫モジュレーター、生物製剤(例えば、抗体)、ワクチン、小分子および標的療法、抗炎症薬、細胞療法(例えば、遺伝子操作したＴｒｅｇおよび他の種類の細胞)、化学療法ならびに放射線療法と併用して使用される。

【０４４１】

一部の実施形態では、単独でまたは他の薬剤と併用して使用される、本明細書で開示されている化合物は、静脈内、筋肉内または他の非経口手段により、インビボで患者に投与される。これら化合物はまた、鼻腔内の適用、吸入、経直腸、経膣により、局所的に、経口的にまたはインプラントとして投与することもできる。他の実施形態では、単独でまたは他の薬剤と併用して使用される、本明細書で開示されている化合物は、天然ｔｒｅｇ、

誘発性Ｔｒｅｇ、遺伝子操作したＴｒｅｇを含む抑制性Ｔｒｅｇおよび他の種類の抑制性Ｔ細胞の機能を増強させるためにエクスビボで適用され、次いでこれを適宜使用して、患者を治療することができる。

【０４４２】

一部の実施形態では、追加の治療剤は免疫抑制薬である。免疫抑制剤は、他のリンパ球表面マーカー(例えば、ＣＤ４０、アルファ－４インテグリン)に対するまたはサイトカインに対する抗体、融合タンパク質(例えば、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ(Ｏｒｅｎｃｉａ(登録商標))、ＴＮＦＲ－Ｉｇ(Ｅｎｂｒｅｌ(登録商標)))、ＴＮＦ－α遮断剤、例えば、Ｅｎｂｒｅｌ、Ｒｅｍｉｃａｄｅ、ＣｉｍｚｉａおよびＨｕｍｉｒａ、シクロホスファミド(「ＣＴＸ」)(例えば、Ｅｎｄｏｘａｎ(登録商標)、Ｃｙｔｏｘａｎ(登録商標)、Ｎｅｏｓａｒ(登録商標)、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ(登録商標)およびＲｅｖｉｍｍｕｎｅ(商標))、メトトレキセート(「ＭＴＸ」)(例えば、Ｒｈｅｕｍａｔｒｅｘ(登録商標)およびＴｒｅｘａｌｌ(登録商標))、ベリムマブ(例えば、Ｂｅｎｌｙｓｔａ(登録商標))、他の免疫抑制薬物(例えば、シクロスポリンＡ、ＦＫ５０６様化合物、ラパマイシン化合物およびステロイド)、抗増殖剤、細胞毒性剤、ならびに免疫抑制を助けることができる他の化合物を含むが、これらに限定されない。

【０４４３】

一部の実施形態では、追加の治療剤はチェックポイント阻害剤であり得る。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＣＴＬＡ－４融合タンパク質、例えば、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ(アバタセプト)であり得る。ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ融合タンパク質は、Ｔ細胞上で、抗原提供細胞上のＣＤ８０／ＣＤ８６(Ｂ７－１／Ｂ７－２)への結合に対して、共刺激性受容体、ＣＤ２８と競合し、よってＴ細胞活性化を阻害するように機能することができる。別の実施形態では、追加の治療剤は、ベラタセプトとして公知のＣＴＬＡ－４－Ｉｇ融合タンパク質である。ベラタセプトは、インビボでＣＤ８６とのアビディティーを著しく増加させることができる２つのアミノ酸置換(Ｌ１０４ＥおよびＡ２９Ｙ)を含有する。別の実施形態では、追加の治療剤はＭａｘｙ－４である。

【０４４４】

別の実施形態では、追加の治療剤はＣＴＸである。ＣＴＸ(Ｅｎｄｏｘａｎ(登録商標)、Ｃｙｔｏｘａｎ(登録商標)、Ｎｅｏｓａｒ(登録商標)、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ(登録商標)およびＲｅｖｉｍｍｕｎｅ(商標)に対する一般名)は、サイトホスファンとしても公知であり、オキサゾホリン類から得られるナイトロジェンマスタードアルキル化剤である。これは、様々な種類のがんおよび一部の自己免疫障害を治療するために使用することができる。ＣＴＸはループス腎炎を有する患者のびまん性増殖性糸球体腎炎に使用される第１次薬物である。

【０４４５】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、抗二本鎖ＤＮＡ(「抗ｄｓＤＮＡ」)自己抗体の血中または血清レベルを減少させるためおよび／またはそれを必要とする患者においてタンパク質尿を減少させるために有効量を投与することができる。

【０４４６】

別の実施形態では、追加の治療剤は、血清中のアデノシンの量を増加させることができる(例えば、ＷＯ０８／１４７４８２を参照されたい)。例えば、第２の治療剤は、ＣＤ７３－Ｉｇ、組換えＣＤ７３またはＣＤ７３の発現を増加させる別の薬剤(例えば、サイトカイン、モノクローナル抗体または小分子)であり得る(例えばＷＯ０４／０８４９３３を参照されたい)。別の実施形態では、追加の治療剤はインターフェロン－ベータである。

【０４４７】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、限定されないが、ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＴＧＦ－ベータ、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１８ＩＬ－１７、ＩＬ－６、ＩＬ－２３、ＩＬ－２２、ＩＬ－２１およびＭＭＰを含む炎症性分子を分泌する、もしくは他の細胞に分泌させる、Ｔｈ１、Ｔｈ１７、Ｔｈ２２および／または他の細胞による分化、増殖、活性、サイトカイン産生および／またはサイトカイン分泌を阻害するまたは減少させる小分子であり得

る。別の実施形態では、追加の治療剤は、Ｔｒｅｇと相互作用する、Ｔｒｅｇ活性を増強させる、ＴｒｅｇによるＩＬ－１０分泌を促進させるまたは増強する、Ｔｒｅｇの数を増加させる、Ｔｒｅｇの抑制能力を増加させる小分子またはこれらの組合せである。

【０４４８】

一部の実施形態では、組成物はＴｒｅｇの活性または産生を増加させる。例示的なＴｒｅｇ増強剤は、グルココルチコイドフルチカゾン、サルメテロール(salmeteroal)、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－γおよびＩＬ－４に対する抗体；ビタミンＤ３およびデキサメタゾン、ならびにこれらの組合せを含むが、これらに限定されない。

【０４４９】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、抗体、例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－２３、ＩＬ－２２またはＩＬ－２１などの炎症促進性分子に対する機能遮断抗体である。

【０４５０】

一部の実施形態では、追加の治療剤は核酸を含む。一部の実施形態では、追加の治療剤はリボ核酸を含む。

【０４５１】

神経変性疾患に対する併用治療

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、対象の病態に基づき選択される第２の治療剤と共に投与することができる。一部の実施形態では、第２の治療剤はアルツハイマー病に対する治療であり得る。アルツハイマー病に対する現在の治療は、コリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル、リバスチグミンおよびガランタミン；メマンチン；抗うつ薬、例えば、シタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリンおよびトラゾドン(trazadone)；抗不安薬、例えば、ロラゼパムおよびオキサゼパム；ならびに抗精神病薬、例えば、アリピプラゾール、クロザピン、ハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンおよびジプラシドンを含むが、これらに限定されない。

【０４５２】

別の実施形態では、追加の治療剤はＡＬＳに対する治療であり得る。現在ＡＬＳに対して２種の米国ＦＤＡ認可済み治療：リルゾールおよびエダラボン(ｅｄａｖａｒｏｎｅ)が存在する。両方の薬物ともＡＬＳの進行を遅らせることが示されている。リルゾールおよびエダラボンに加えて、ＡＬＳを有する対象はまた、疾患の特定の症状を標的とする薬物で治療することができる。例示的なこのような薬物は、痙直を減少させる薬物、例えば、鎮痙薬(例えば、バクロフェン、ダントロレンおよびジアゼパム)；神経疼痛の制御を助ける薬物、例えば、アミトリプチリン、カルバマゼピン、デュロキセチン、ガバペンチン、ラモトリジン、ミルナシプラン、ノルトリプチリン、プレガバリンおよびベンラファキシン；ならびに患者の嚥下を助ける薬物、例えば、トリヘキシフェニジルまたはアミトリプチリンを含むが、これらに限定されない。

【０４５３】

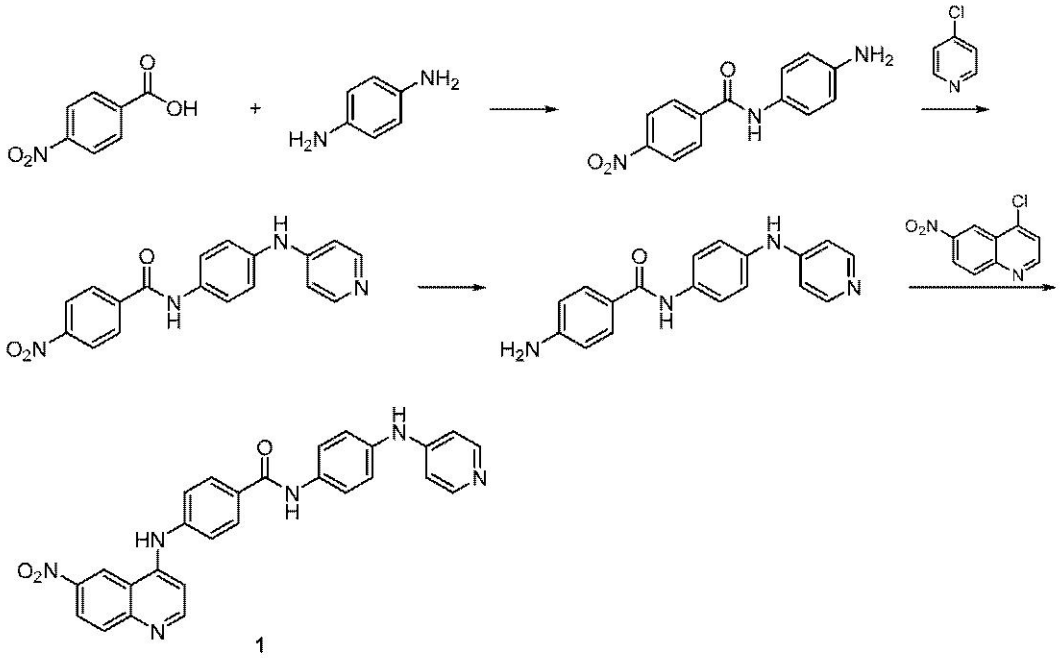
一実施形態では、追加の治療剤はパーキンソン病に対する治療であり得る。パーキンソン病に対する現在の治療は、カルビドパ－レボドパ；ドーパミンアゴニスト、例えば、プラミペキソール、ロピニロールおよびロチゴチン；ＭＡＯＢ阻害剤、例えば、セレギリン、ラサギリンおよびサフィナミド；カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、エンタカポンおよびトルカポン；抗コリン作用薬、例えば、ベンズトロピン(bentztropine)およびトリヘキシフェニジル；ならびにアマンタジンを含むが、これらに限定されない。

【０４５４】

一部の実施形態では、第２の治療剤は、ハンチントン病に対する治療であり得る。ハンチントン病に対する現在の治療は、テトラベナジン；抗精神病薬、例えば、ハロペリドール、クロルプロマジン、リスペリドンおよびクエチアピン；アマンタジン；レベチラセタム；クロナゼパム；抗うつ薬、例えば、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチンおよびセルトラリン；ならびに抗痙攣薬、例えば、バルプロエート、カルバマゼピンお

よびラモトリジンを含むが、これらに限定されない。
【０４５５】
体重減少に対する併用治療
一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、悪液質または極端な体重減少を治療するために使用されている追加の治療剤と共に対象に投与することができる。悪液質および極端な体重減少を治療するための現在の戦略は、栄養素の十分な摂取を確実にするため、食欲刺激薬を使用することによって食欲を改善することである。食欲刺激薬、栄養素補給、５－ＨＴ３アンタゴニストおよびＣｏｘ－２阻害剤を用いた薬理学的治療介入が、がん悪液質を治療するために使用されている。
【０４５６】
一部の実施形態では、食欲刺激薬は、例えば、限定されないが、亜鉛、チアミンまたは魚油を含めたビタミン、鉱物または薬草である。別の実施形態では、食欲刺激薬は、限定されないが、ドロナビノール、メゲストロールおよびオキサンドロロンを含む薬物療法である。
【０４５７】
均等物
以下の代表的な例は、本発明を例示するのを助けることを意図するものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものでも、そのように解釈すべきものでもない。実際に、本明細書に示されているおよび記載されている実施形態に加えて、以下の実施例、ならびに本明細書で引用されている科学文献および特許文献への参照を含む本文献の完全な内容から、本発明の様々な変化形およびその多くのさらなる実施形態が当業者には明らかである。引用されたこれらの参考文献の内容は、最新技術を例示するのを助けるために参照により本明細書に組み込まれていることをさらに認識されたい。以下の実施例は、その様々な実施形態およびその均等物において本発明の実施に適合させることができる重要な追加の情報、例証および手引きを含有する。
【実施例】
【０４５８】
実施例１：化合物１(４－((６－ニトロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８５１】



スキーム1

スキーム１に示されている通り、ＨＯＢｔおよびＤＩＰＥＡの存在下、ＥＤＣＩを使用してパラ－ニトロ安息香酸を１,４－フェニレンジアミンとカップリングした。生成された中間体を４－クロロ－ピリジンとカップリングし、これに続いてＳｎ／ＨＣｌを使用してニトロ基をアミノ基に還元した。次いで、２～３滴のＴＥＡを添加しながら、生成したアミノ中間体を、ＥｔＯＨ中還流下で３時間、４－クロロ－６－ニトロ－キノリンと反応させて、パラ置換された生成化合物１を得た。室温に到達した直後、最終生成物を反応混合物から沈殿させ、次いで濾別し、ＥｔＯＨ：ジエチルエーテル１：１からの再結晶化を介して精製した。

【０４５９】

以下の実施例に示されている化合物は、実施例１に記載されている実験手順に基づきおよび／または以下に記載されている通りおよび／または当技術分野で公知の方法により同様に作製した。

【０４６０】

以下の実施例に使用されている以下の略語は以下の定義を有する：ＡＩＢＮ＝アゾビスイソブチロニトリル；ＢＩＮＡＰ＝２,２’－ビス(ジフェニルホスフィノ)－１,１’－ビナフチル；ＤＣＥ＝ジクロロエタン；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；ＤＩＥＰＡまたはＤＩＰＥＡ＝Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン；ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド；ＥＡまたはＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル；ＥＤＣまたはＥＤＣＩ＝１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；ＨＡＴＵ＝１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ[４,５－ｂ]ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート；ＨＰＬＣ＝高速液体クロマトグラフィー；ＬＣＭＳ＝液体クロマトグラフィー質量分析法；ＭＳ＝質量分析法；ＮＢＳ＝Ｎ－ブロモスクシンイミド；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；ＰＥ＝石油エーテル；ＲＴ＝保持時間(例えば、ＨＰＬＣ保持時間)；ＴＥＡ＝トリエチルアミン；ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；ＴＬＣ＝薄層クロマトグラフィー；およびＴｓＯＨまたはＴｏｓＯＨ＝ｐ－トルエンスルホン酸。これらの略語および定義は、本出願において他の略語および定義を限定することを意図するものではない。

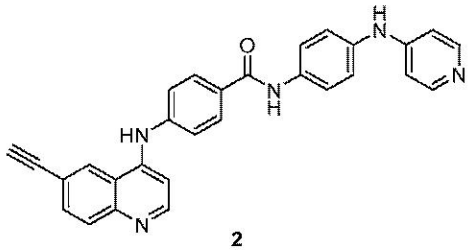
【０４６１】

以下の実施例の１以上では、以下の一般的方法が使用された。基質および試薬は市販のものであり、これらをさらに精製せずに使用した。プレコートしたガラスプレートを使用して、反応を液体ＬＣＭＳまたはＴＬＣでモニターした。シリカゲル(２００～３００メッシュ)またはバイオタージ機器(順相ＨＰＬＣ)を使用して、カラムクロマトグラフィーを実施した。分取ＨＰＬＣ法は、Ｇｉｌｓｏｎ　２８１(ＰＨＧ０１２)装置、Ｗｅｌｃｈ　１０μｍ　１５０Ａ　２１.２＊２５０ｍｍカラム、Ａ：水(１２ｍＭ　NH_4HCO_3)、Ｂ：アセトニトリル、流速３０.００ｍＬ／分からなる移動相および２１４／２５４ｎｍでの検出を使用した。５００または４００ＭＨｚ　Ｂｒｕｋｅｒ　ＮＭＲ分光器で$CDCl_3$／ＭｅＯＤ／ＤＭＳＯ－d_6において、^{1}ＨＮＭＲスペクトルを記録した。共鳴は、テトラメチルシランに対する百万分率で付与される。データは以下の通り報告される：化学シフト、多重度(ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｍ＝多重線)、結合定数(Ｈｚ)および積分。エレクトロスプレー供給源を備えたＬＣＭＳ機器でＭＳデータを得た。

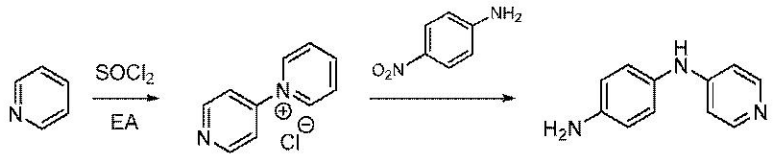
【０４６２】

実施例２：化合物２(４－((６－エチニルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

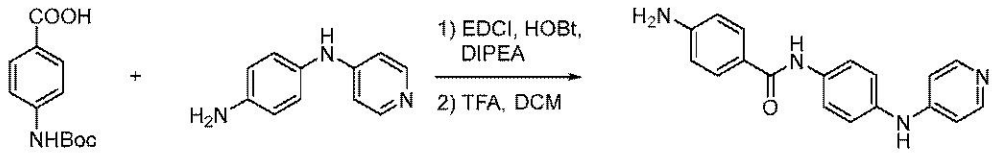
【化８５２】

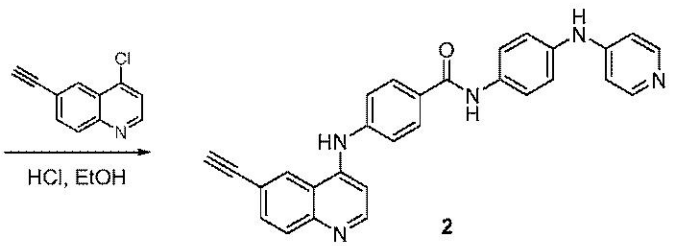


２



スキーム2





２

スキーム3

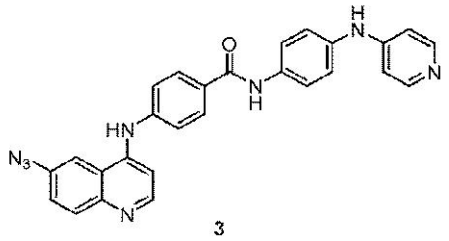
スキーム２～３に示されている方法で化合物２を調製した。化合物２(４－((６－エチニルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム２～３に示されている通り調製した：$C_{29}H_{21}N_5O$；４５５.５２ｇ／ｍｏｌ；４７ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５６[Ｍ＋Ｈ]$^+$

；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５９８分、１００％(２１４ｎｍ)。

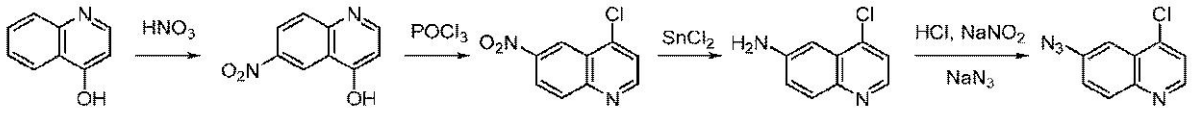
【０４６３】

実施例３：化合物３(４－((６－アジドキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

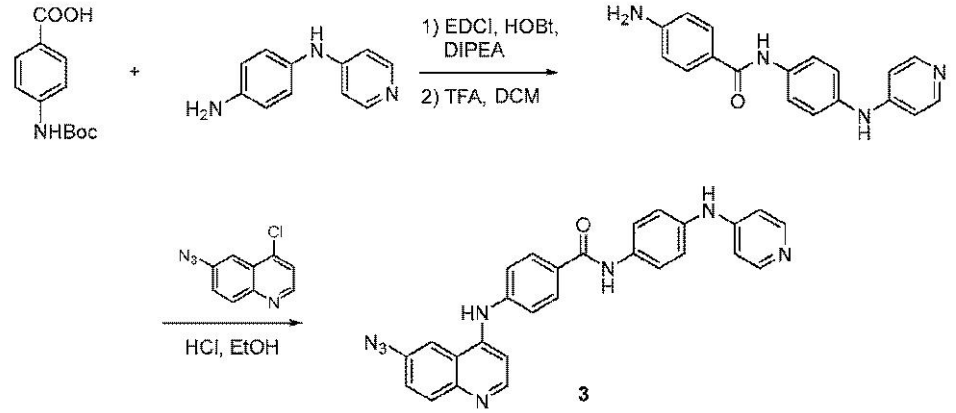
【化８５３】



3



スキーム4



3

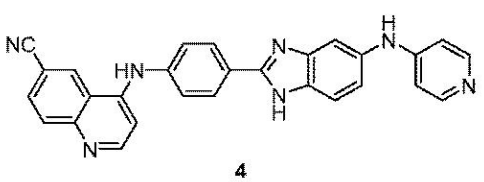
スキーム5

スキーム４～５に示されている方法で化合物３を調製した。化合物３(４－((６－アジドキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム４～５に示されている通り調製した：$C_{27}H_{20}N_8O$；４７２.５１ｇ／モル；２５ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７３[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６３２分、１００％(２１４ｎｍ)。

【０４６４】

実施例４：化合物４(４－((４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化８５４】



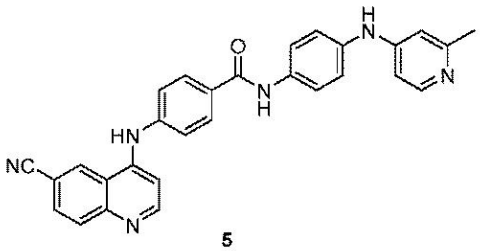
4

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物４を調製した。化合物４(４－((４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボニトリル)：$C_{28}H_{19}N_7$；４５３.５１ｇ／モル；４８ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５４[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０８分、１００％(２１４ｎｍ)。

【０４６５】

実施例５：化合物５(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８５５】



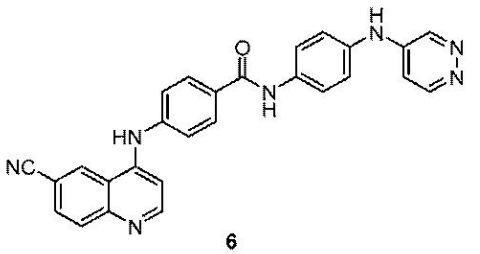
5

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物５を調製した。化合物５(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)：$C_{29}H_{22}N_6O$；４７０.５４ｇ／モル；３３ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５９７分、９５.６３％(２１４ｎｍ)。

【０４６６】

実施例６：化合物６(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリダジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８５６】



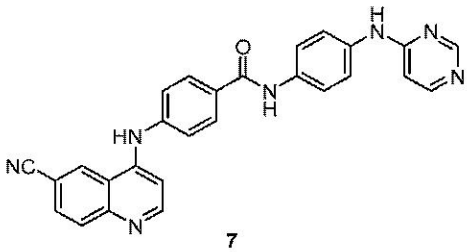
6

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物６を調製した。化合物６(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリダジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)：$C_{27}H_{19}N_7O$；４５７.５０ｇ／モル；９.８ｍｇ；白色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８.２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５６８分、１００％(２１４ｎｍ)。

【０４６７】

実施例７：化合物７(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリミジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８５７】



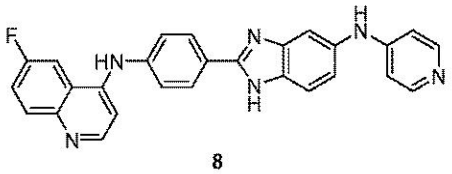
7

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物７を調製した。化合物７(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリミジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)：Ｃ$_{27}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_{7}$Ｏ；４５７.５０ｇ／モル；２２ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５８８分、１００％(２１４ｎｍ)。

【０４６８】

実施例８：化合物８(６－フルオロ－Ｎ－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化８５８】



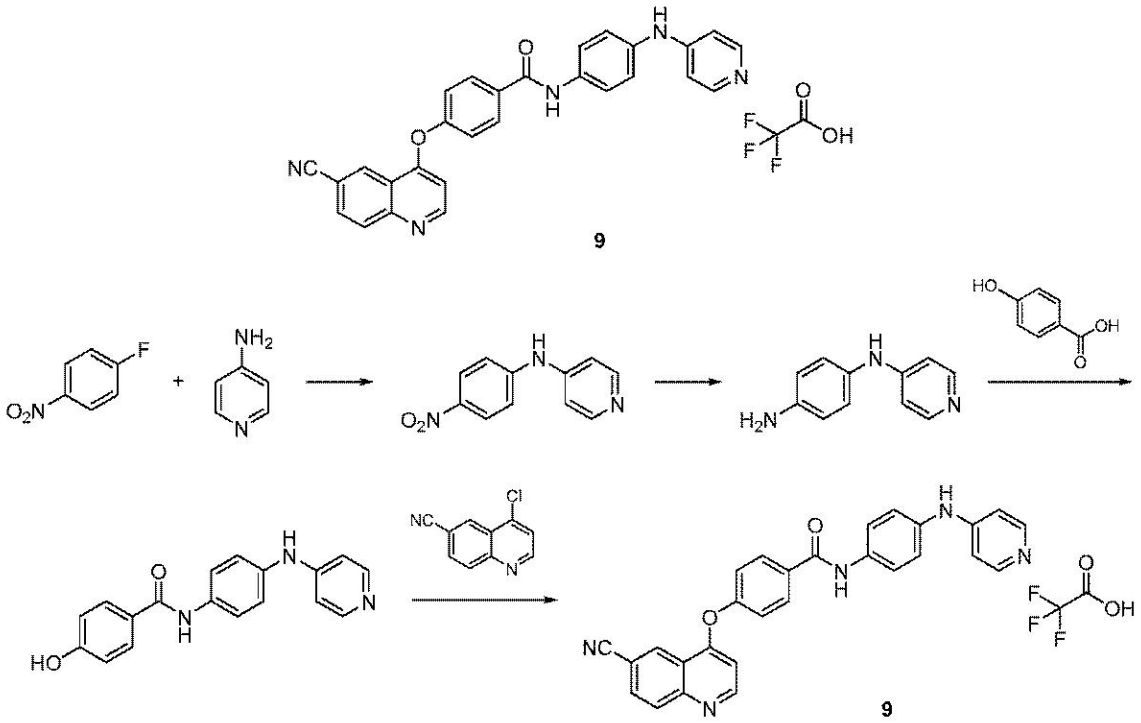
8

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物８を調製した。化合物８(６－フルオロ－Ｎ－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)：Ｃ$_{27}$Ｈ$_{19}$ＦＮ$_{6}$；４４６.４９ｇ／モル；２５ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４７[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５４９分、１００％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０４６９】

実施例９：化合物９(４－((６－シアノキノリン－４－イル)オキシ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド２,２,２－トリフルオロ酢酸塩)

【化８５９】



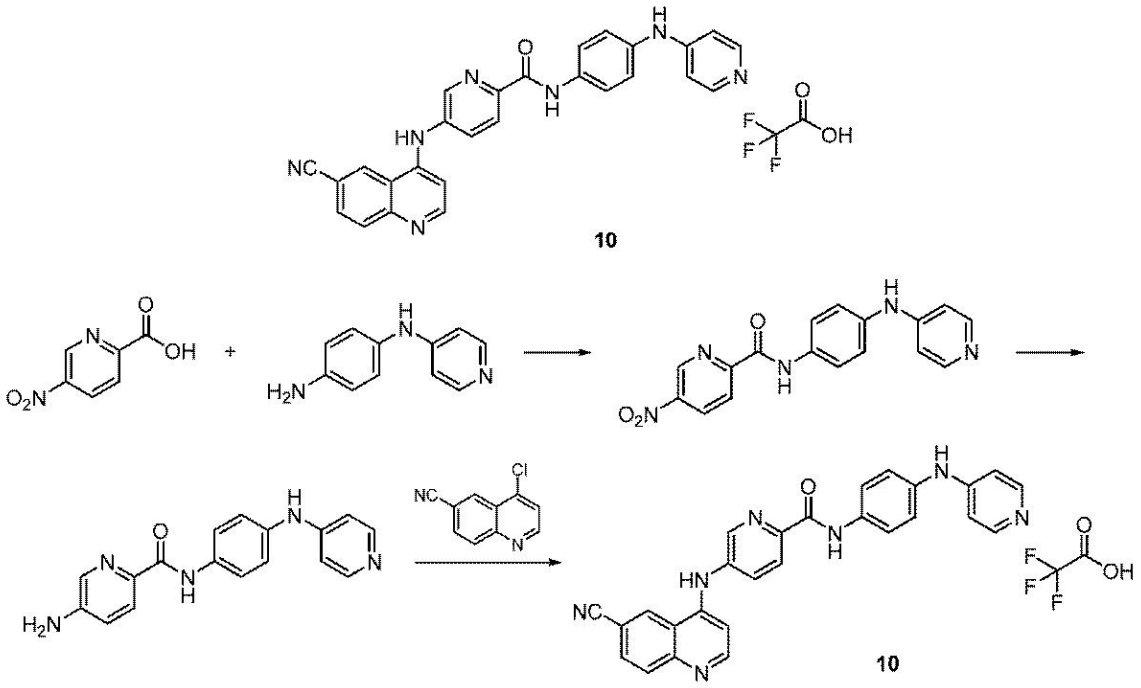
スキーム6

スキーム６に示されている方法で化合物９を調製した。スキーム６に示されている通り、化合物９(４－((６－シアノキノリン－４－イル)オキシ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド２,２,２－トリフルオロ酢酸塩)を調製した：$C_{30}H_{20}F_3N_5O_4$；５７１.５２ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８.１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝２.７５３分、９６.８％(２１０ｎｍ)。

【０４７０】

実施例１０：化合物１０(５－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド２,２,２－トリフルオロ酢酸塩)

【化８６０】



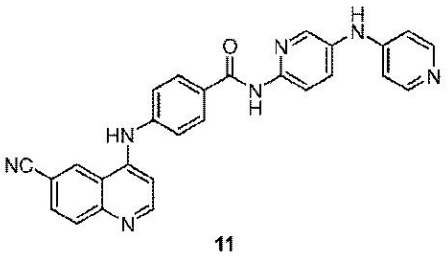
スキーム7

スキーム７に示されている方法で化合物１０を調製した。スキーム７に示されている通り、化合物１０(５－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド２,２,２－トリフルオロ酢酸塩)を調製した：$C_{29}H_{20}F_3N_7O_3$；５７１.５２ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８.１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝２.４０８分、＞９５％(２１０ｎｍ)。

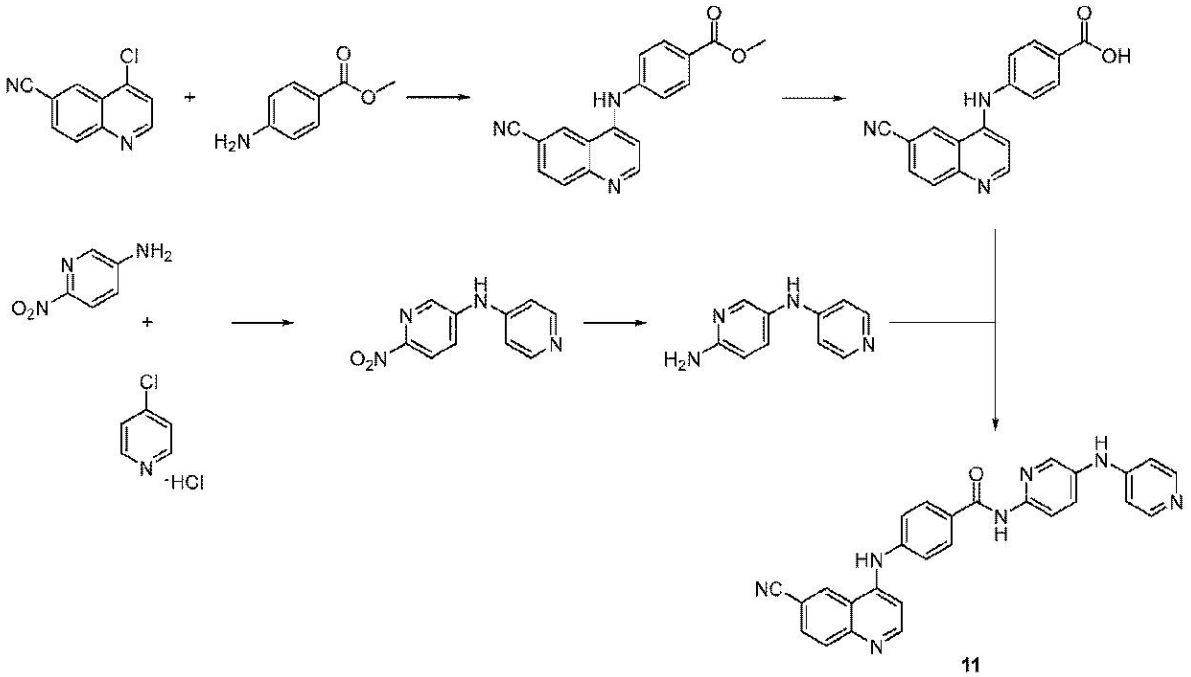
【０４７１】

実施例１１：化合物１１(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)

【化８６１】



11



11

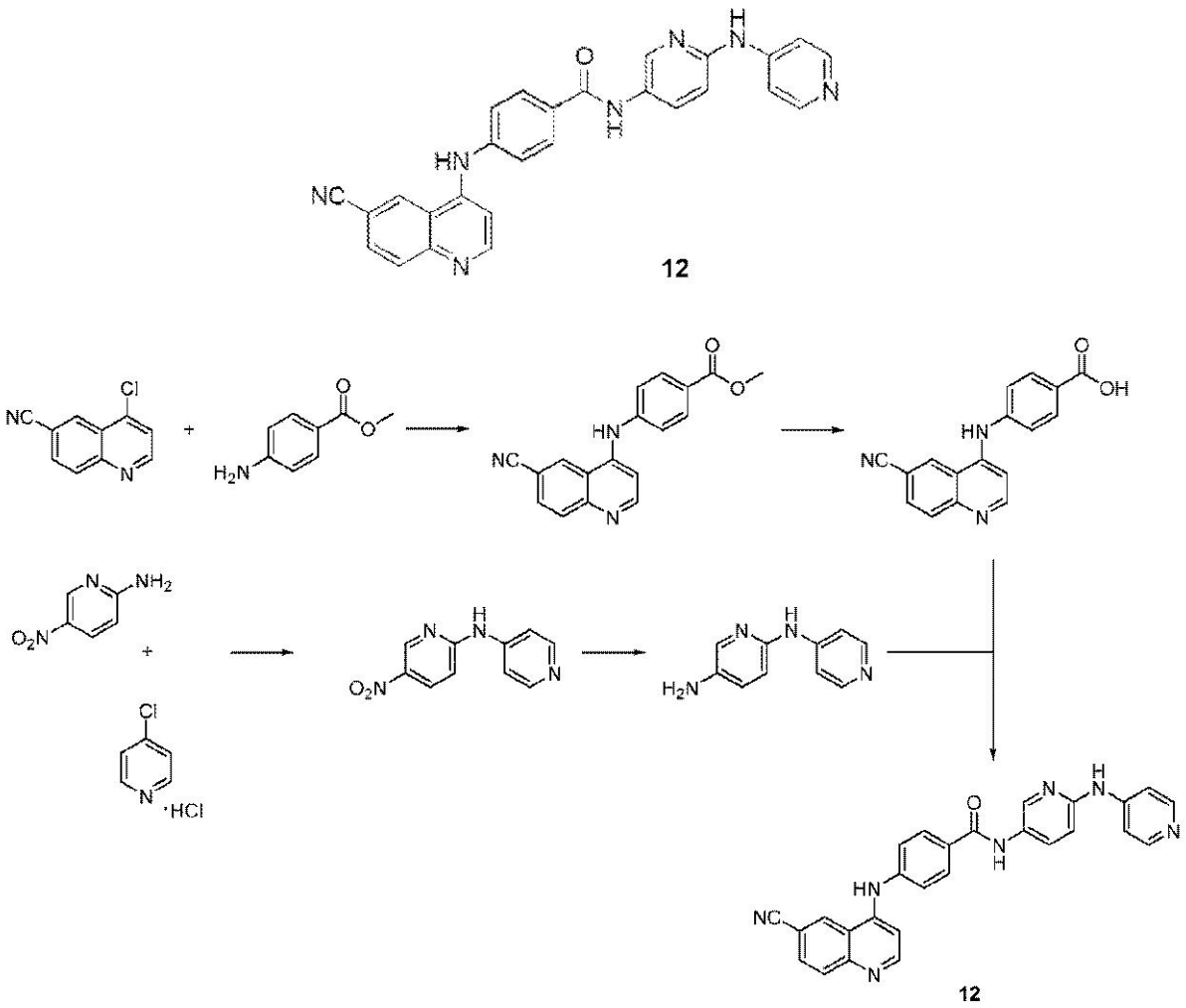
スキーム8

スキーム８に示されている方法で化合物１１を調製した。スキーム８に示されている通り、化合物１１(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)を調製した：$C_{27}H_{19}N_7O$；４５７.４９ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４７２】

実施例１２：化合物１２(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－３－イル)ベンズアミド)

【化８６２】



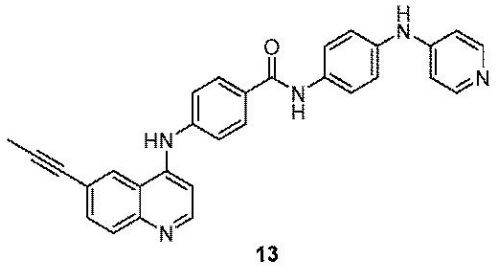
スキーム9

スキーム９に示されている方法で化合物１２を調製した。スキーム９に示されている通り、化合物１２(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－３－イル)ベンズアミド)を調製した：Ｃ２７Ｈ１９Ｎ７Ｏ；４５７.４９ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

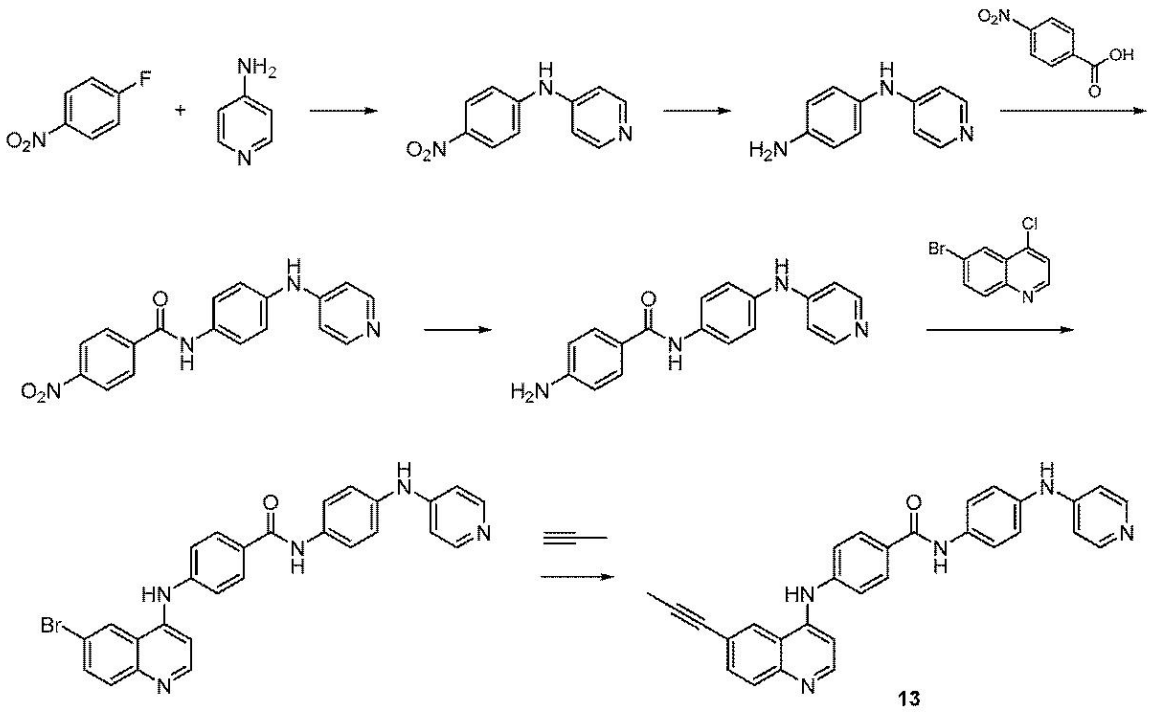
【０４７３】

実施例１３：化合物１３(４－((６－(プロパ－１－イン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８６３】



13



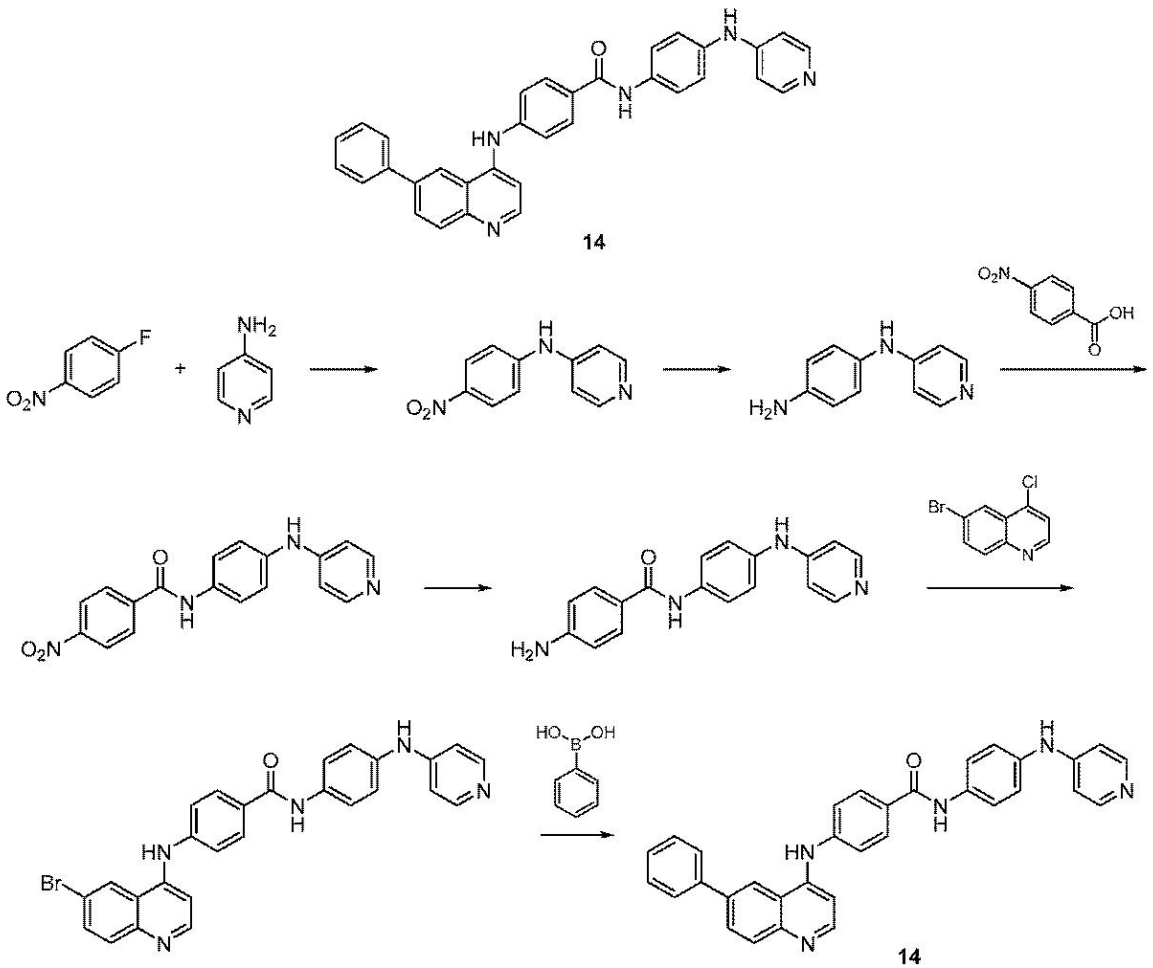
スキーム10

スキーム１０に示されている方法で化合物１３を調製した。スキーム１０に示されている通り、化合物１３(４－((６－(プロパ－１－イン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{30}H_{23}N_5O$；４６９.５５ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７０.１$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝２.８８９分、９８.６％(２１０ｎｍ)。

【０４７４】

実施例１４：化合物１４(４－((６－フェニルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８６４】



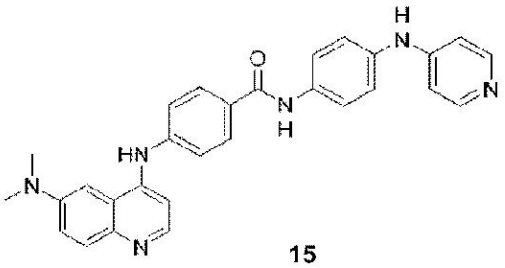
スキーム11

スキーム１１に示されている方法で化合物１４を調製した。スキーム１１に示されている通り、化合物１４(４－((６－フェニルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{33}H_{25}N_5O$；５０７.６０ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５０８.２$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝３.１９９分、９８.３％(２１０ｎｍ)。

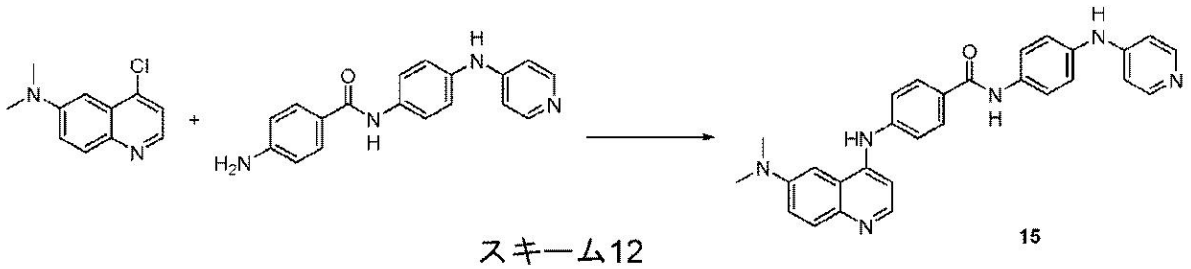
【０４７５】

実施例１５：化合物１５(４－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８６５】



15



スキーム12

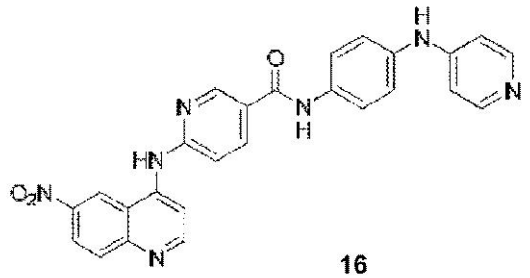
15

スキーム１２に示されている方法で化合物１５を調製した。スキーム１２に示されている通り、化合物１５(４－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{29}H_{26}N_6O$；４７４.５７ｇ／モル；１８ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

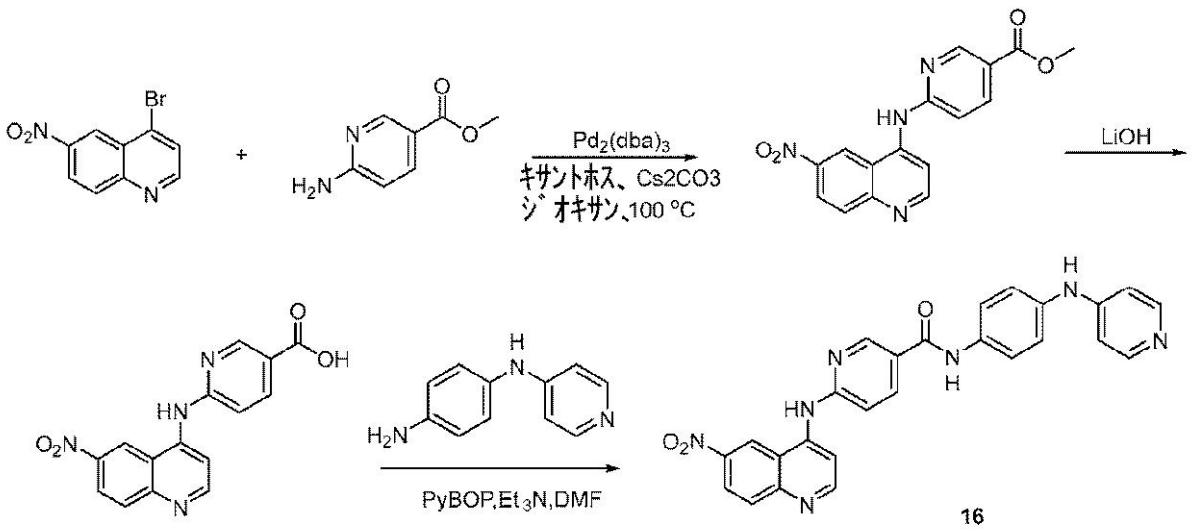
【０４７６】

実施例１６：化合物１６(６－(６－ニトロキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化８６６】



16



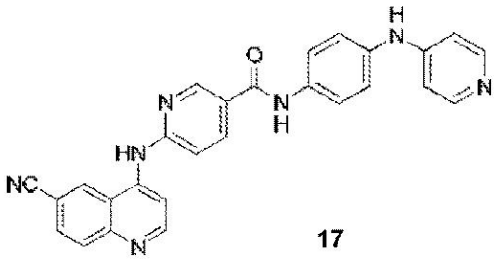
スキーム13

スキーム１３に示されている方法で化合物１６を調製した。スキーム１３に示されている通り、化合物１６(６－(６－ニトロキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{26}H_{19}N_7O_3$；４７７.４７ｇ／モル；２４ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

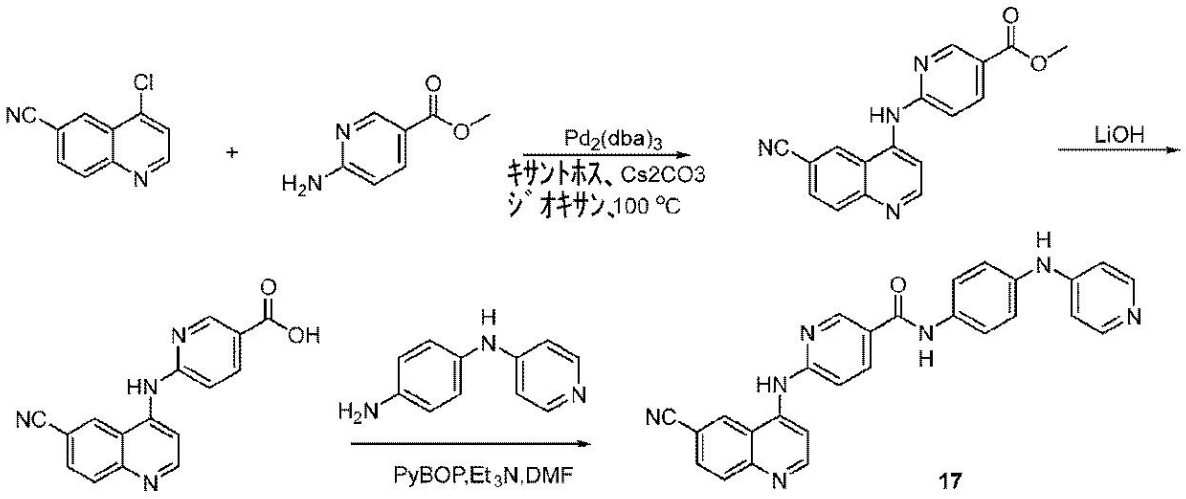
【０４７７】

実施例１７：化合物１７(６－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化８６７】



17



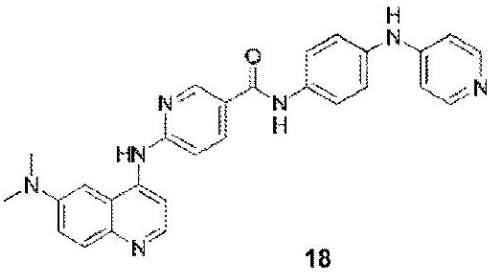
スキーム14

スキーム１４に示されている方法で化合物１７を調製した。スキーム１４に示されている通り、化合物１７(６－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{27}H_{19}N_7O$；４５７．４９ｇ／モル；１４ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．６３分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

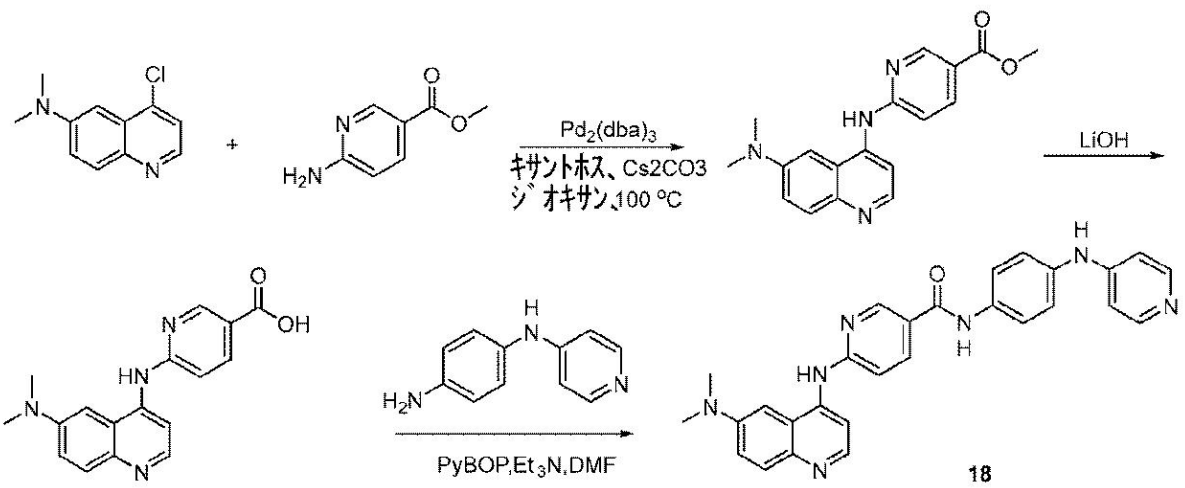
【０４７８】

実施例１８：化合物１８(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化８６８】



18



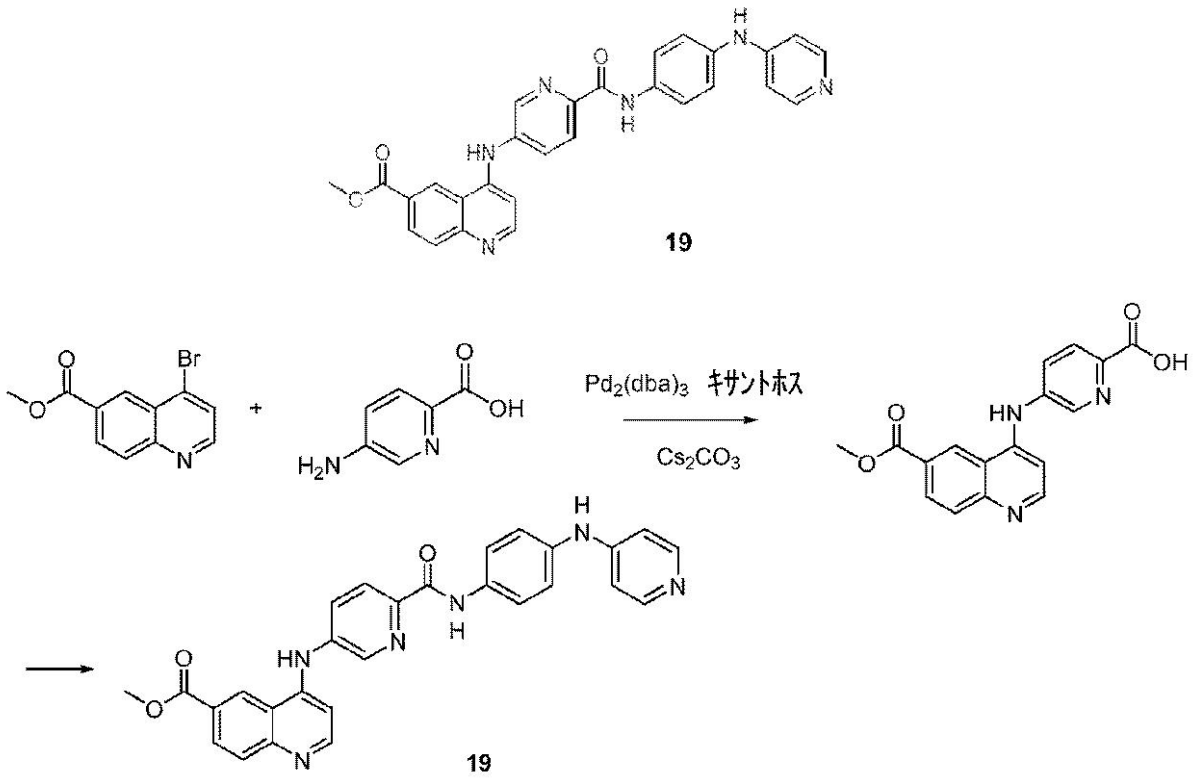
スキーム15

スキーム１５に示されている方法で化合物１８を調製した。スキーム１５に示されている通り、化合物１８(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{28}H_{25}N_7O$；４７５.５４ｇ／モル；１７ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４７９】

実施例１９：化合物１９(４－(６－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピリジン－３－イルアミノ)キノリン－６－カルボキシレート)

【化８６９】



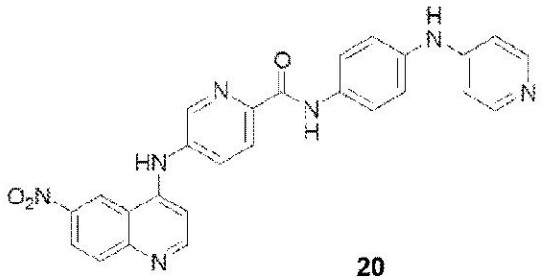
スキーム16

スキーム１６に示されている方法で化合物１９を調製した。スキーム１６に示されている通り、化合物１９(４－(６－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピリジン－３－イルアミノ)キノリン－６－カルボキシレート)を調製した：$C_{28}H_{22}N_6O_3$；４９０.５１ｇ／モル；１３ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

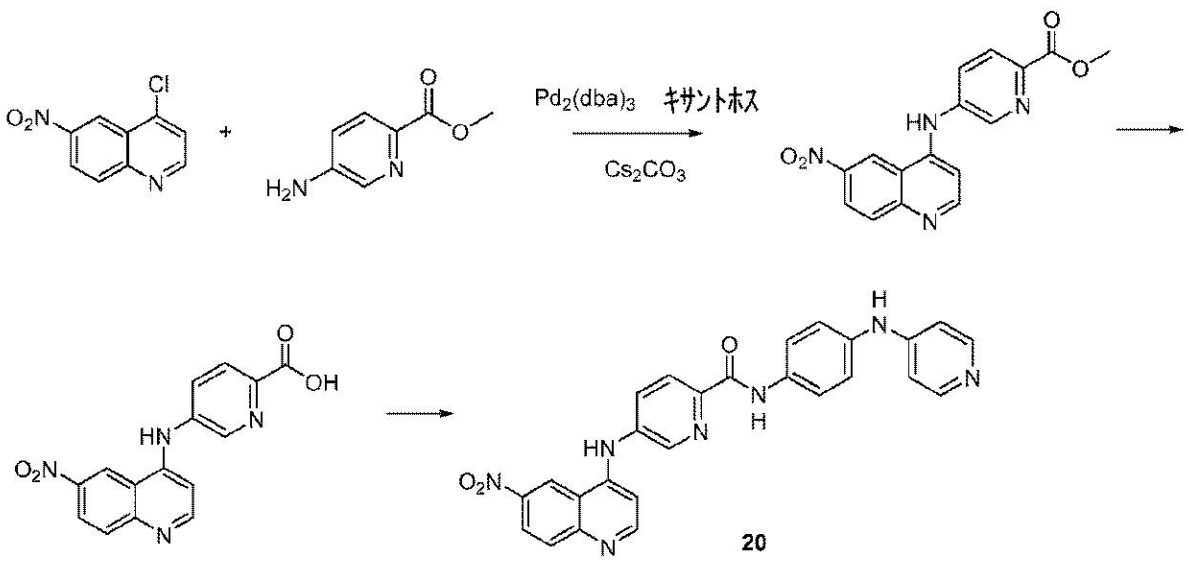
【０４８０】

実施例２０：化合物２０(５－(６－ニトロキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)

【化８７０】



20



20

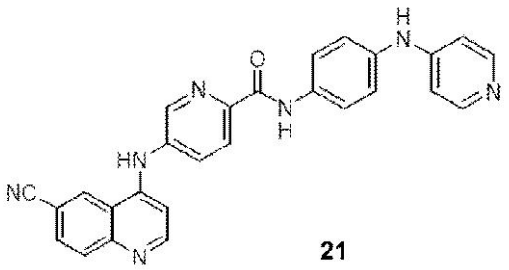
スキーム17

スキーム１７に示されている方法で化合物２０を調製した。スキーム１７に示されている通り、化合物２０(５－(６－ニトロキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)を調製した：$C_{26}H_{19}N_7O_3$；４７７.４７ｇ／モル；１２ｍｇ；黄色の褐色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

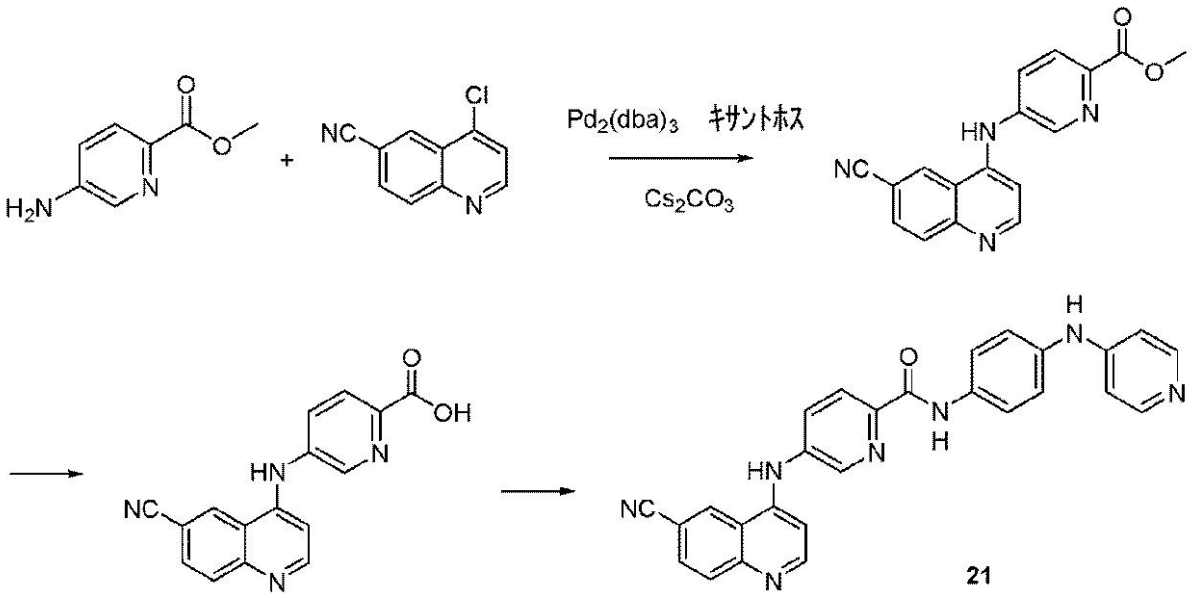
【０４８１】

実施例２１：化合物２１(５－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)

【化８７１】



21



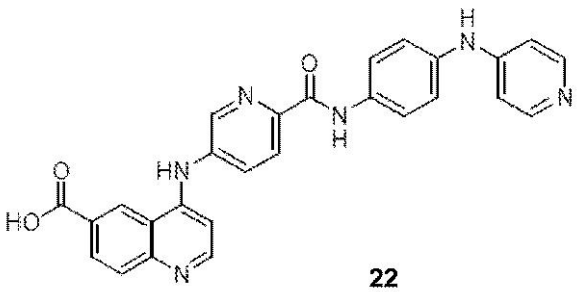
スキーム18

スキーム１８に示されている方法で化合物２１を調製した。スキーム１８に示されている通り、化合物２１(５－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)を調製した：$C_{27}H_{19}N_7O$；４５７．４９ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．３７分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０４８２】

実施例２２：化合物２２(４－(６－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピリジン－３－イルアミノ)キノリン－６－カルボン酸)

【化８７２】



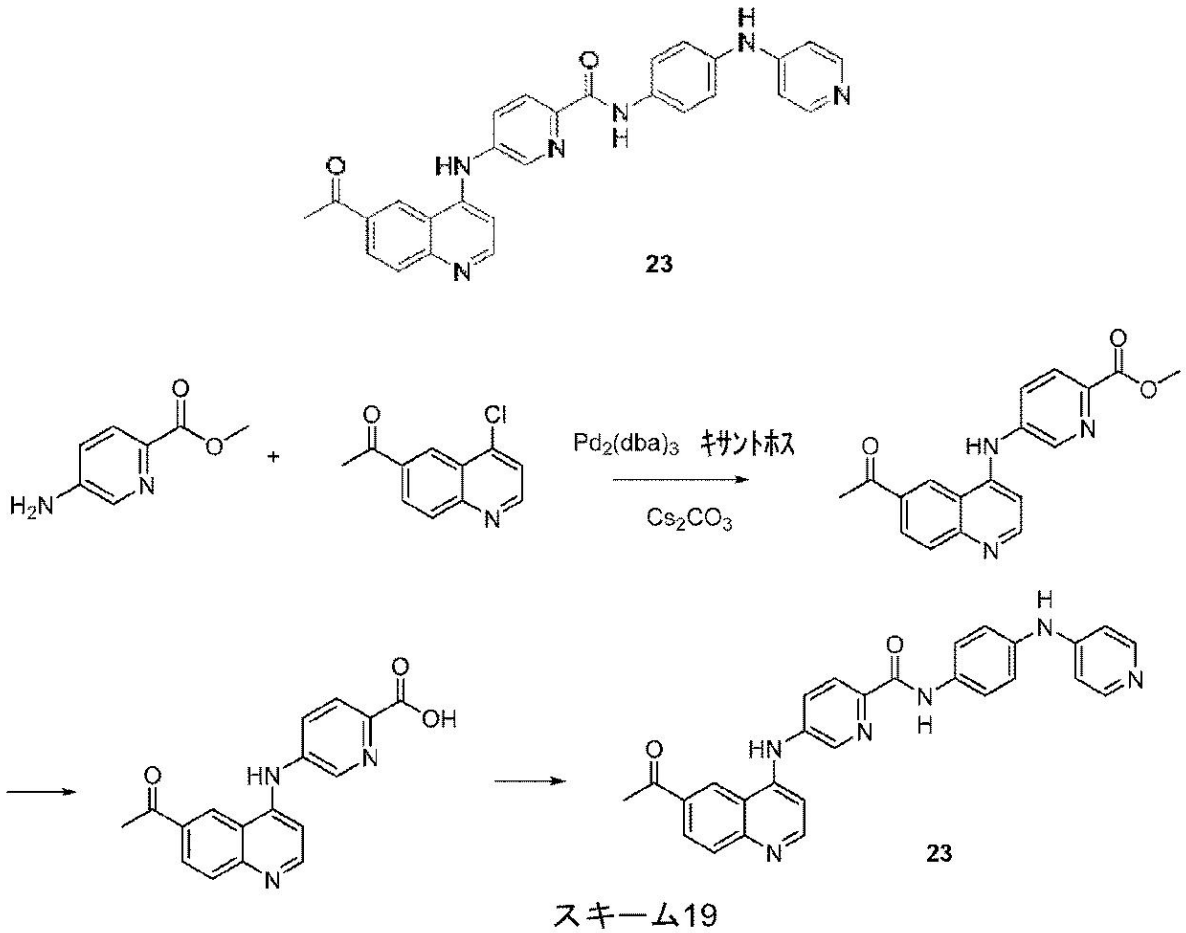
22

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物２２を調製した。化合物２２(４－(６－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピリジン－３－イルアミノ)キノリン－６－カルボン酸)：$C_{27}H_{20}N_6O_3$；４７６．４９ｇ／モル；１９ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７７[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．３３分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０４８３】

実施例２３：化合物２３(５－(６－アセチルキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)

【化８７３】



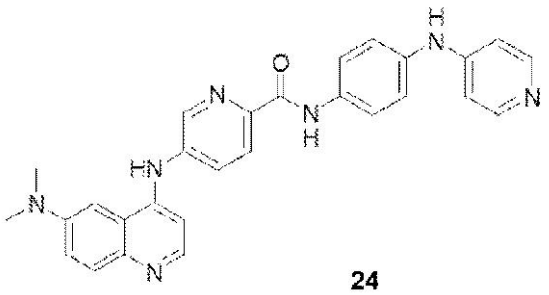
スキーム19

スキーム１９に示されている方法で化合物２３を調製した。スキーム１９に示されている通り、化合物２３(５－(６－アセチルキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)を調製した：$C_{28}H_{22}N_6O_2$；４７４.５１ｇ／モル；２０ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

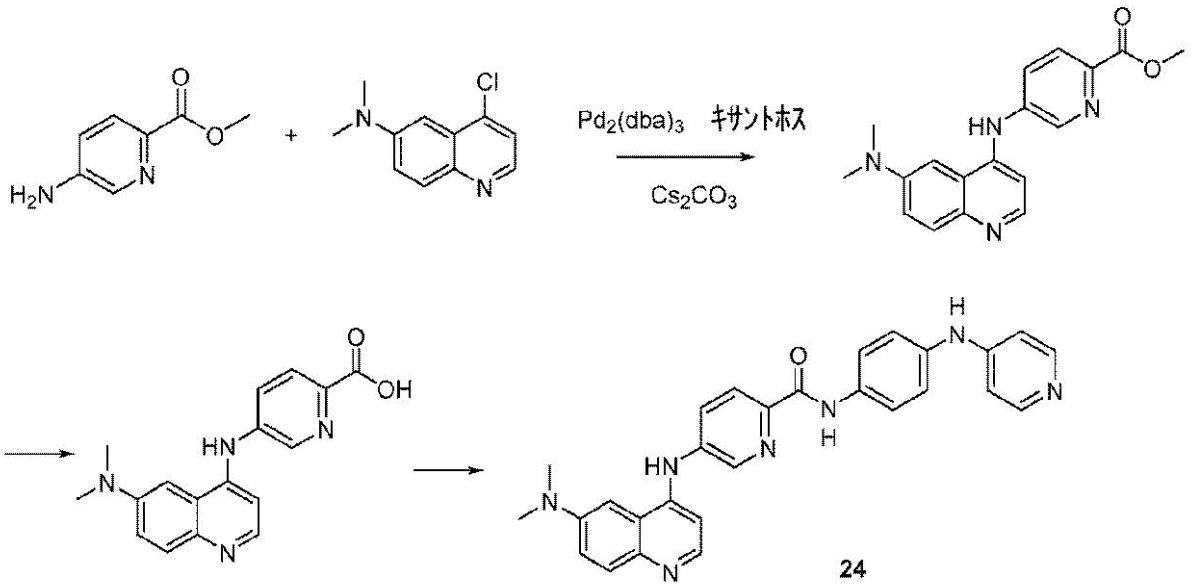
【０４８４】

実施例２４：化合物２４(５－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)

【化８７４】



24



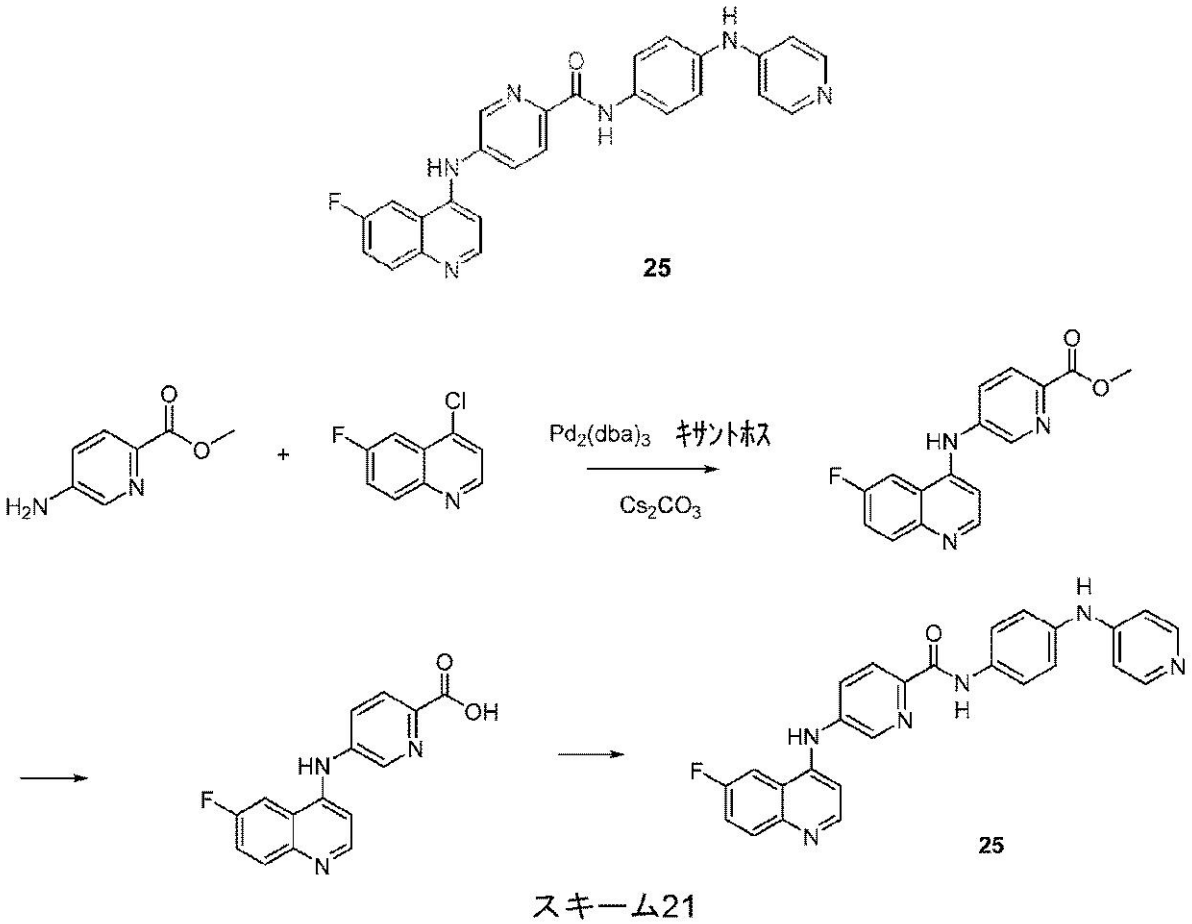
スキーム20

スキーム２０に示されている方法で化合物２４を調製した。スキーム２０に示されている通り、化合物２４(５－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)を調製した：$C_{28}H_{25}N_7O$；４７５.５４ｇ／モル；１８ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４８５】

実施例２５：化合物２５(５－(６－フルオロキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)

【化８７５】



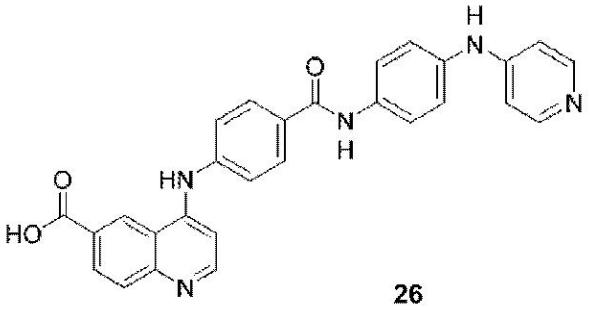
スキーム21

スキーム２１に示されている方法で化合物２５を調製した。スキーム２１に示されている通り、化合物２５(５－(６－フルオロキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)を調製した：$C_{26}H_{19}FN_6O$；４５０.４７ｇ／モル；１０ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４８６】

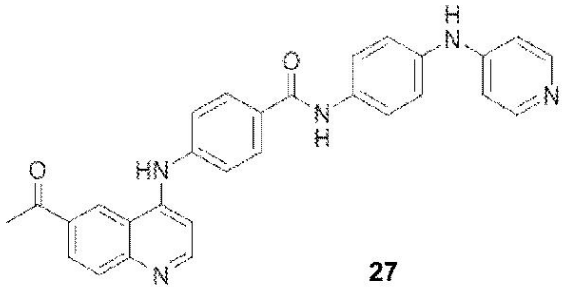
実施例２６：化合物２６(４－((４－((４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボン酸)

【化８７６】



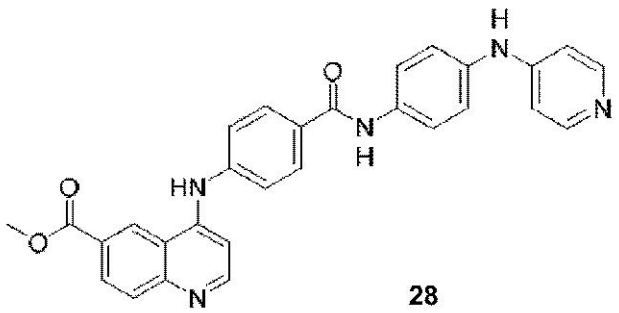
当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物２６を調製した。化合物２６(４－((４－((４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボン酸)：$C_{28}H_{21}N_5O_3$；４７５.５１ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４８７】
実施例２７：化合物２７(４－(６－アセチルキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)
【化８７７】



27

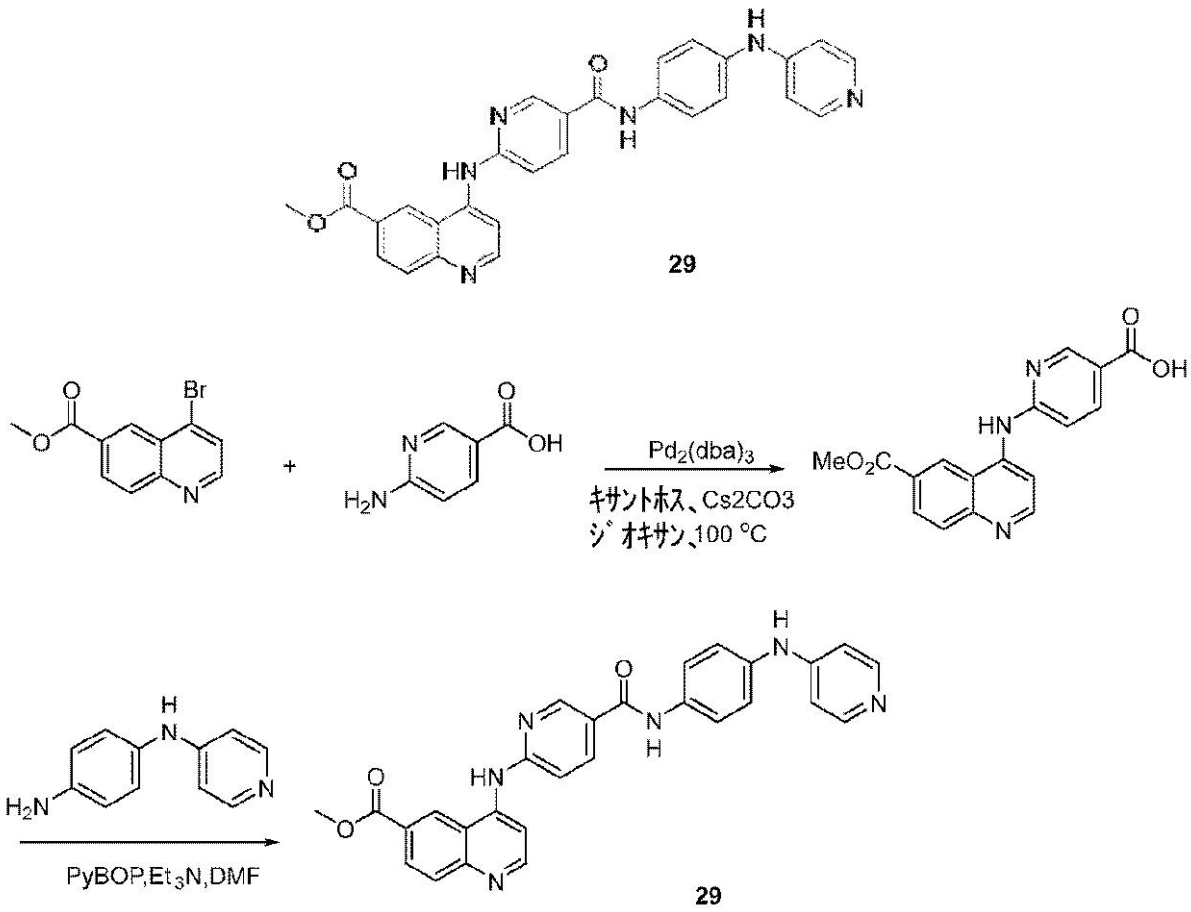
当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物２７を調製した。化合物２７(４－(６－アセチルキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)：$C_{29}H_{23}N_5O_2$；４７３.５３ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７４[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。
【０４８８】
実施例２８：化合物２８(メチル４－((４－((４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボキシレート)
【化８７８】



28

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物２８を調製した。化合物２８(メチル４－((４－((４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボキシレート)：$C_{29}H_{23}N_5O_3$；４８９.５４ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。
【０４８９】
実施例２９：化合物２９(メチル４－(５－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピリジン－２－イルアミノ)キノリン－６－カルボキシレート)

【化８７９】



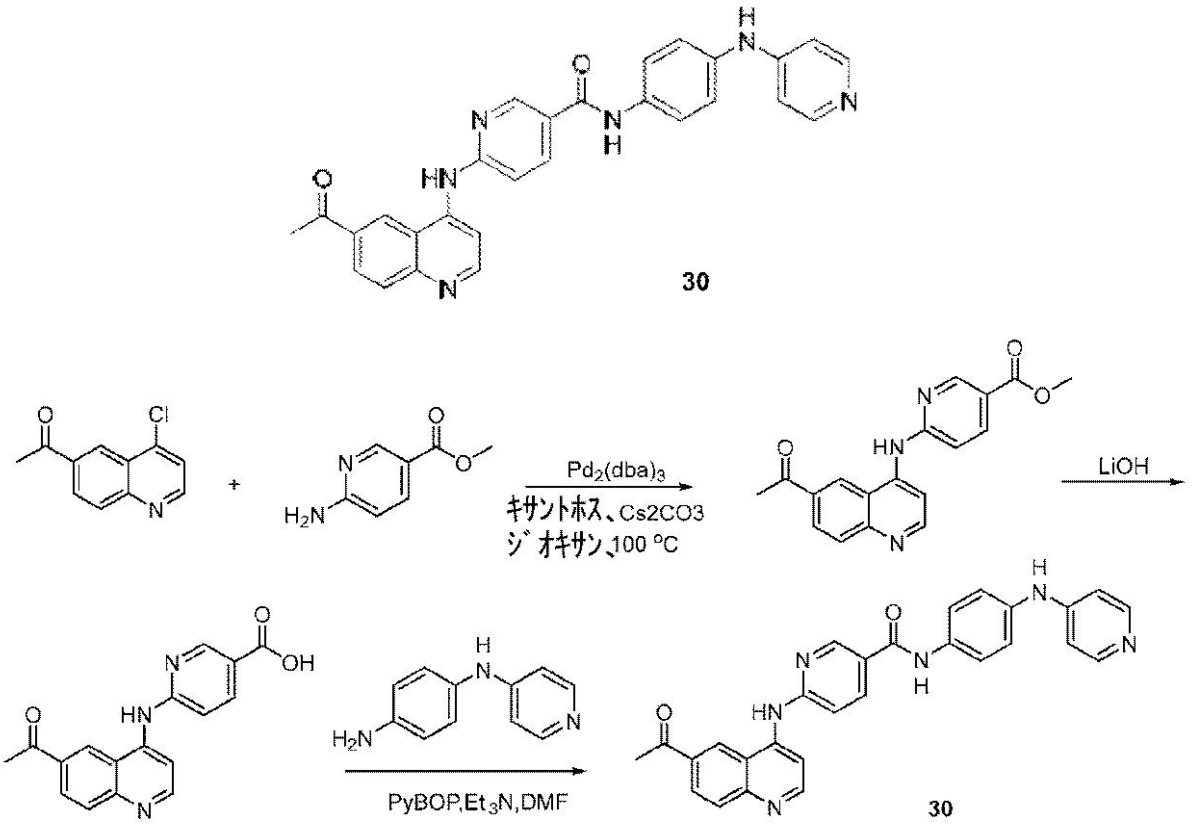
スキーム22

スキーム２２に示されている方法で化合物２９を調製した。スキーム２２に示されている通り、化合物２９(メチル４－(５－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピリジン－２－イルアミノ)キノリン－６－カルボキシレート)を調製した：$C_{28}H_{22}N_6O_3$；４９０.５１ｇ／モル；１５ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４９０】

実施例３０：化合物３０(６－(６－アセチルキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化８８０】



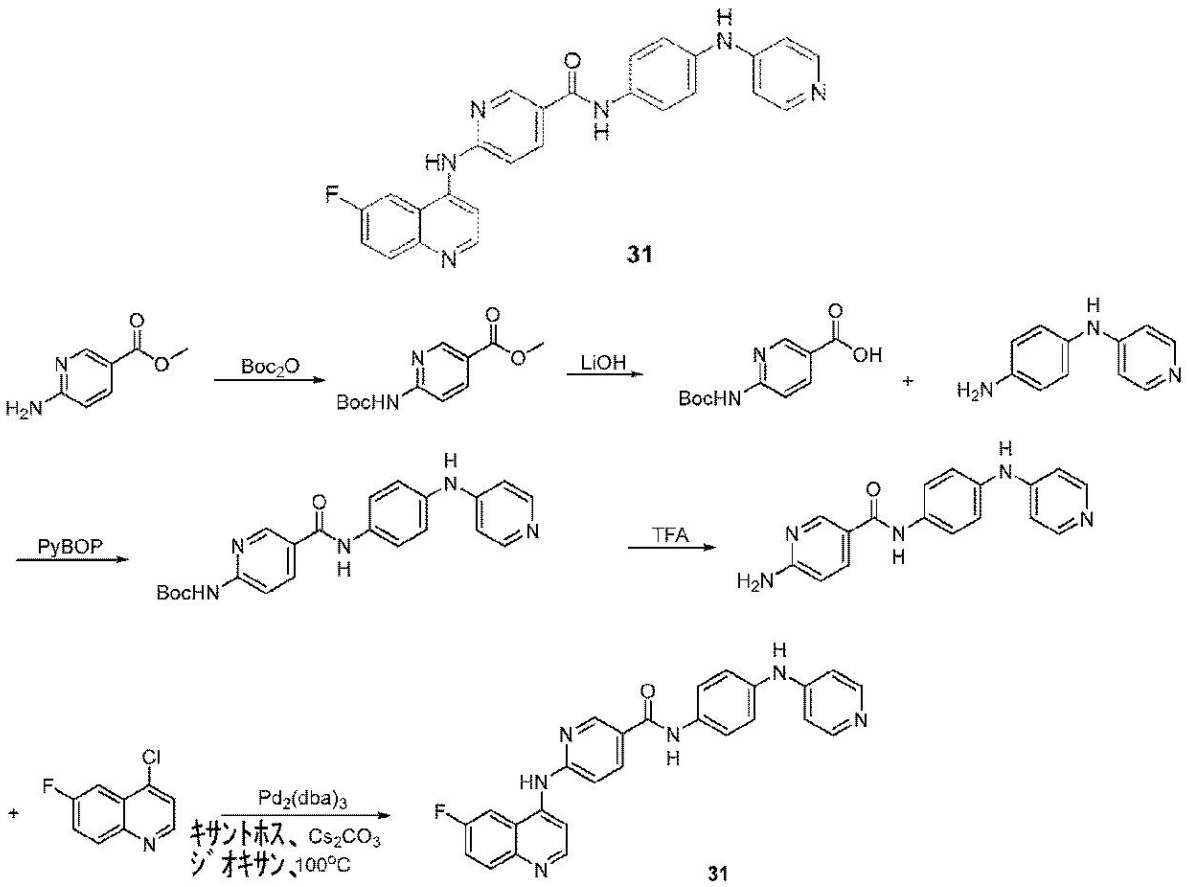
スキーム23

スキーム２３に示されている方法で化合物３０を調製した。スキーム２３に示されている通り、化合物３０(６－(６－アセチルキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{28}H_{22}N_6O_2$；４７４.５１ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４９１】

実施例３１：化合物３１(６－(６－フルオロキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化８８１】



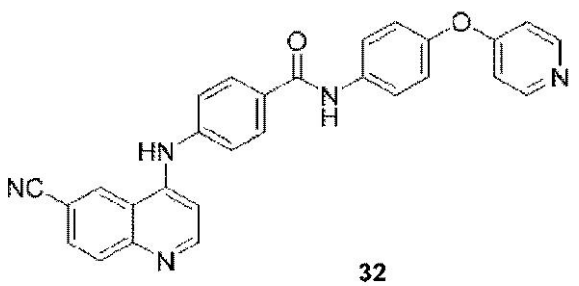
スキーム24

スキーム２４に示されている方法で化合物３１を調製した。スキーム２４に示されている通り、化合物３１(６－(６－フルオロキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{26}H_{19}FN_6O$；４５０.４７ｇ／モル；１３ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６０ｍｉｎ、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

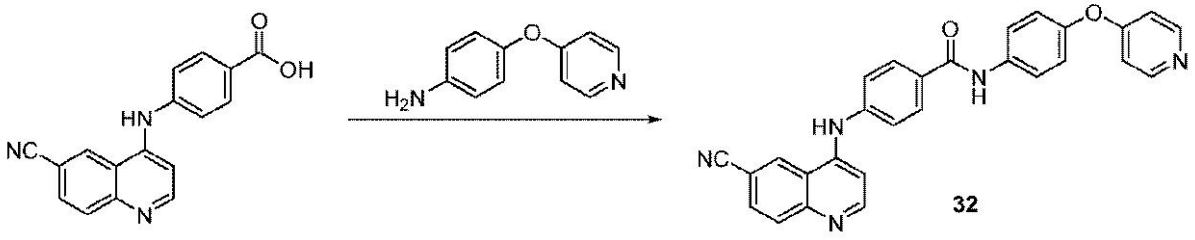
【０４９２】

実施例３２：化合物３２(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化８８２】



32



32

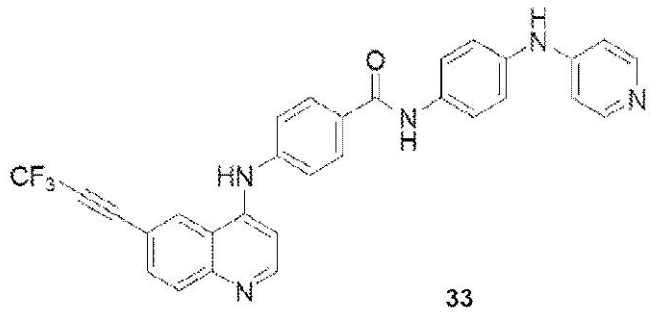
スキーム25

スキーム２５に示されている方法で化合物３２を調製した。スキーム２５に示されている通り、化合物３２(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：Ｃ２６Ｈ１９ＦＮ６Ｏ；４５７.４９ｇ／モル；１４ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

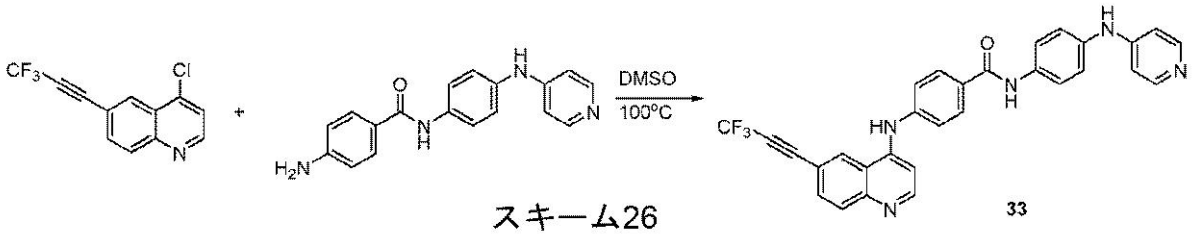
【０４９３】

実施例３３：化合物３３(Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－((６－(３,３,３－トリフルオロプロパ－１－イン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)ベンズアミド)

【化８８３】



33



33

スキーム26

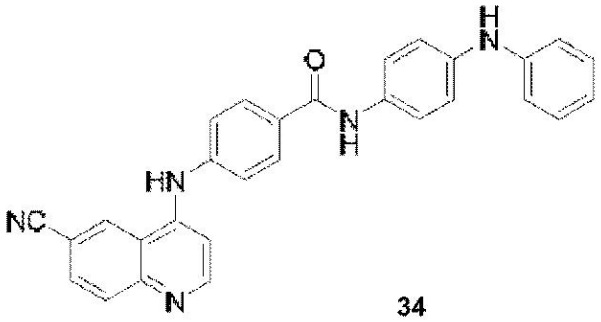
スキーム２６に示されている方法で化合物３３を調製した。たスキーム２６に示されている通り、化合物３３(Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－((６－(３,３,３－トリフルオロプロパ－１－イン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)ベンズアミド)を調製した：Ｃ３０Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ；５２３.５２ｇ／モル；１５ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２４[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.９４分、＞

９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０４９４】

実施例３４：化合物３４(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(フェニルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８８４】



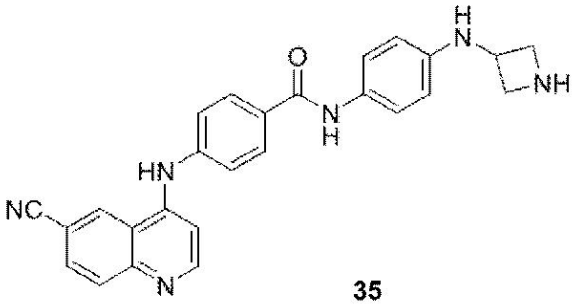
34

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物３４を調製した。化合物３４(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(フェニルアミノ)フェニル)ベンズアミド)：$C_{29}H_{21}N_5O$；４５５．５２ｇ／モル；１５ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．１９分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０４９５】

実施例３５：化合物３５(Ｎ－(４－(アゼチジン－３－イルアミノ)フェニル)－４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)ベンズアミド)

【化８８５】



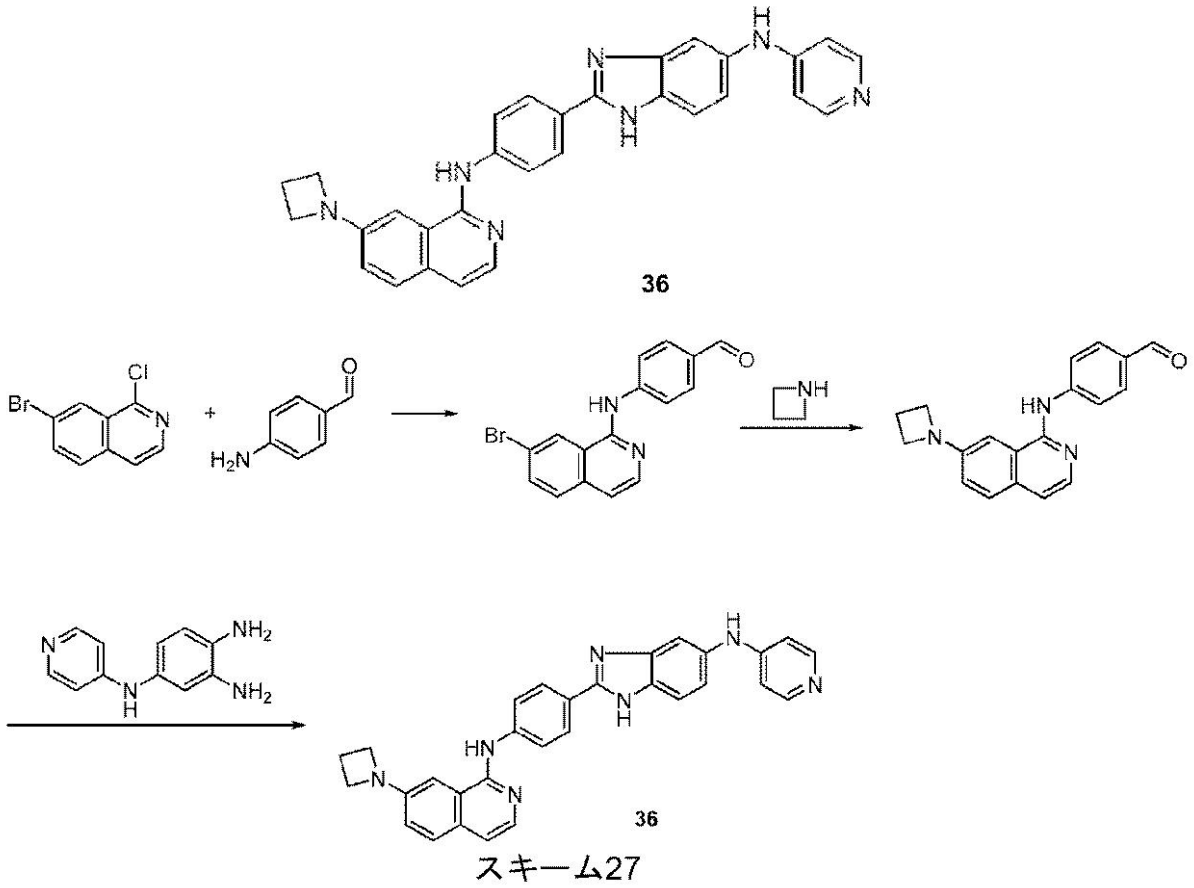
35

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物３５を調製した。化合物３５(Ｎ－(４－(アゼチジン－３－イルアミノ)フェニル)－４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)ベンズアミド)：$C_{26}H_{22}N_6O$；４３４．５０ｇ／モル；１３ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４３５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．３３分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０４９６】

実施例３６：化合物３６(７－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)イソキノリン－１－アミン)

【化８８６】



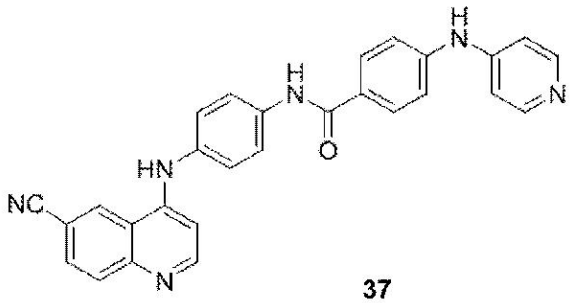
スキーム27

スキーム２７に示されている方法で化合物３６を調製した。スキーム２６に示されている通り、化合物３６(７－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)イソキノリン－１－アミン)を調製した：$C_{30}H_{25}N_7$；４８３.５８ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８４[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

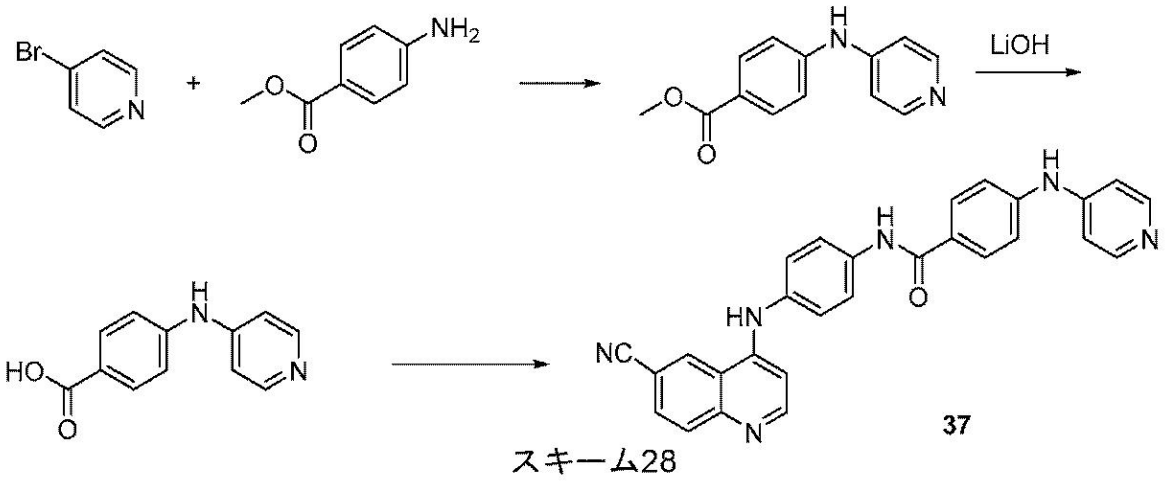
【０４９７】

実施例３７：化合物３７(Ｎ－(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化８８７】



37



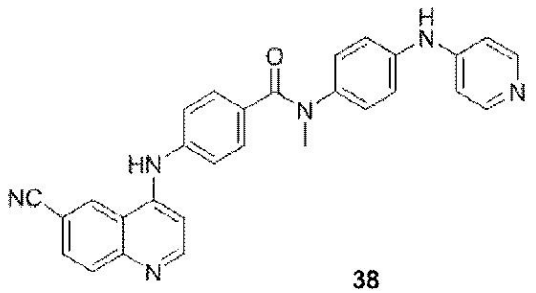
スキーム28

スキーム２８に示されている方法で化合物３７を調製した。スキーム２８に示されている通り、化合物３７(Ｎ－(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{20}N_6O$；４５６．５１ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５７[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．３９分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

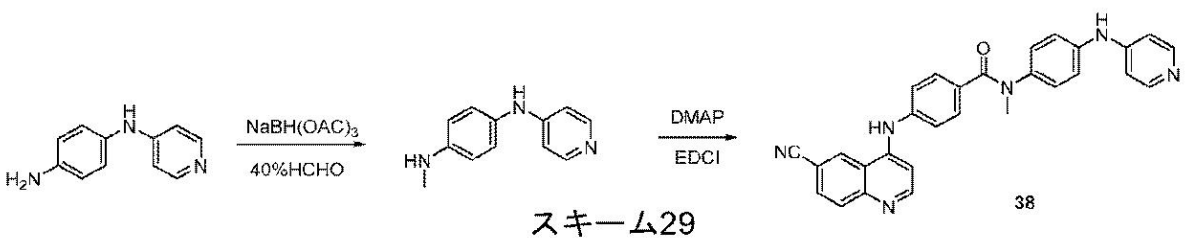
【０４９８】

実施例３８：化合物３８(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－メチル－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８８８】



38



スキーム29

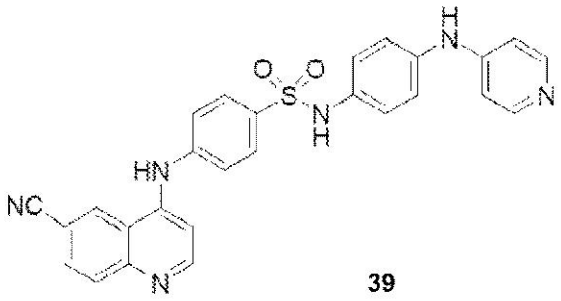
スキーム２９に示されている方法で化合物３８を調製した。スキーム２９に示されてい

る通り、化合物３８(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－メチル－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{29}H_{22}N_6O$；４７０.５４ｇ／モル；１４ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

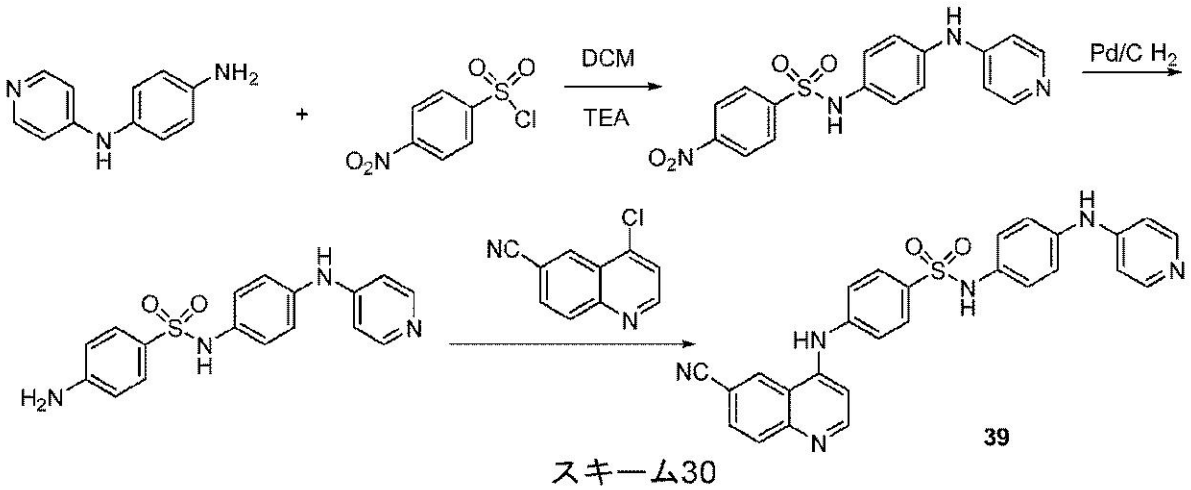
【０４９９】

実施例３９：化合物３９(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンゼンスルホンアミド)

【化８８９】



39



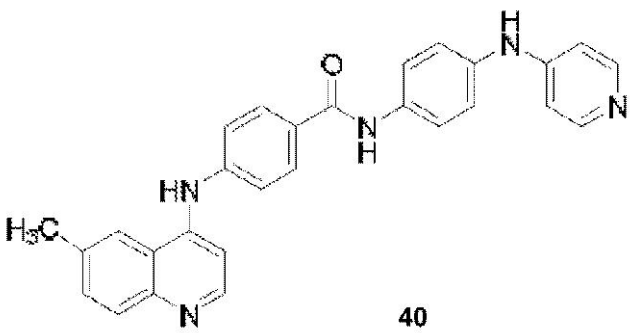
スキーム30

スキーム３０に示されている方法で化合物３９を調製した。スキーム３０に示されている通り、化合物３９(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンゼンスルホンアミド)を調製した：$C_{27}H_{20}N_6O_2S$；４９２.５６ｇ／モル；１６ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９３[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝０.９６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５００】

実施例４０：化合物４０(４－((６－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８９０】



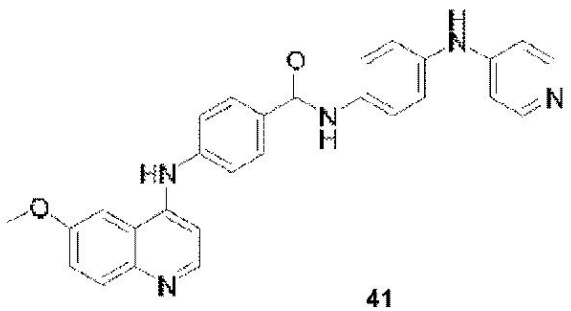
40

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物４０を調製した。化合物４０(４－((６－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)：$C_{28}H_{23}N_5O$；４４５.５３ｇ／モル；１３ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

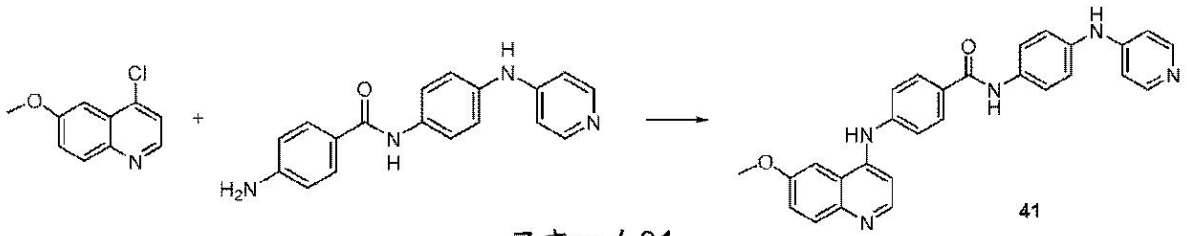
【０５０１】

実施例４１：化合物４１(４－((６－メトキシキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８９１】



41



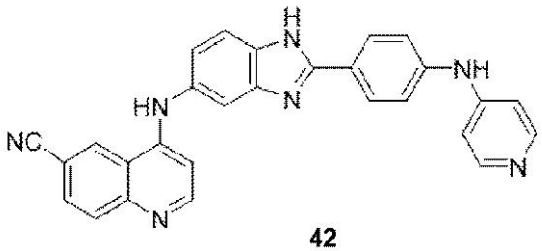
スキーム31

スキーム３１に示されている方法で化合物４１を調製した。スキーム３１に示されている通り、化合物４１(４－((６－メトキシキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{23}N_5O_2$；４６１.５３ｇ／モル；１６ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４６２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

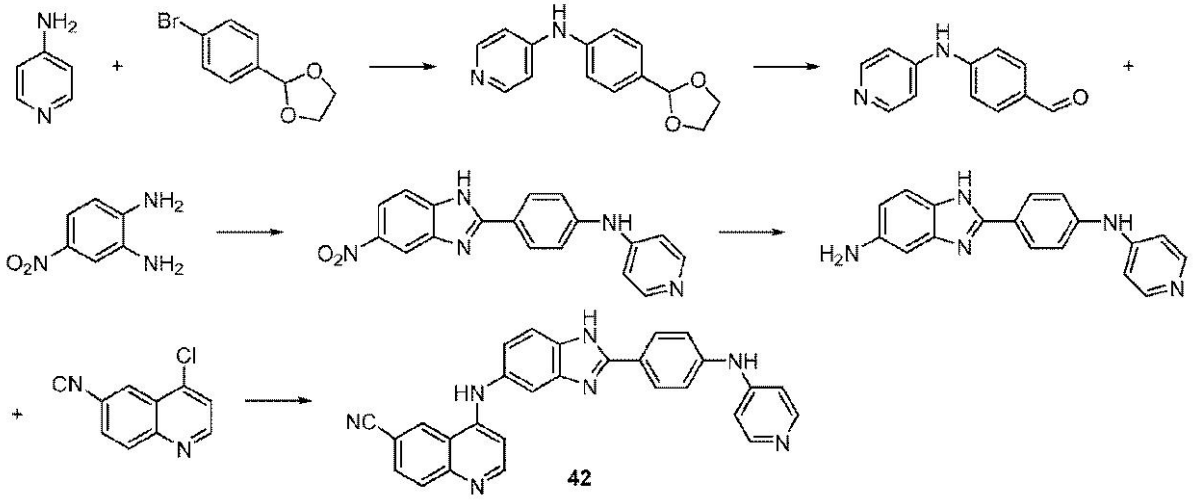
【０５０２】

実施例４２：化合物４２(４－((２－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化８９２】



42



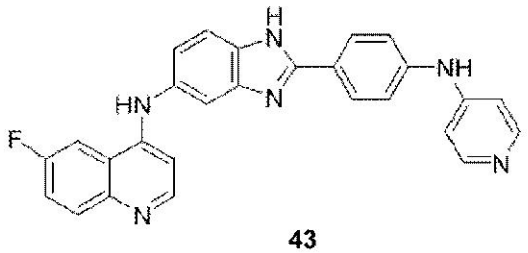
スキーム32

スキーム３２に示されている方法で化合物４２を調製した。スキーム３２に示されている通り、化合物４２(４－((２－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)キノリン－６－カルボニトリル)を調製した：$C_{28}H_{19}N_7$；４５３.５１ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝４５４[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

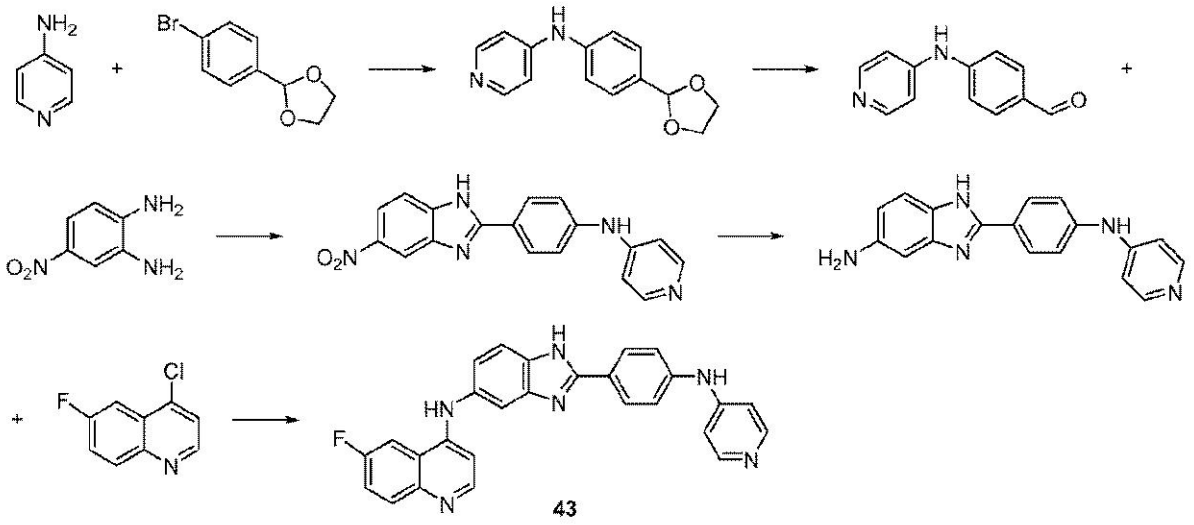
【０５０３】

実施例４３：化合物４３(６－フルオロ－Ｎ－(２－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)キノリン－４－アミン)

【化８９３】



43



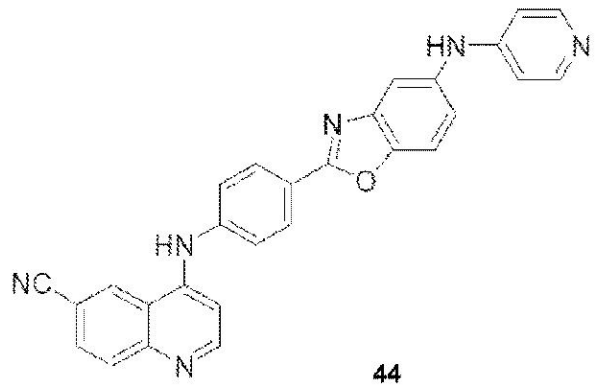
スキーム33

スキーム３３に示されている方法で化合物４３を調製した。スキーム３３に示されている通り、化合物４３(６－フルオロ－Ｎ－(２－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)キノリン－４－アミン)を調製した：Ｃ$_{27}$Ｈ$_{19}$ＦＮ$_{6}$；４４６.４９ｇ／モル；１３ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝４４７[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

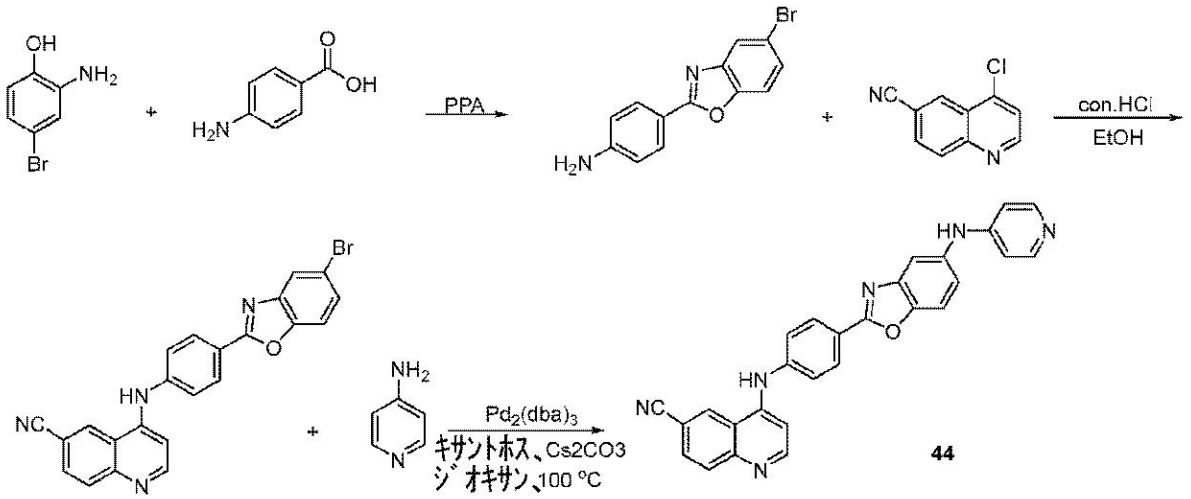
【０５０４】

実施例４４：化合物４４(４－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化８９４】



44



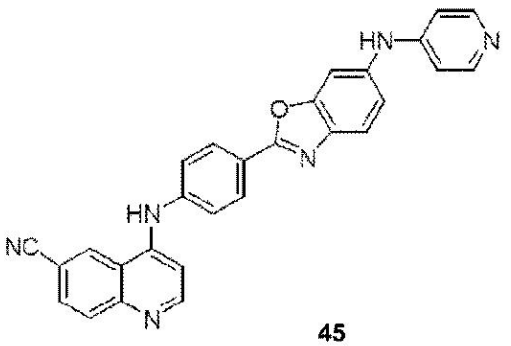
スキーム34

スキーム３４に示されている方法で化合物４４を調製した。スキーム３４に示されている通り、化合物４４(４－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)を調製した：$C_{28}H_{18}N_6O$；４５４.４８ｇ／モル；１２ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.８８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

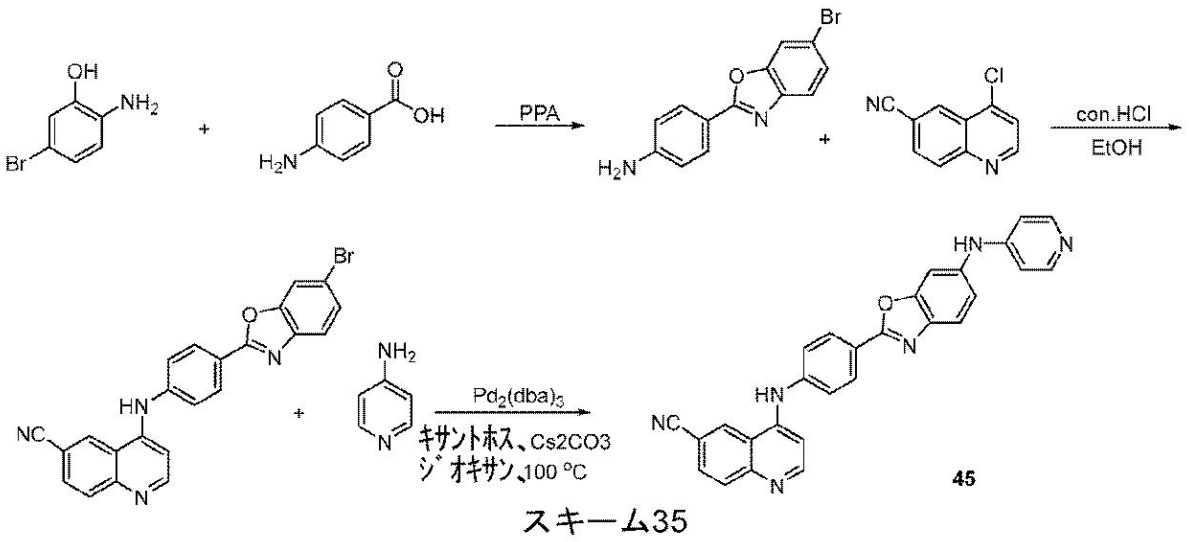
【０５０５】

実施例４５：化合物４５(４－(４－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化８９５】



45



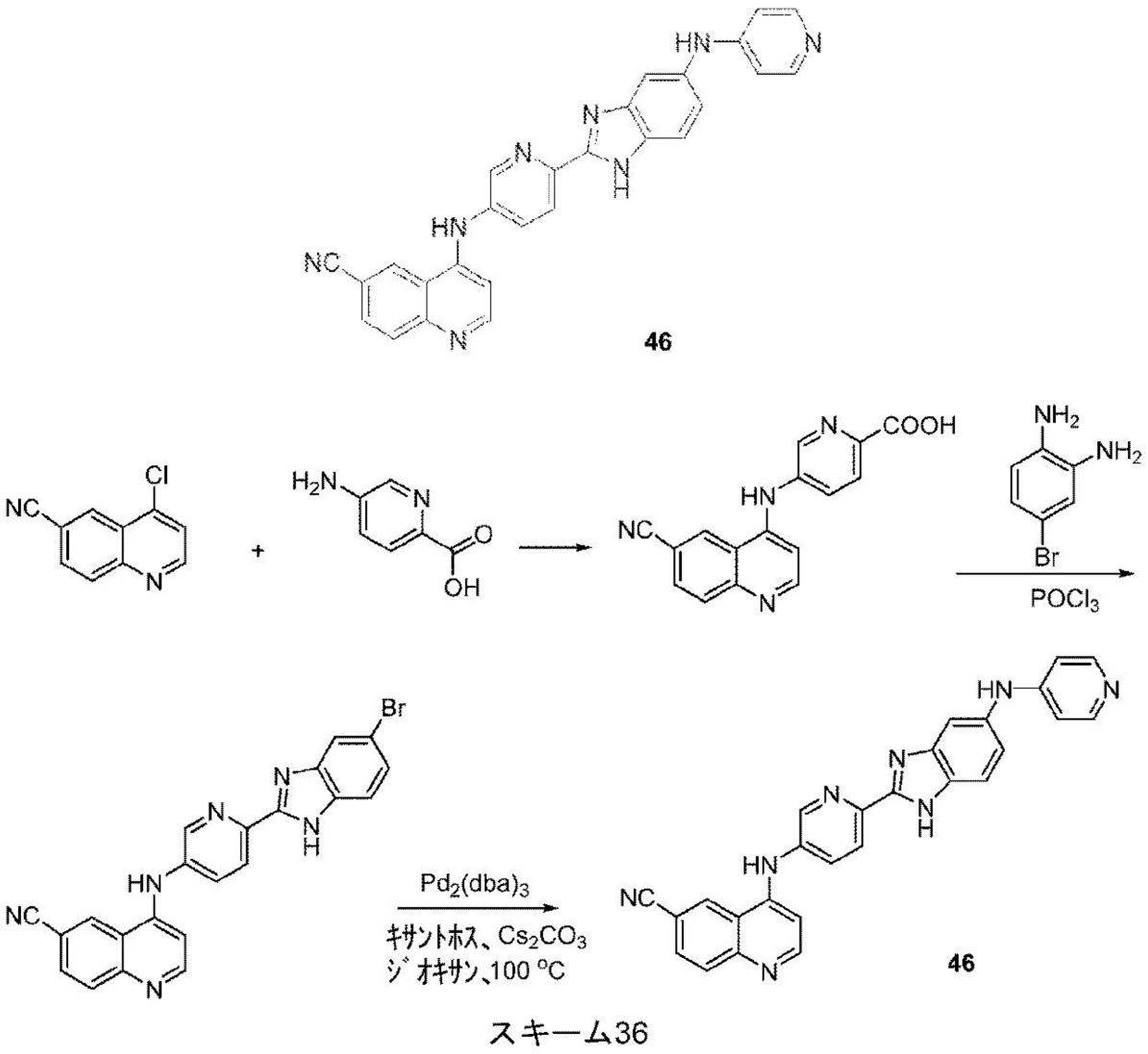
スキーム35

スキーム３５に示されている方法で化合物４５を調製した。スキーム３５に示されている通り、化合物４５(４－(４－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)を調製した：$C_{28}H_{18}N_6O$；４５４.４８ｇ／モル；１４ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.８５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５０６】

実施例４６：化合物４６(４－(６－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化８９６】



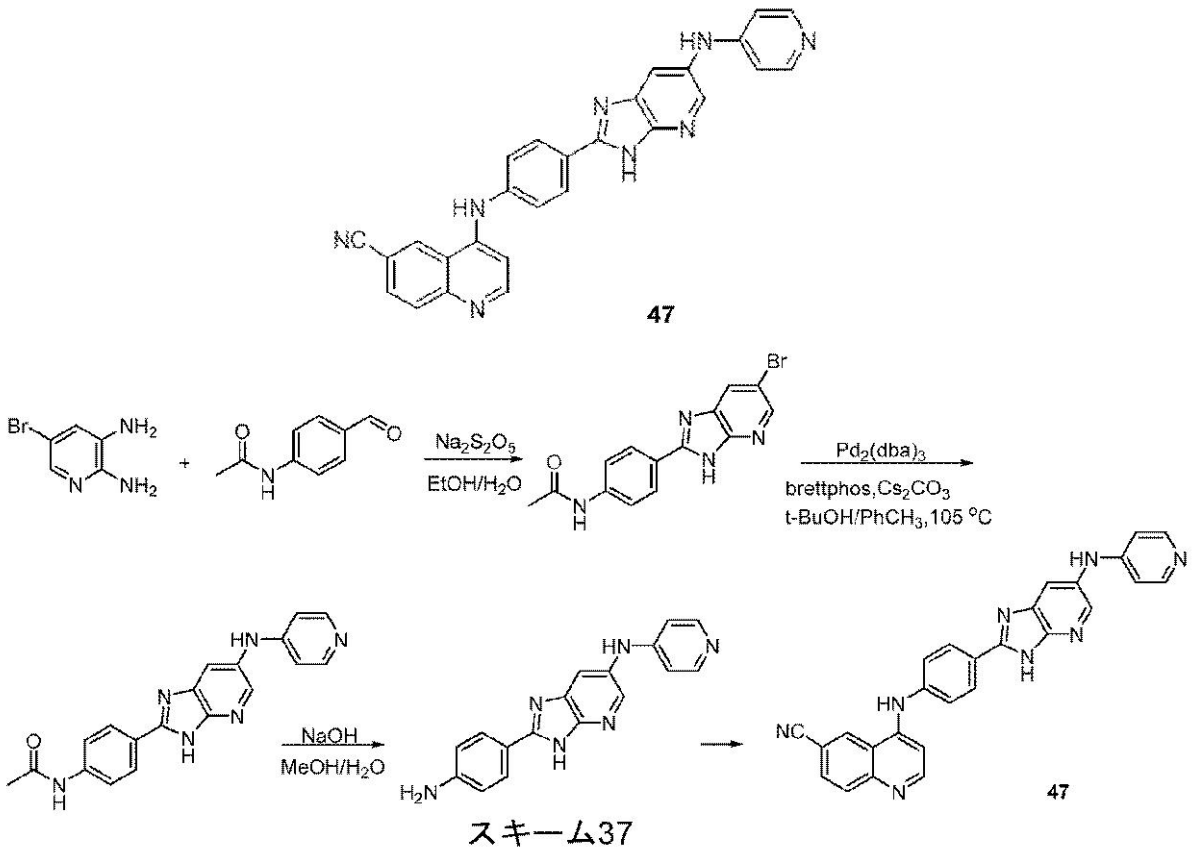
スキーム36

スキーム３６に示されている方法で化合物４６を調製した。スキーム３６に示されている通り、化合物４６(４－(６－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)を調製した：$C_{27}H_{18}N_8$；４５４.４９ｇ／モル；１２ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５０７】

実施例４７：化合物４７(４－(４－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化８９７】



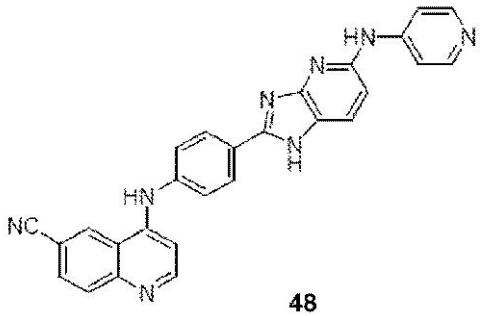
スキーム37

スキーム３７に示されている方法で化合物４７を調製した。スキーム３７に示されている通り、化合物４７(４－(４－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)を調製した：$C_{27}H_{18}N_8$；４５４.４９ｇ／モル；１２ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝４５５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

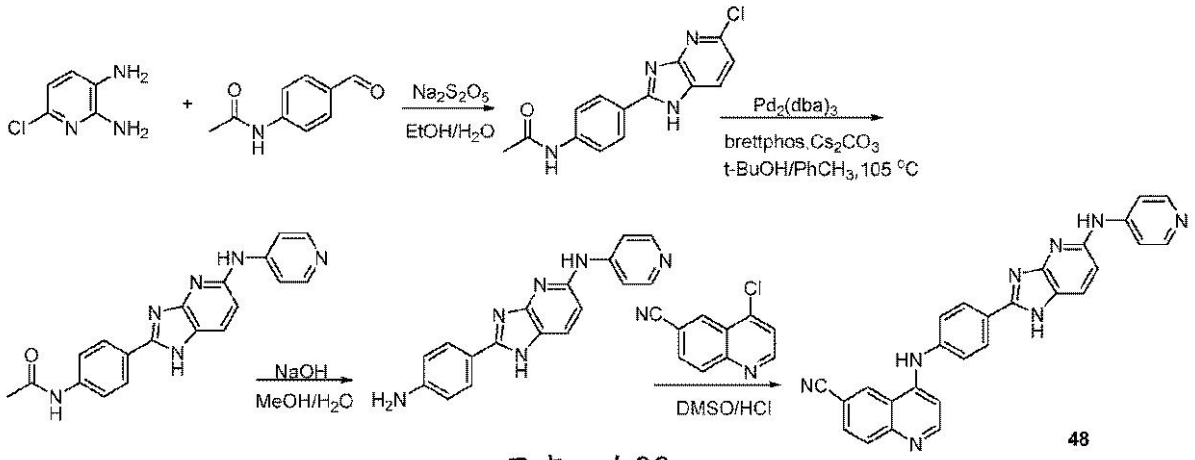
【０５０８】

実施例４８：化合物４８(４－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化８９８】



48



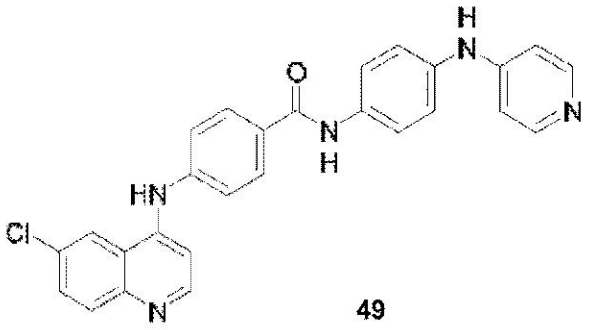
スキーム38

スキーム３８に示されている方法で化合物４８を調製した。スキーム３８に示されている通り、化合物４８(４－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)を調製した：Ｃ２７Ｈ１８Ｎ８；４５４.４９ｇ／モル；１１ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５５[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５０９】

実施例４９：化合物４９(４－((６－クロロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化８９９】



49

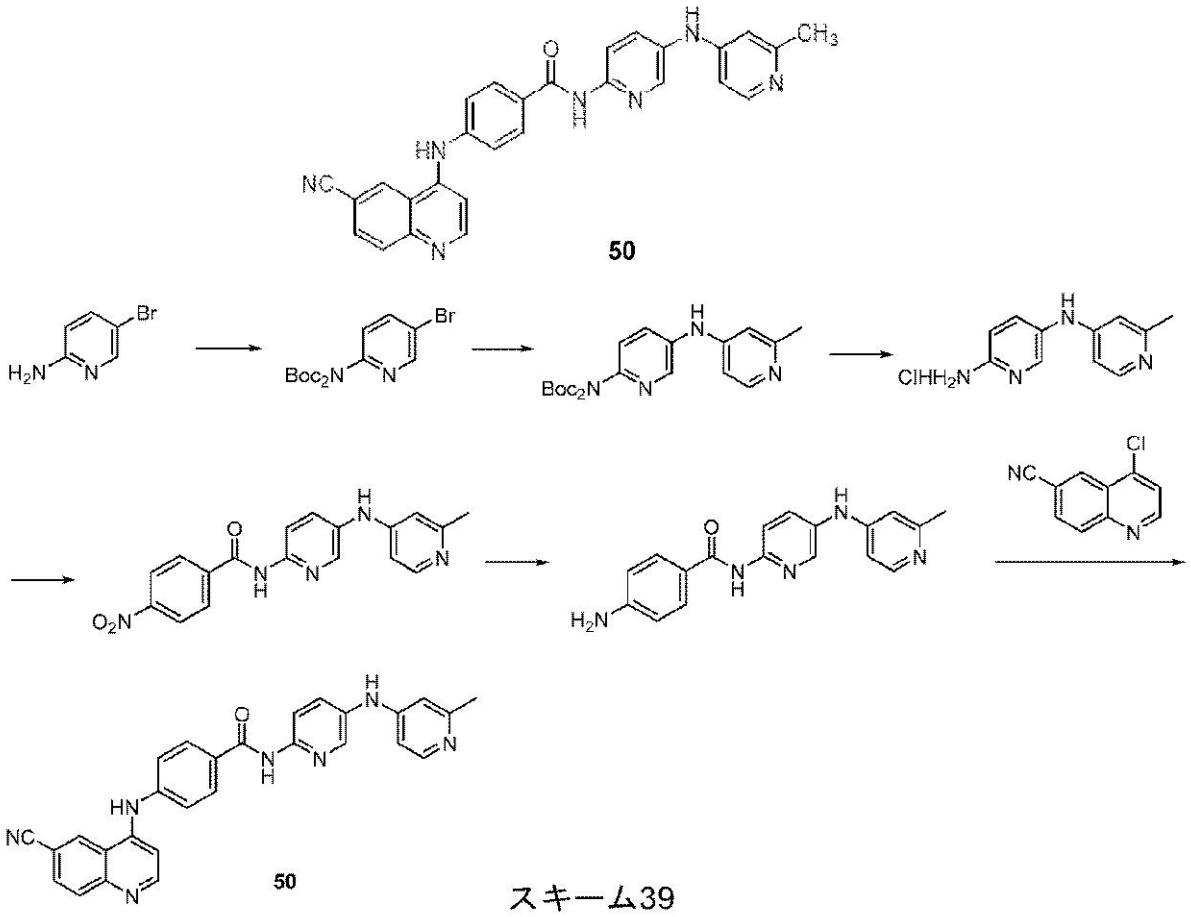
当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物４９を調製した。化合物４９(４－((６－クロロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)：Ｃ２７Ｈ２０ＣｌＮ５Ｏ；４６５.９４ｇ／モル；１７ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４６６[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１０】

実施例５０：化合物５０(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(５－(２－

メチルピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)

【化９００】

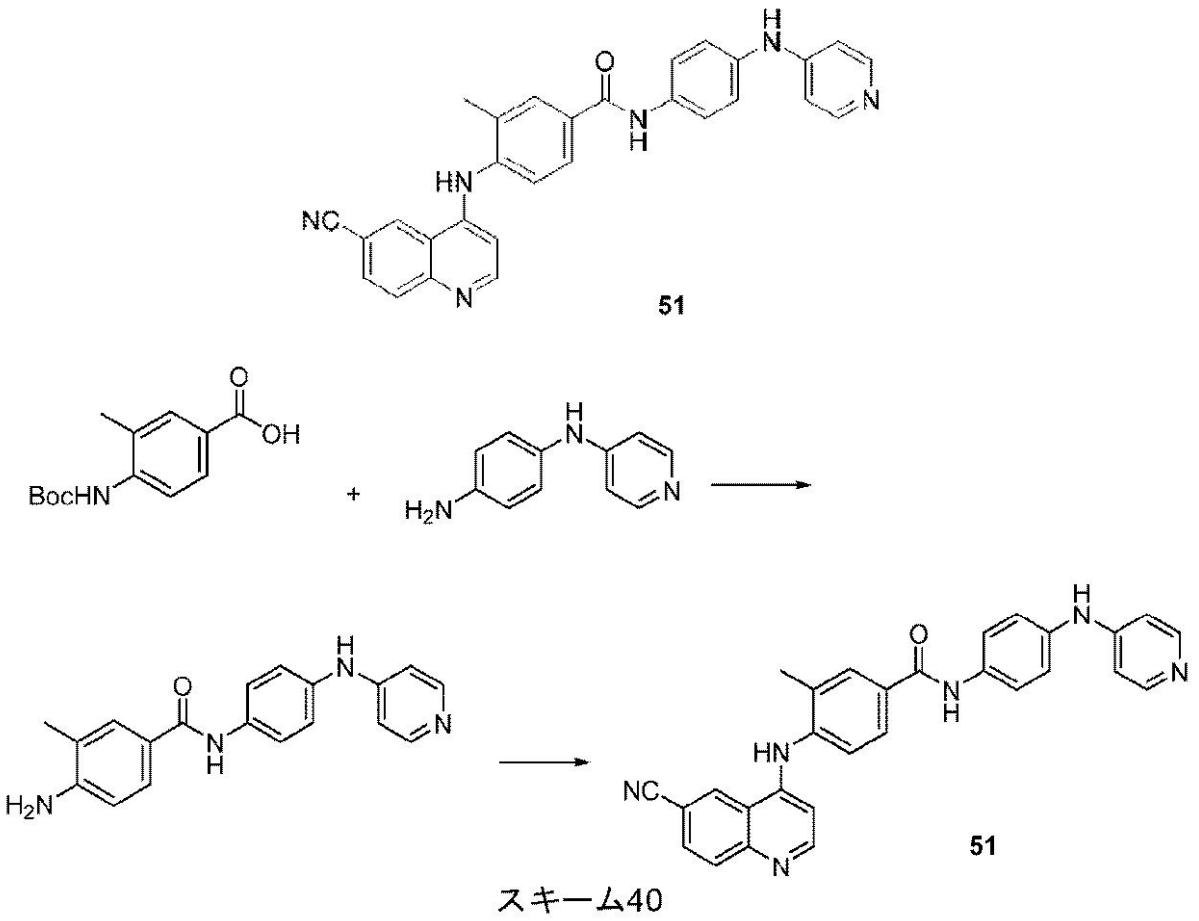


スキーム３９に示されている方法で化合物５０を調製した。スキーム３９に示されている通り、化合物５０(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{21}N_7O$；４７１.５１ｇ／モル；２５ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１１】

実施例５１：化合物５１(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－３－メチル－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９０１】



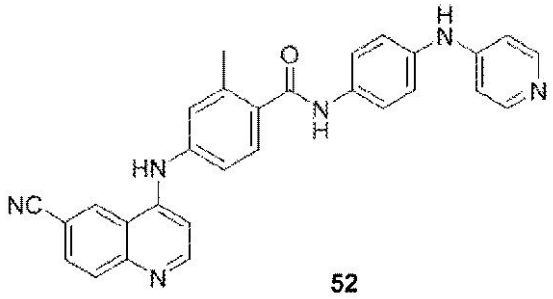
スキーム40

スキーム４０に示されている方法で化合物５１を調製した。スキーム４０に示されている通り、化合物５１(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－３－メチル－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{29}H_{22}N_6O$；４７０.５４ｇ／モル；１５ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

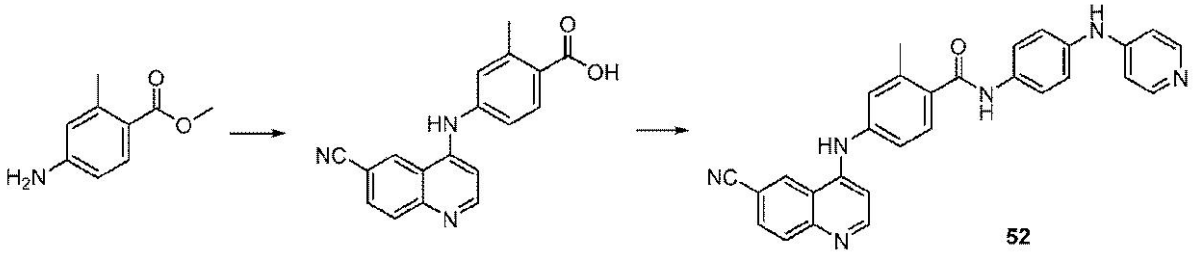
【０５１２】

実施例５２：化合物５２(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９０２】



52



52

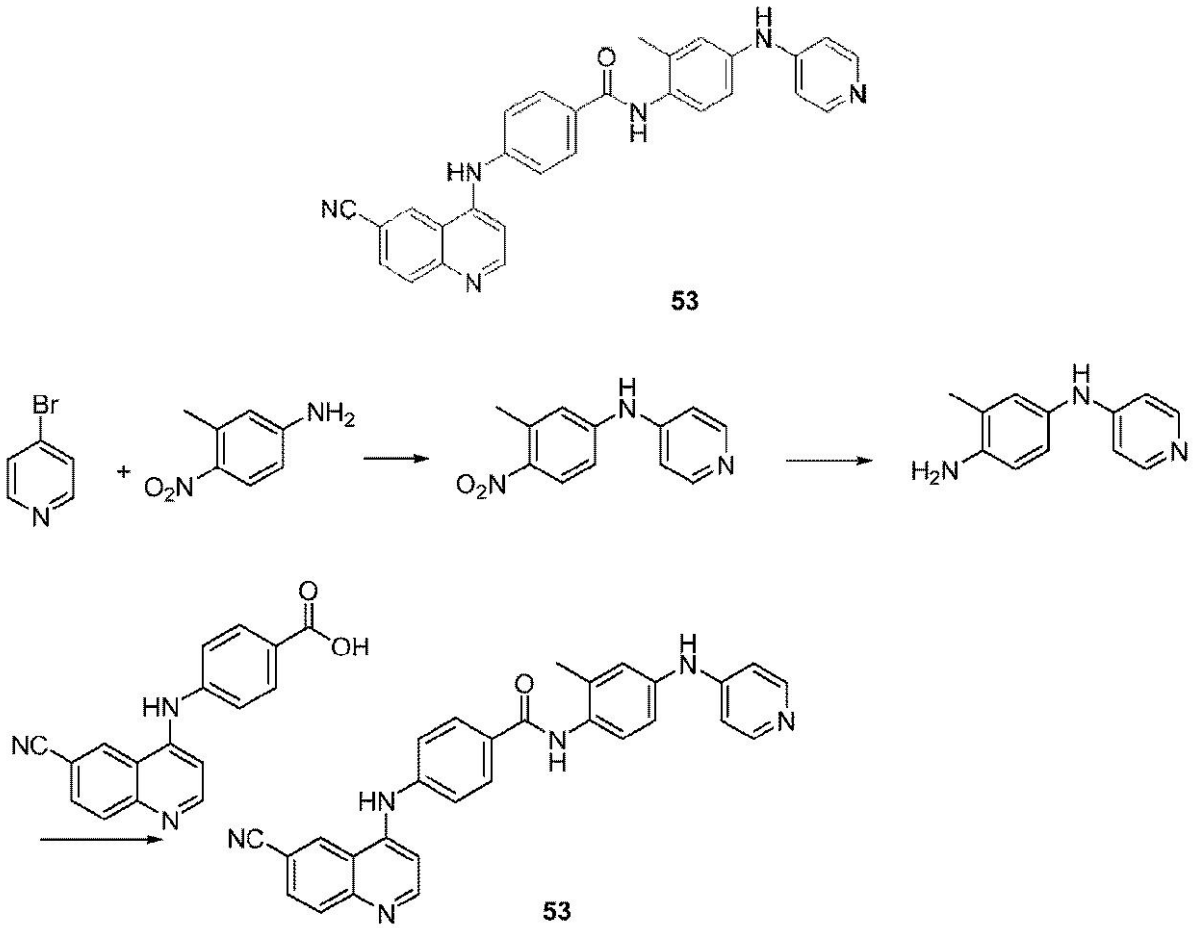
スキーム41

スキーム４１に示されている方法で化合物５２を調製した。スキーム４１に示されている通り、化合物５２(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{29}H_{22}N_6O$；４７０.５４ｇ／モル；２０ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１３】

実施例５３：化合物５３(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(２－メチル－４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９０３】



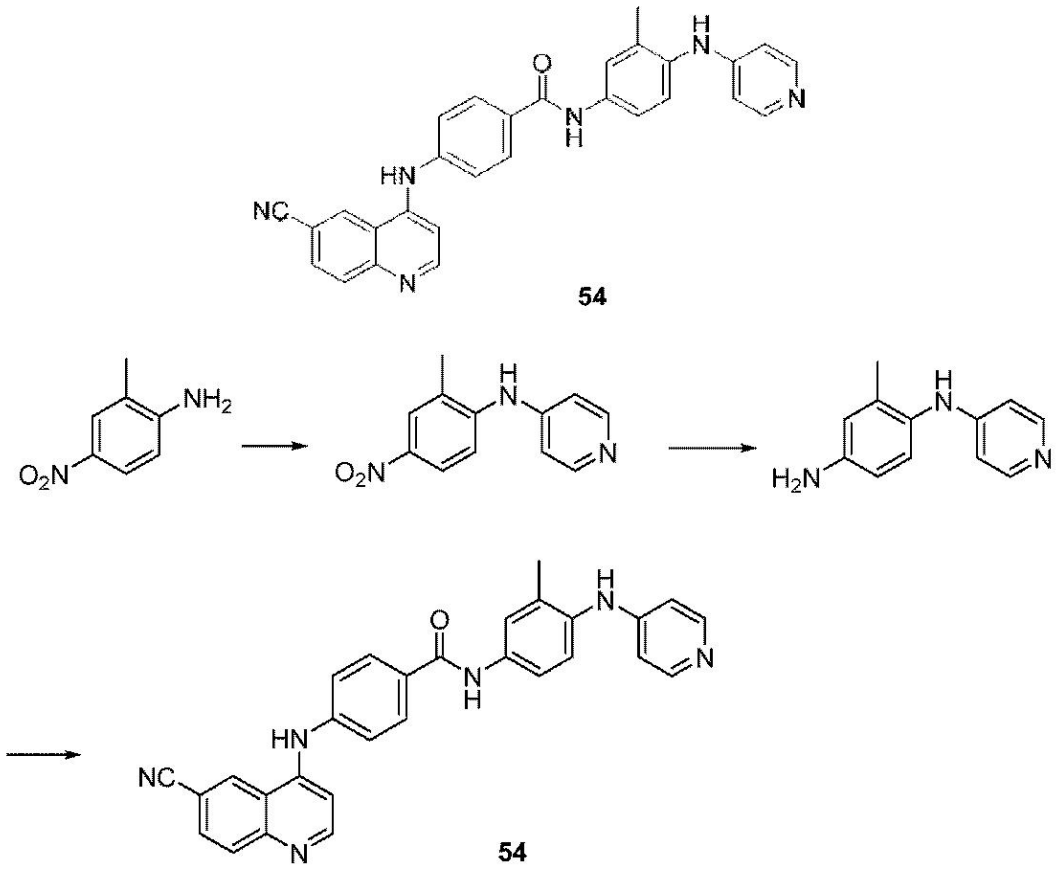
スキーム42

スキーム４２に示されている方法で化合物５３を調製した。スキーム４２に示されている通り、化合物５３(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(２－メチル－４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{29}H_{22}N_6O$；４７０.５４ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１４】

実施例５４：化合物５４(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－メチル－４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９０４】



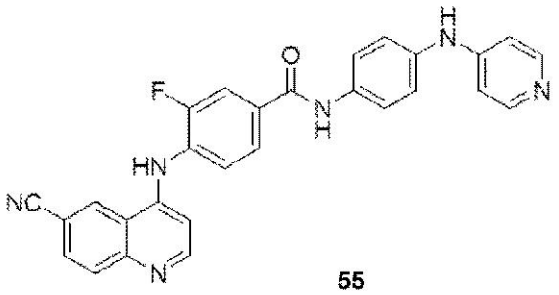
スキーム43

スキーム４３に示されている方法で化合物５４を調製した。スキーム４３に示されている通り、化合物５４(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－メチル－４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{29}H_{22}N_6O$；４７０.５４ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

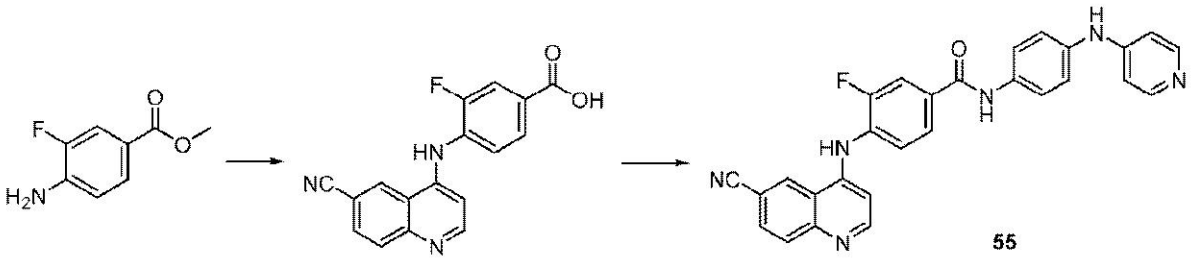
【０５１５】

実施例５５：化合物５５(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－３－フルオロ－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９０５】



55



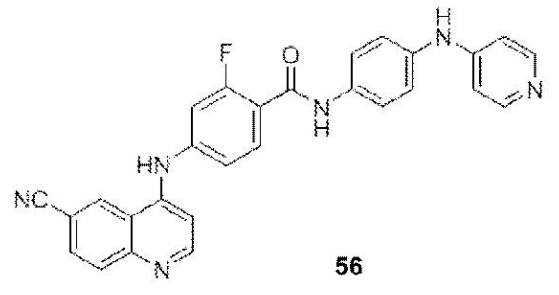
スキーム44

スキーム４４に示されている方法で化合物５５を調製した。スキーム４４に示されている通り、化合物５５(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－３－フルオロ－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{19}FN_6O$；４７４.４９ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

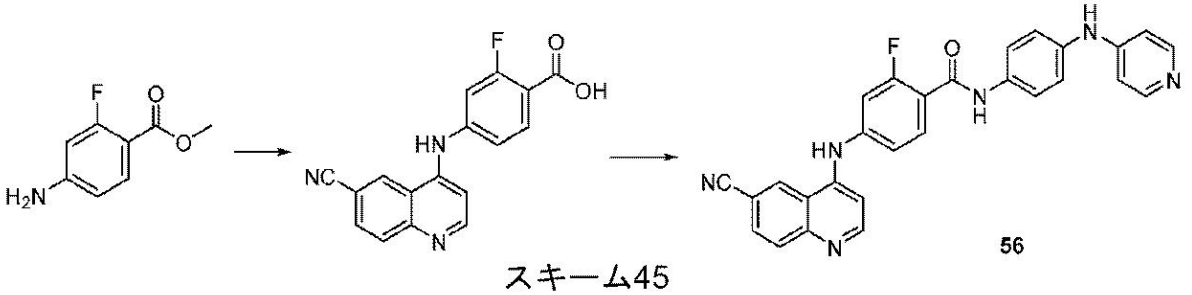
【０５１６】

実施例５６：化合物５６(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－２－フルオロ－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９０６】



56



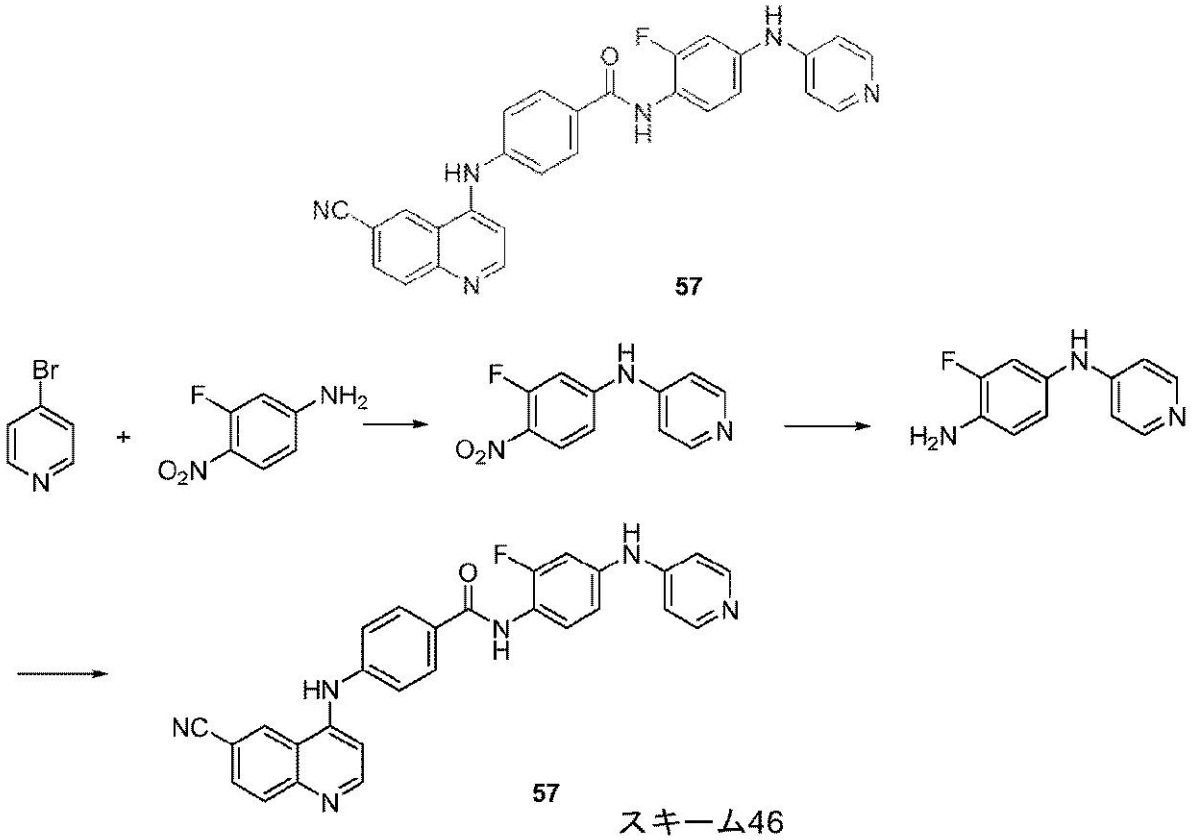
スキーム45

スキーム４５に示されている方法で化合物５６を調製した。スキーム４５に示されている通り、化合物５６(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－２－フルオロ－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{19}FN_6O$；４７４.４９ｇ／モル；１３ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１７】

実施例５７：化合物５７(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(２－フルオロ－４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９０７】



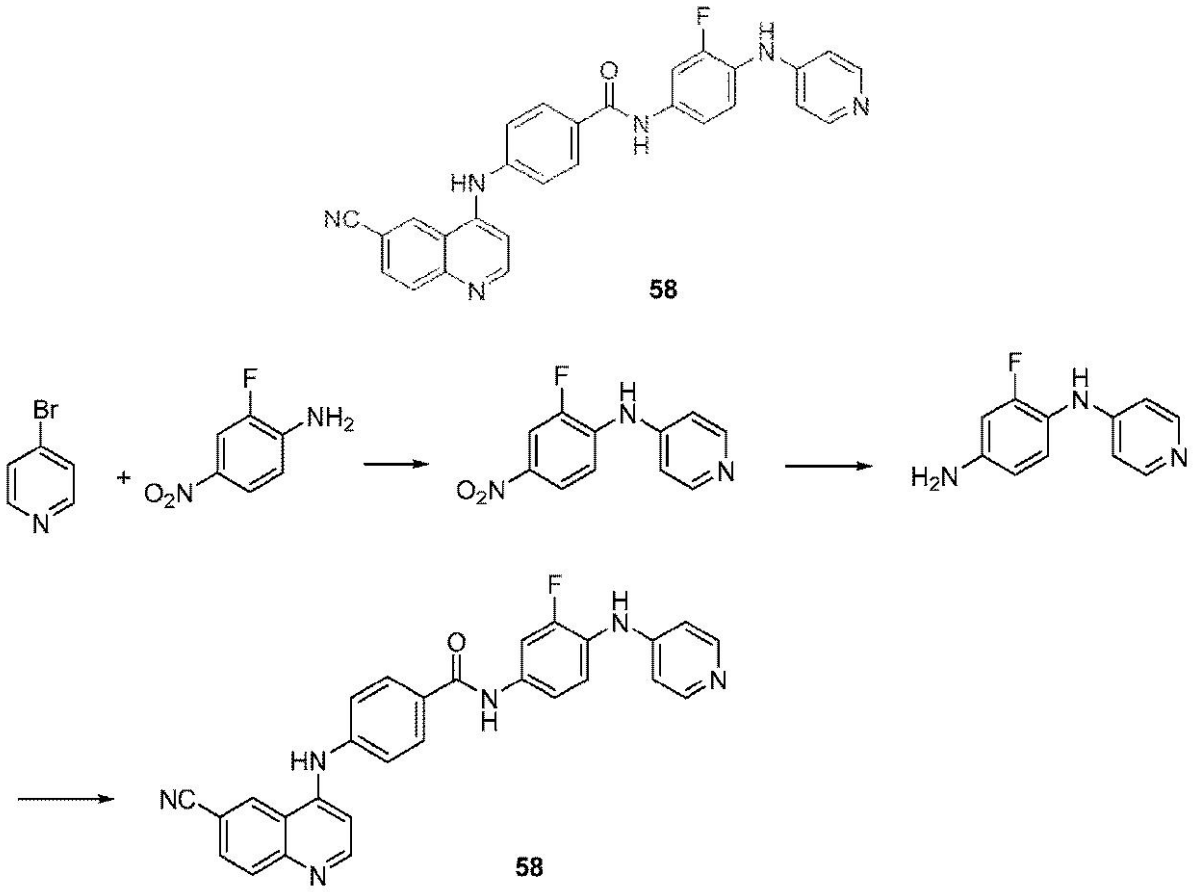
スキーム46

スキーム４６に示されている方法で化合物５７を調製した。スキーム４６に示されている通り、化合物５７(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(２－フルオロ－４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{19}FN_6O$；４７４.４９ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１８】

実施例５８：化合物５８(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(３－フルオロ－４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９０８】



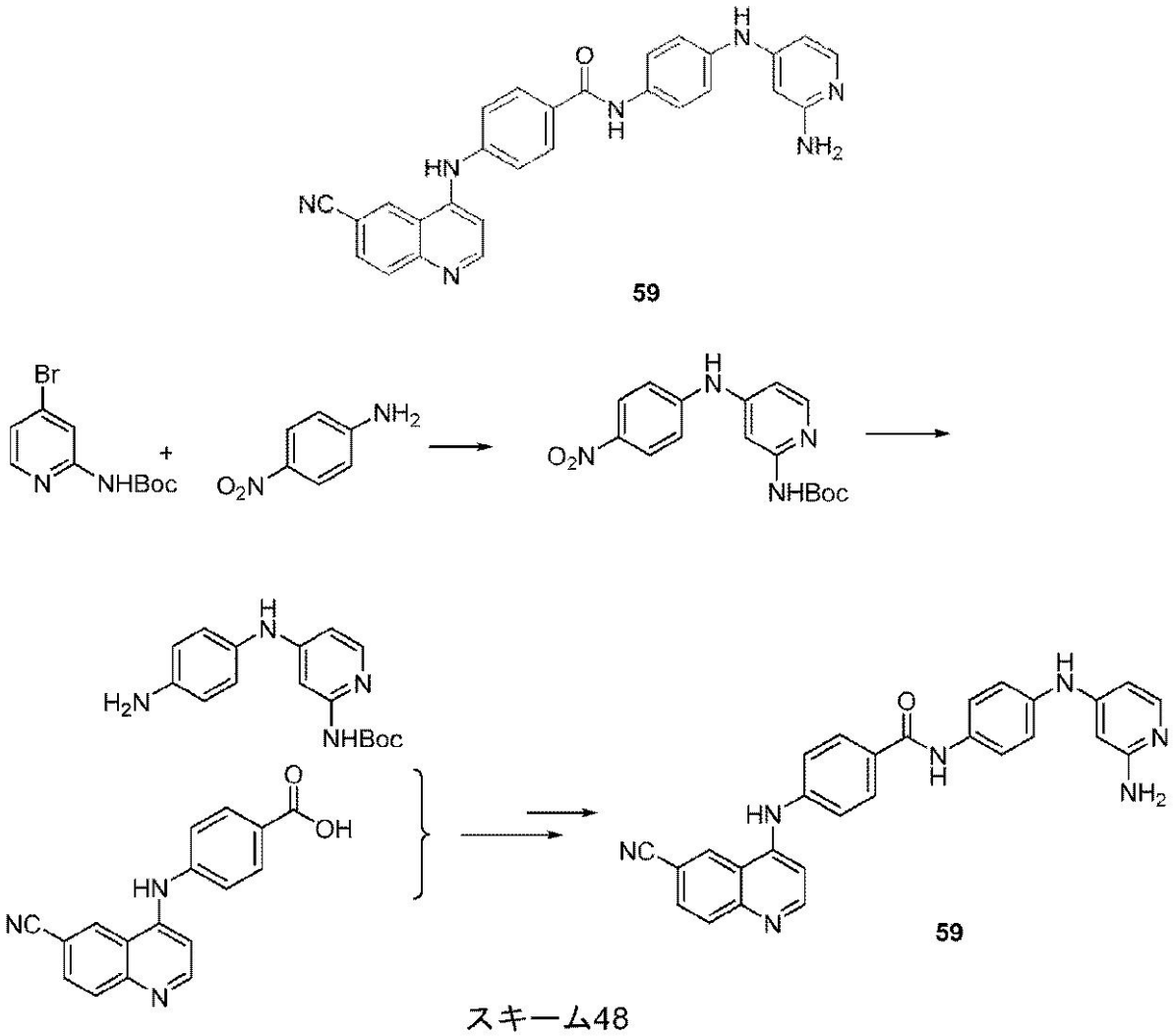
スキーム47

スキーム４７に示されている方法で化合物５８を調製した。スキーム４７に示されている通り、化合物５８(４－(６－シアノキノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(３－フルオロ－４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{19}FN_6O$；４７４.４９ｇ／モル；１４ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１９】

実施例５９：化合物５９(Ｎ－(４－((２－アミノピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)－４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)ベンズアミド)

【化９０９】



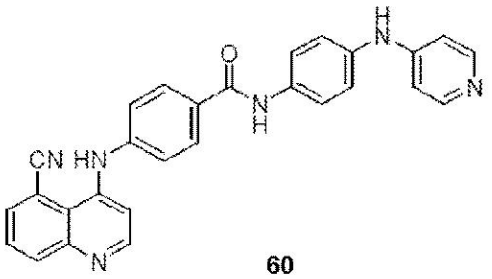
スキーム48

スキーム４８に示されている方法で化合物５９を調製した。スキーム４８に示されている通り、化合物５９(Ｎ－(４－((２－アミノピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)－４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)ベンズアミド)を調製した：Ｃ２８Ｈ２１Ｎ７Ｏ；４７１.５２ｇ／モル；１０ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７２[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝０.９９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

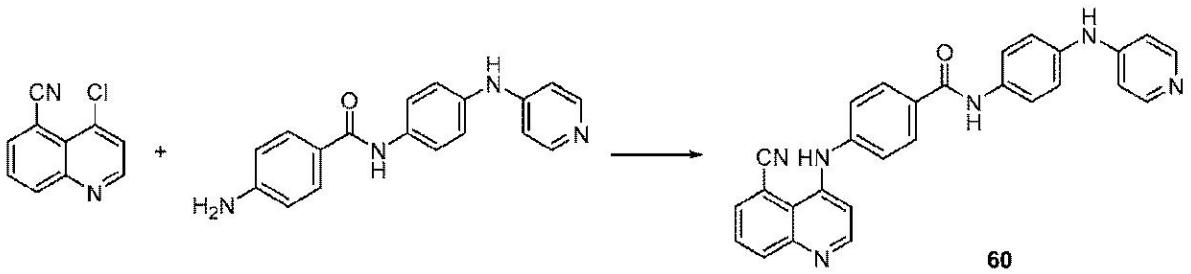
【０５２０】

実施例６０：化合物６０(４－((５－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９１０】



60



60

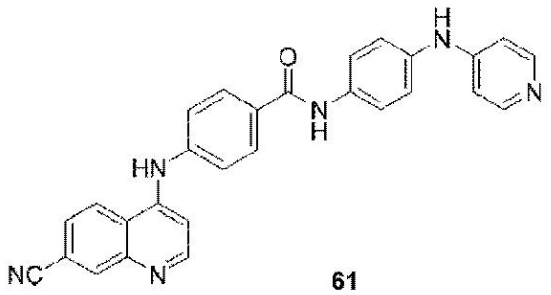
スキーム49

スキーム４９に示されている方法で化合物６０を調製した。スキーム４９に示されている通り、化合物６０(４－((５－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{20}N_6O$；４５６．５１ｇ／モル；１１ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５７[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．３４分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

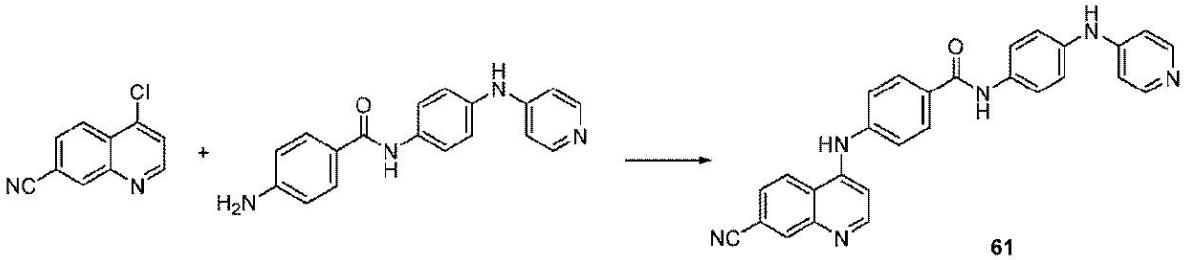
【０５２１】

実施例６１：化合物６１(４－((７－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９１１】



61



61

スキーム50

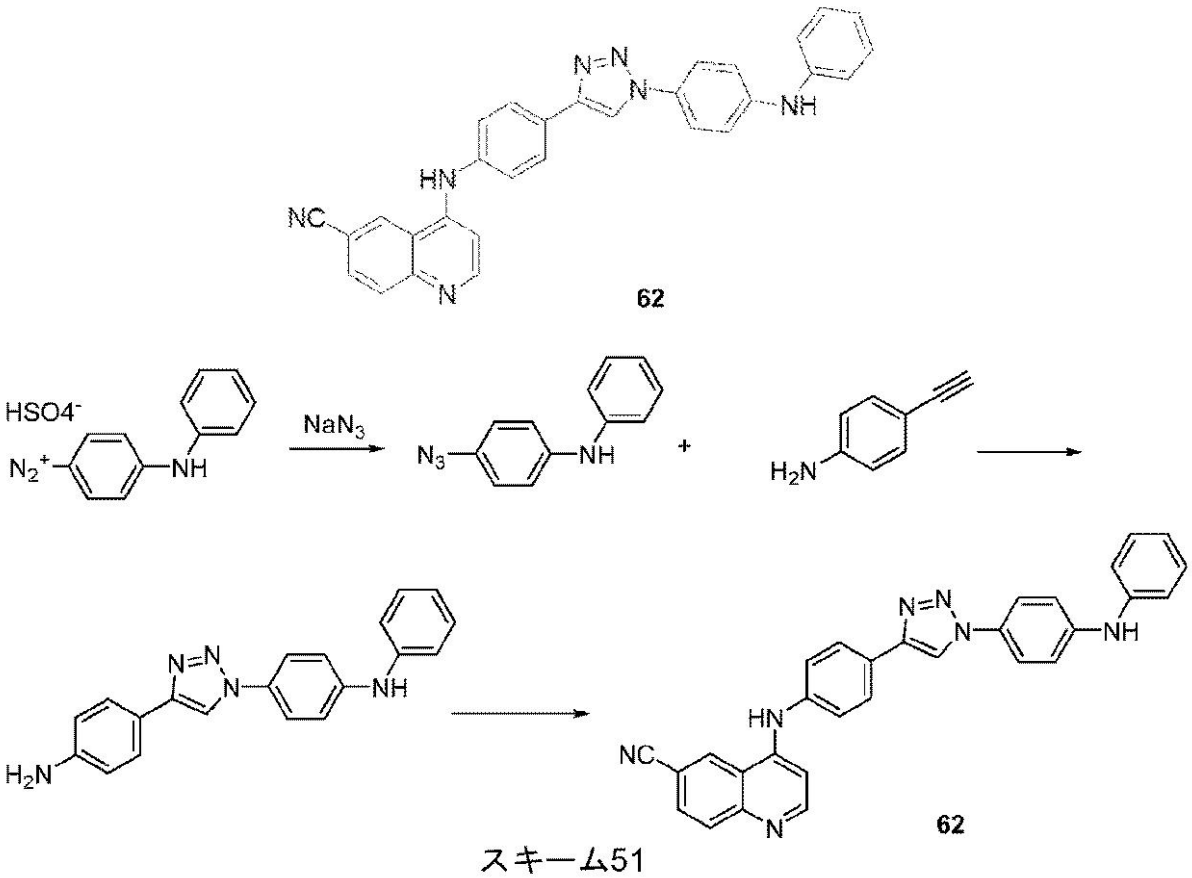
スキーム５０に示されている方法で化合物６１を調製した。スキーム５０に示されている通り、化合物６１(４－((７－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{20}N_6O$；４５６．５１ｇ／モル；１３ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５７[Ｍ＋Ｈ]$^+$

；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２２】

実施例６２：化合物６２(４－((４－(１－(４－(フェニルアミノ)フェニル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化９１２】



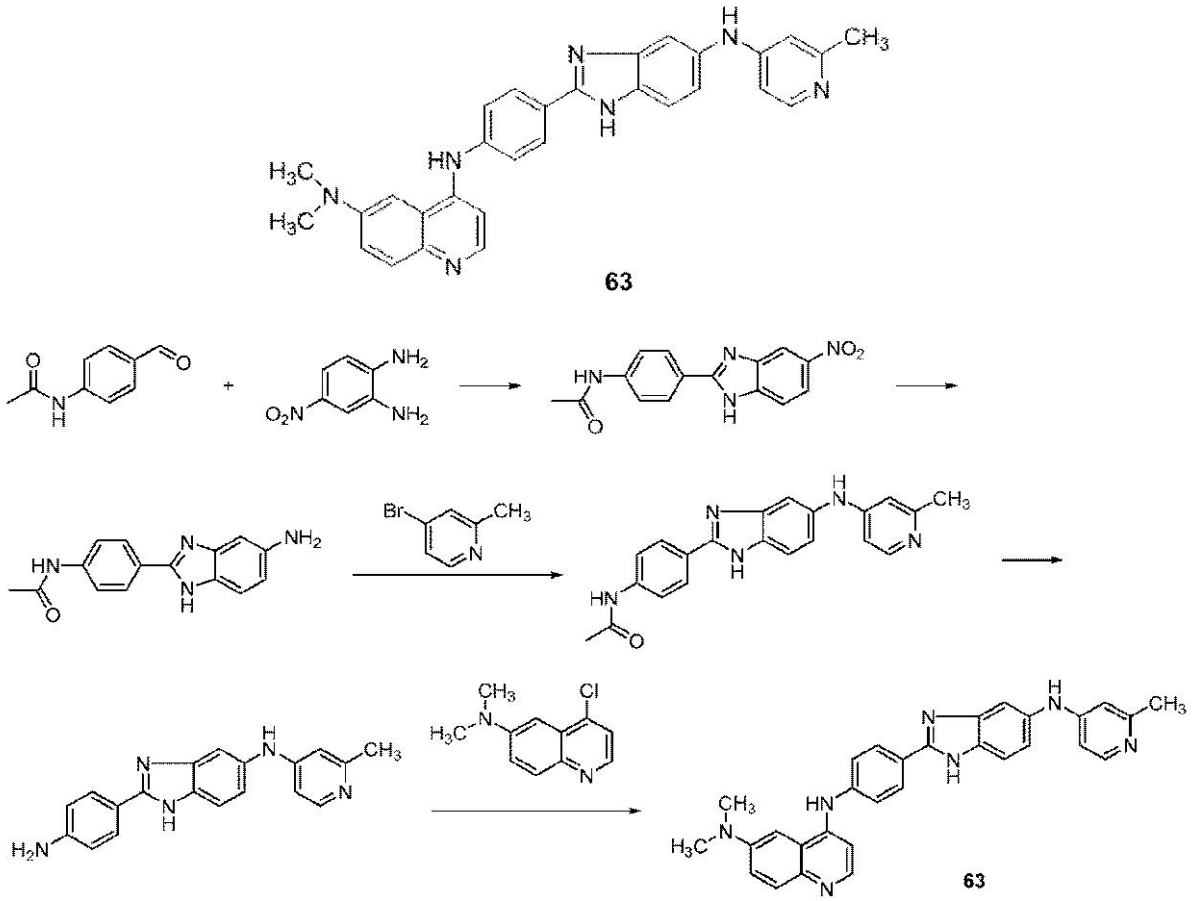
スキーム51

スキーム５１に示されている方法で化合物６２を調製した。スキーム５１に示されている通り、化合物６２(４－((４－(１－(４－(フェニルアミノ)フェニル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボニトリル)を調製した：$C_{30}H_{21}N_7$；４７９.５５ｇ／モル；１３ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝４８０$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２３】

実施例６３：化合物６３(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９１３】



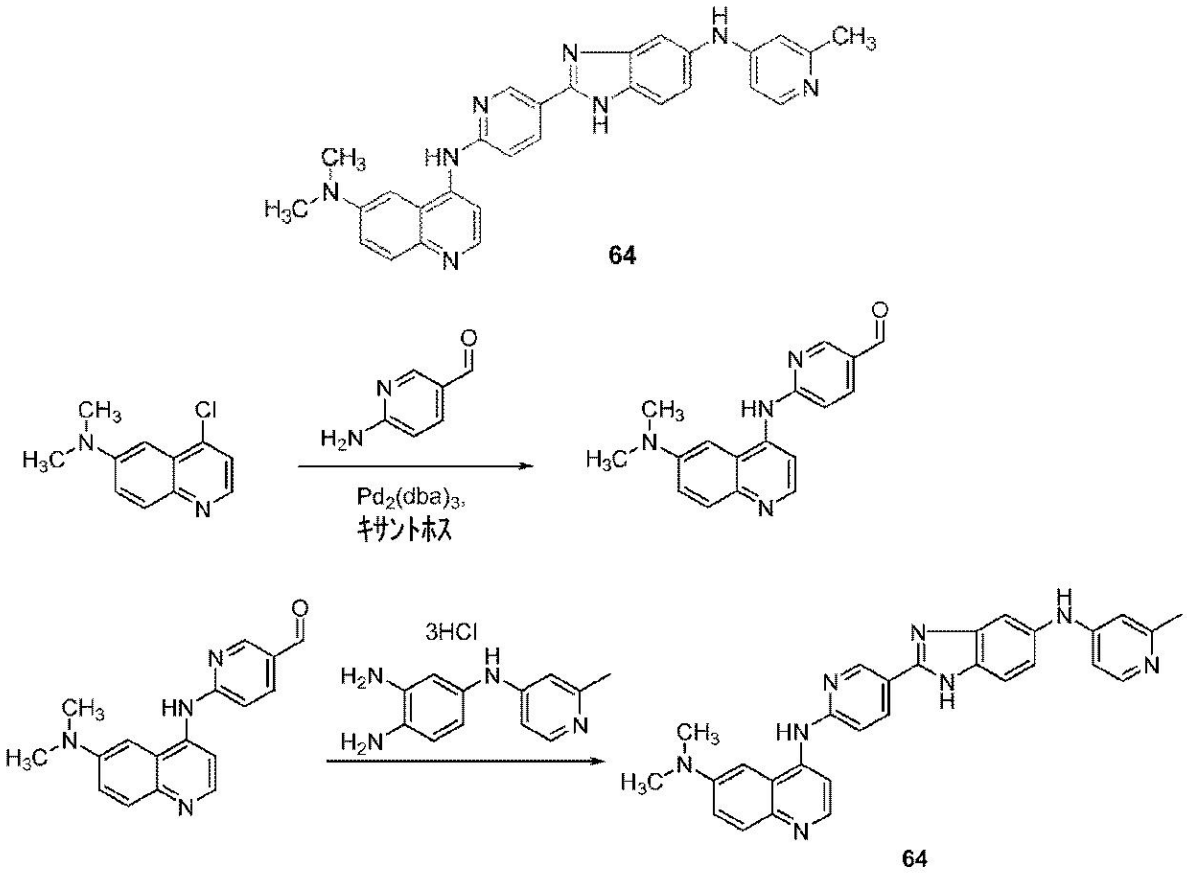
スキーム52

スキーム５２に示されている方法で化合物６３を調製した。スキーム５２に示されている通り、化合物６３(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{7}$；４８５.６０ｇ／モル；１０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８６[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２４】

実施例６４：化合物６４(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９１４】



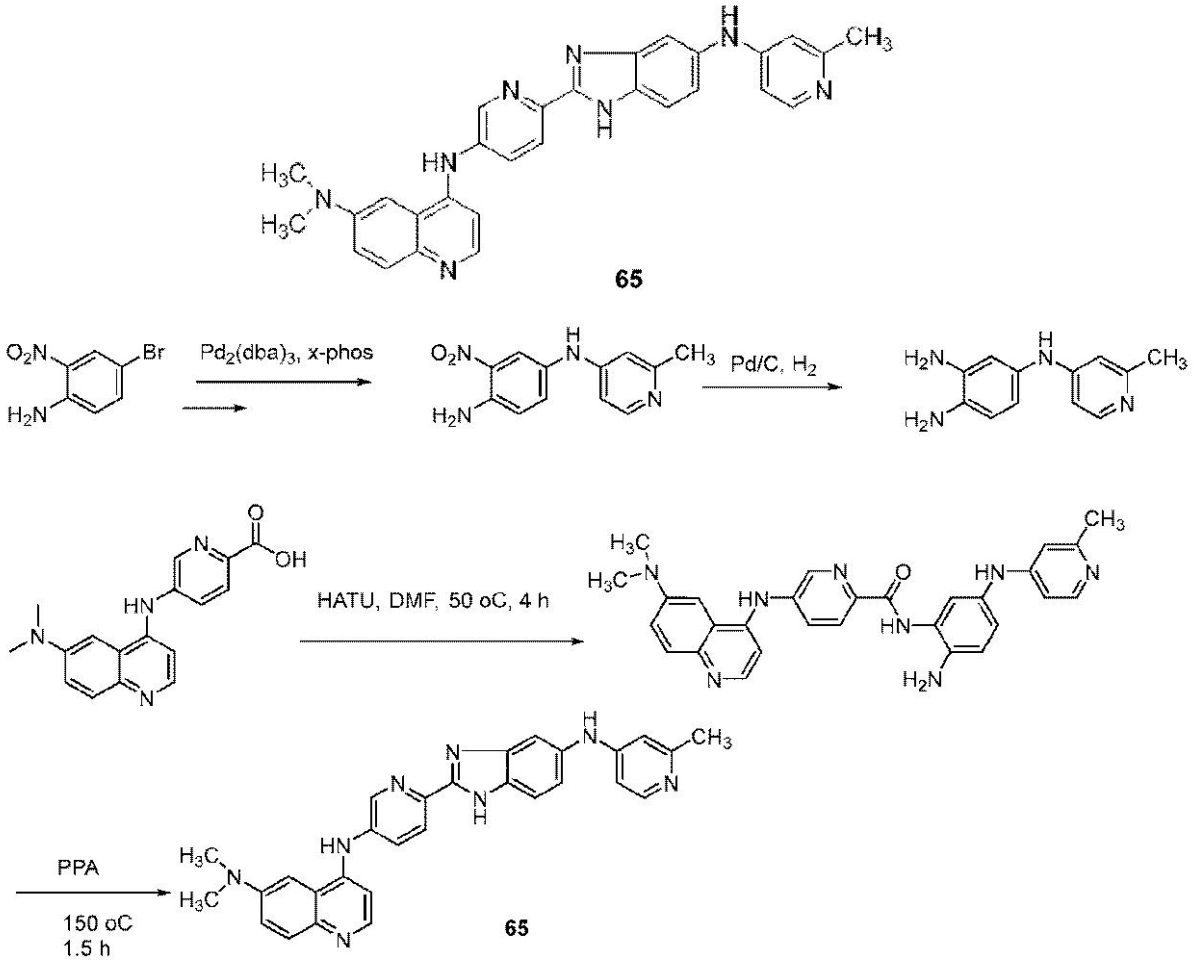
スキーム53

スキーム５３に示されている方法で化合物６４を調製した。スキーム５３に示されている通り、化合物６４(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：$C_{29}H_{26}N_8$；４８６.５７ｇ／モル；１１ｍｇ；暗色の黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７.０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２５】

実施例６５：化合物６５(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９１５】



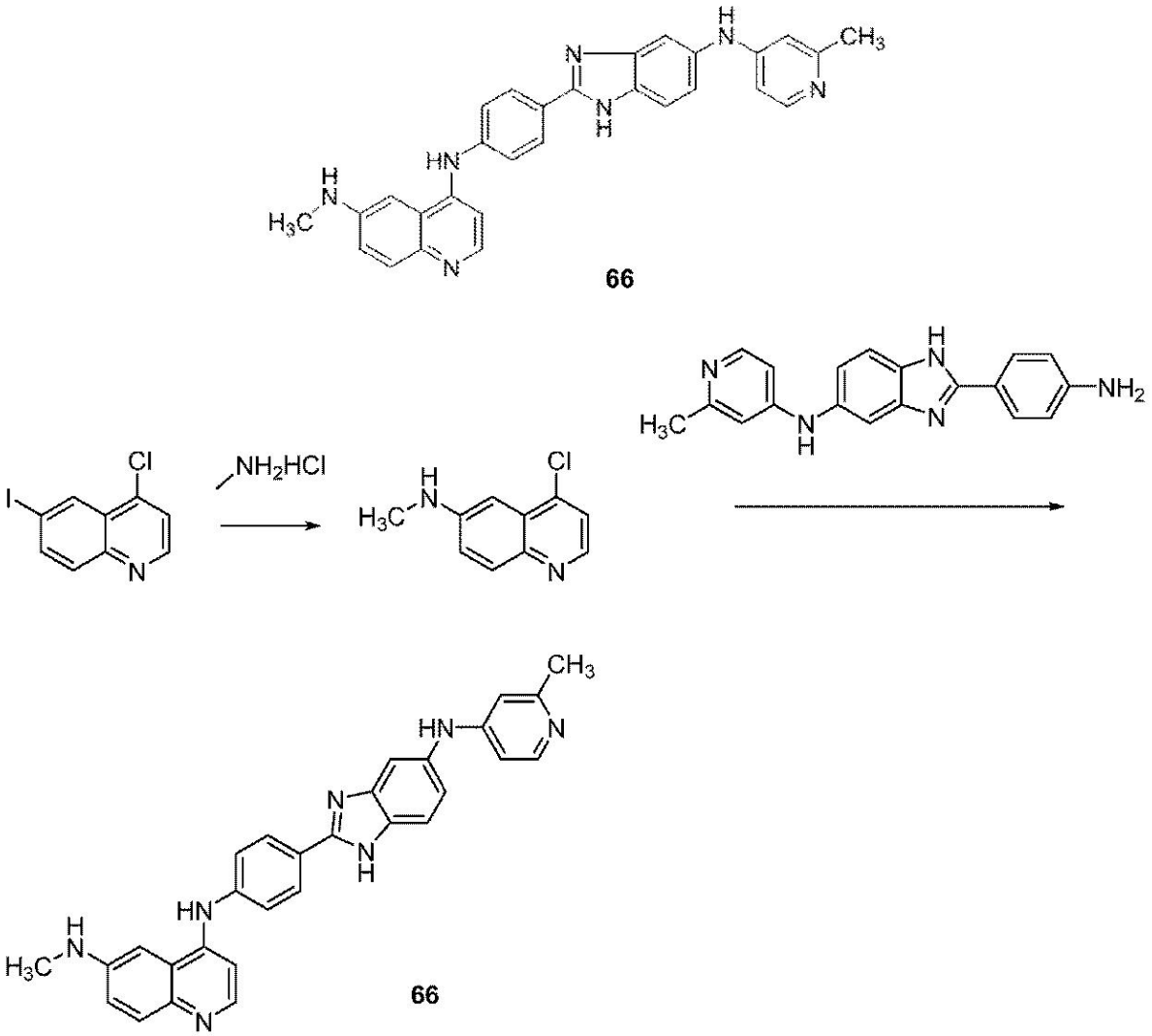
スキーム54

スキーム５４に示されている方法で化合物６５を調製した。スキーム５４に示されている通り、化合物６５(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：Ｃ$_{29}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{8}$；４８６.５８ｇ／モル；１８ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２６】

実施例６６：化合物６６(Ｎ^{6}－メチル－Ｎ^{4}－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９１６】



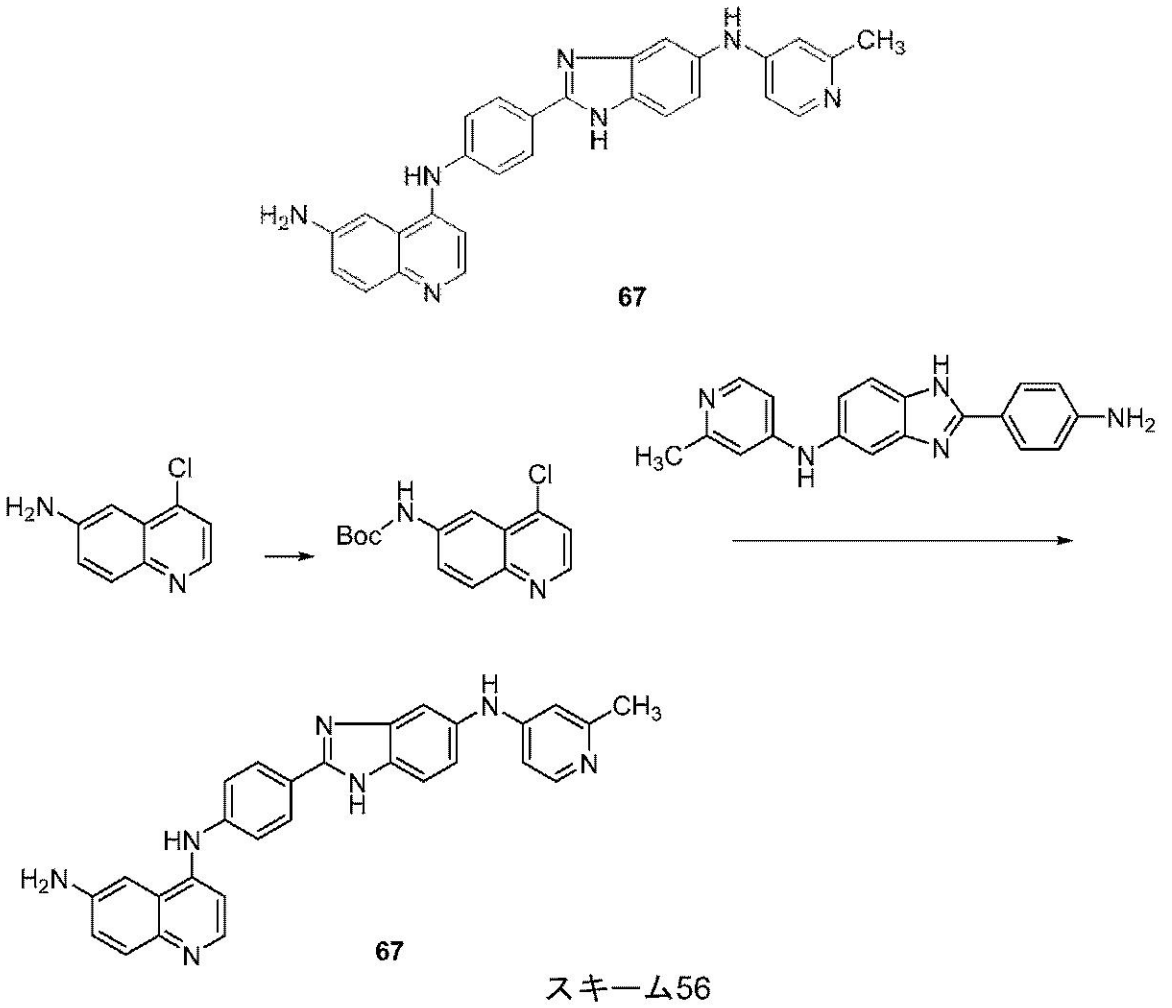
スキーム55

スキーム５５に示されている方法で化合物６６を調製した。スキーム５５に示されている通り、化合物６６(N^6－メチル－N^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：$C_{29}H_{25}N_7$；４７１.５７ｇ／モル；１０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２７】

実施例６７：化合物６７(N^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９１７】



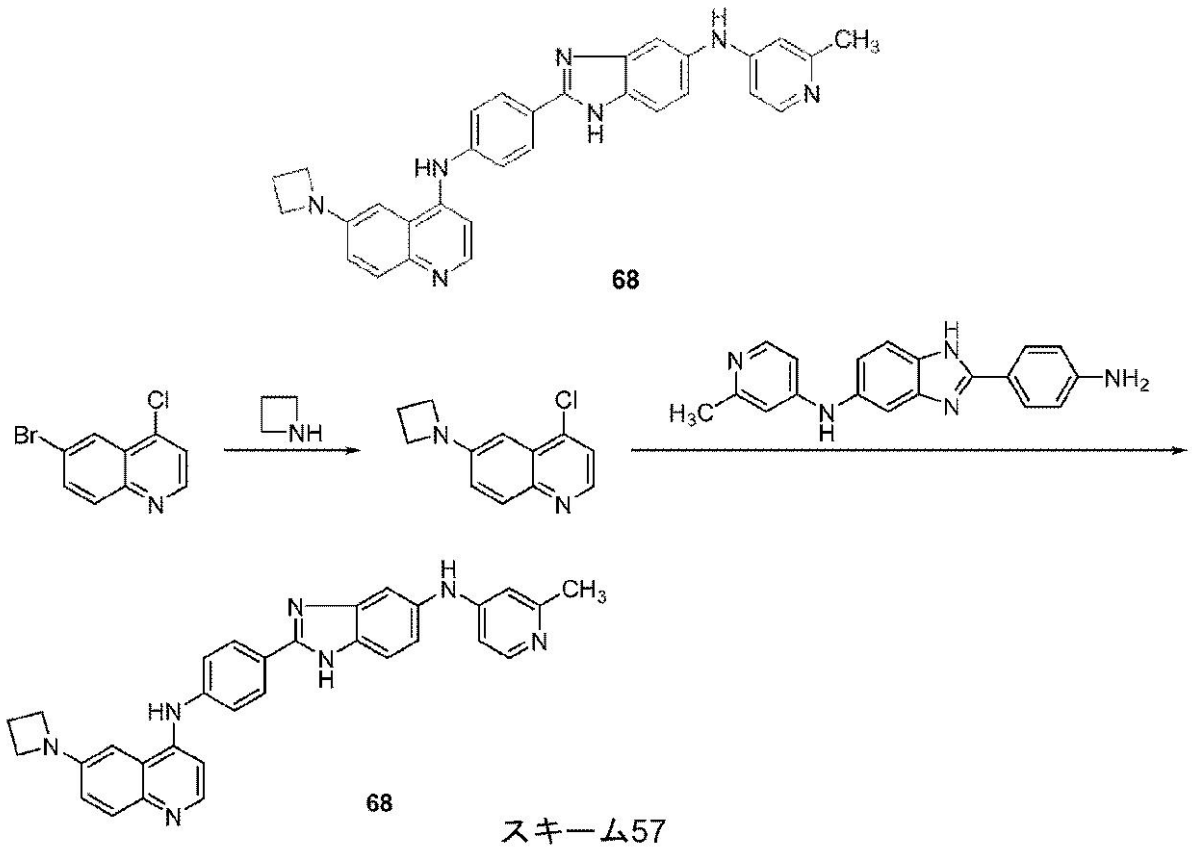
スキーム56

スキーム５６に示されている方法で化合物６７を調製した。スキーム５６に示されている通り、化合物６７(Ｎ^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：$C_{28}H_{23}N_7$；４５７.５４ｇ／モル；１１ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝４５８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２８】

実施例６８：化合物６８(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化９１８】



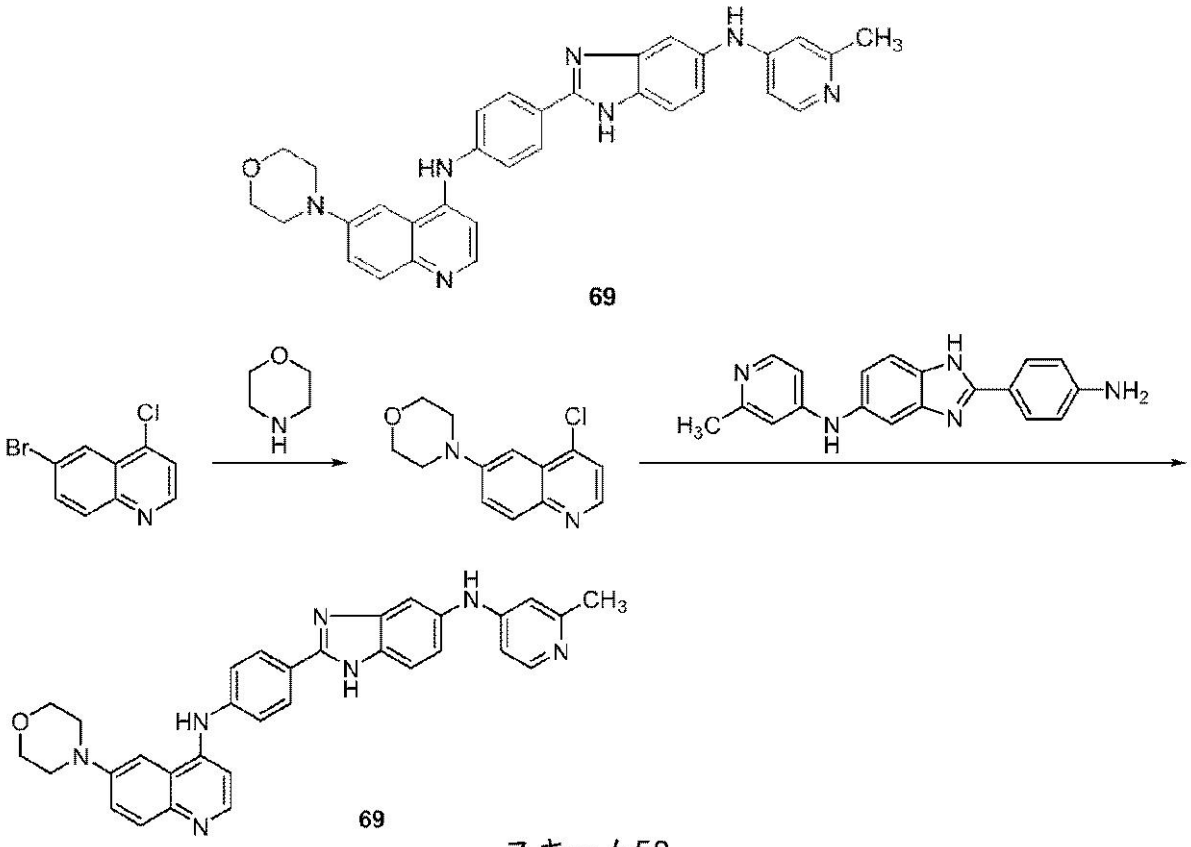
スキーム57

スキーム５７に示されている方法で化合物６８を調製した。スキーム５７に示されている通り、化合物６８(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を調製した：$C_{31}H_{27}N_7$；４９７.６１ｇ／モル；１５ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２９】

実施例６９：化合物６９(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化９１９】



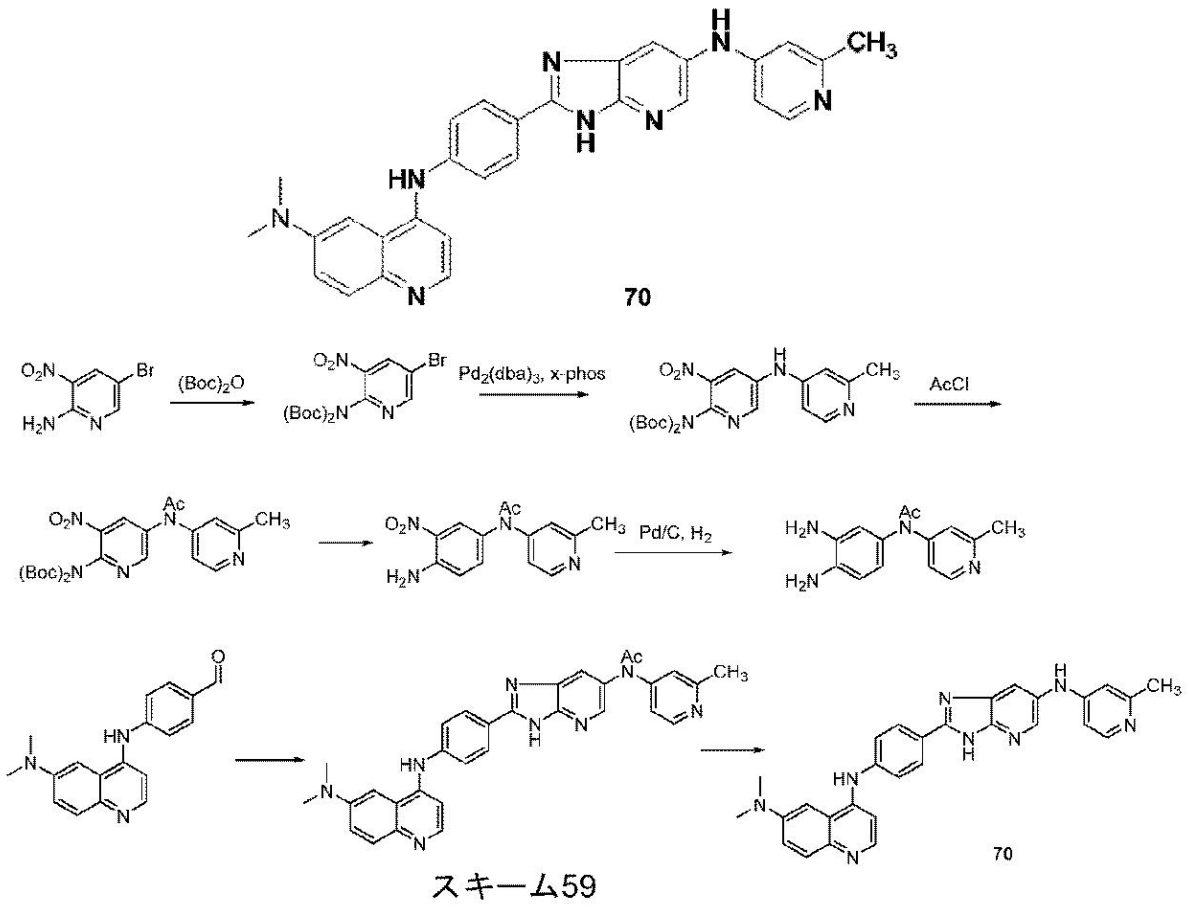
スキーム58

スキーム５８に示されている方法で化合物６９を調製した。スキーム５８に示されている通り、化合物６９(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を調製した：$C_{32}H_{29}N_7O$；５２７.６３ｇ／モル；１６ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３０】

実施例７０：化合物７０(Ｎ^6,Ｎ^6－ジメチル－Ｎ^4－(４－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９２０】



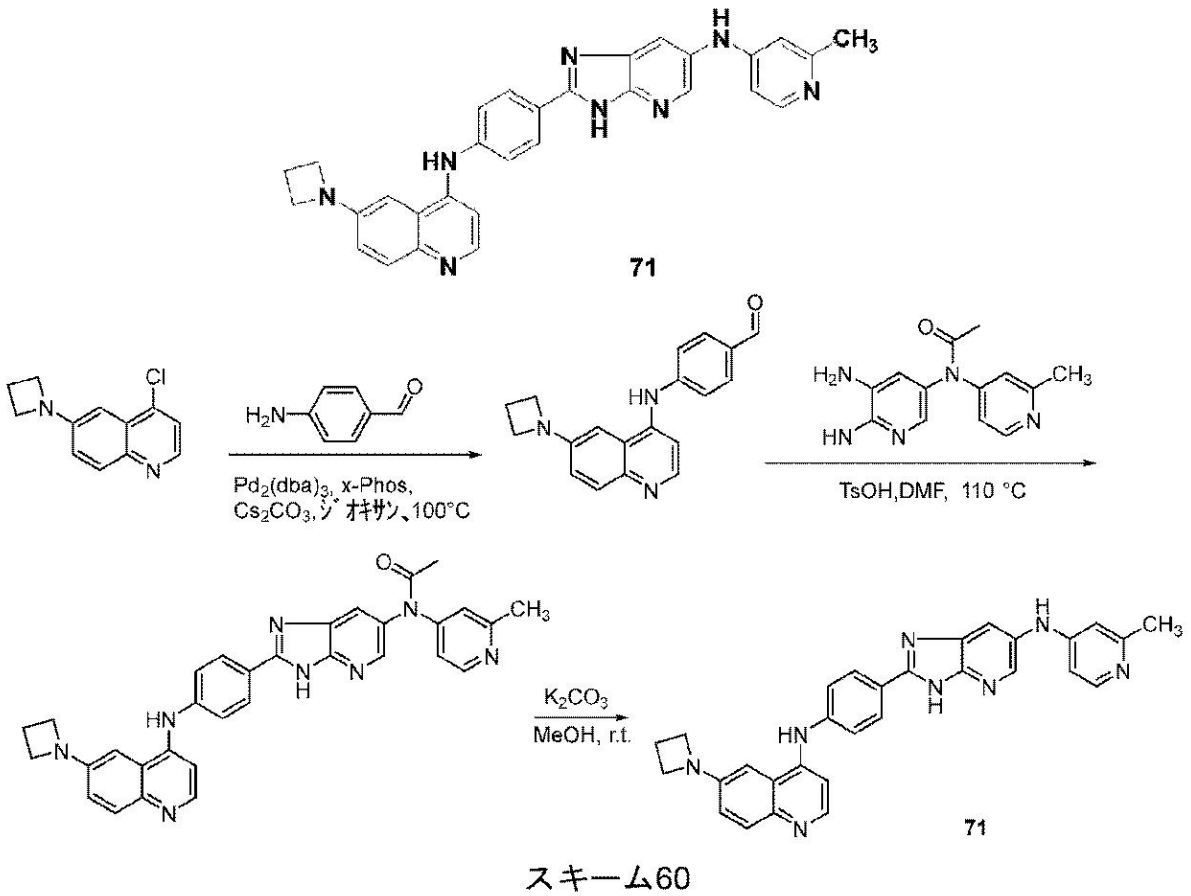
スキーム59

スキーム５９に示されている方法で化合物７０を調製した。スキーム５９に示されている通り、化合物７０(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(４－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：$C_{29}H_{26}N_8$；４８６.５７ｇ／モル；２０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３１】

実施例７１：化合物７１(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化９２１】



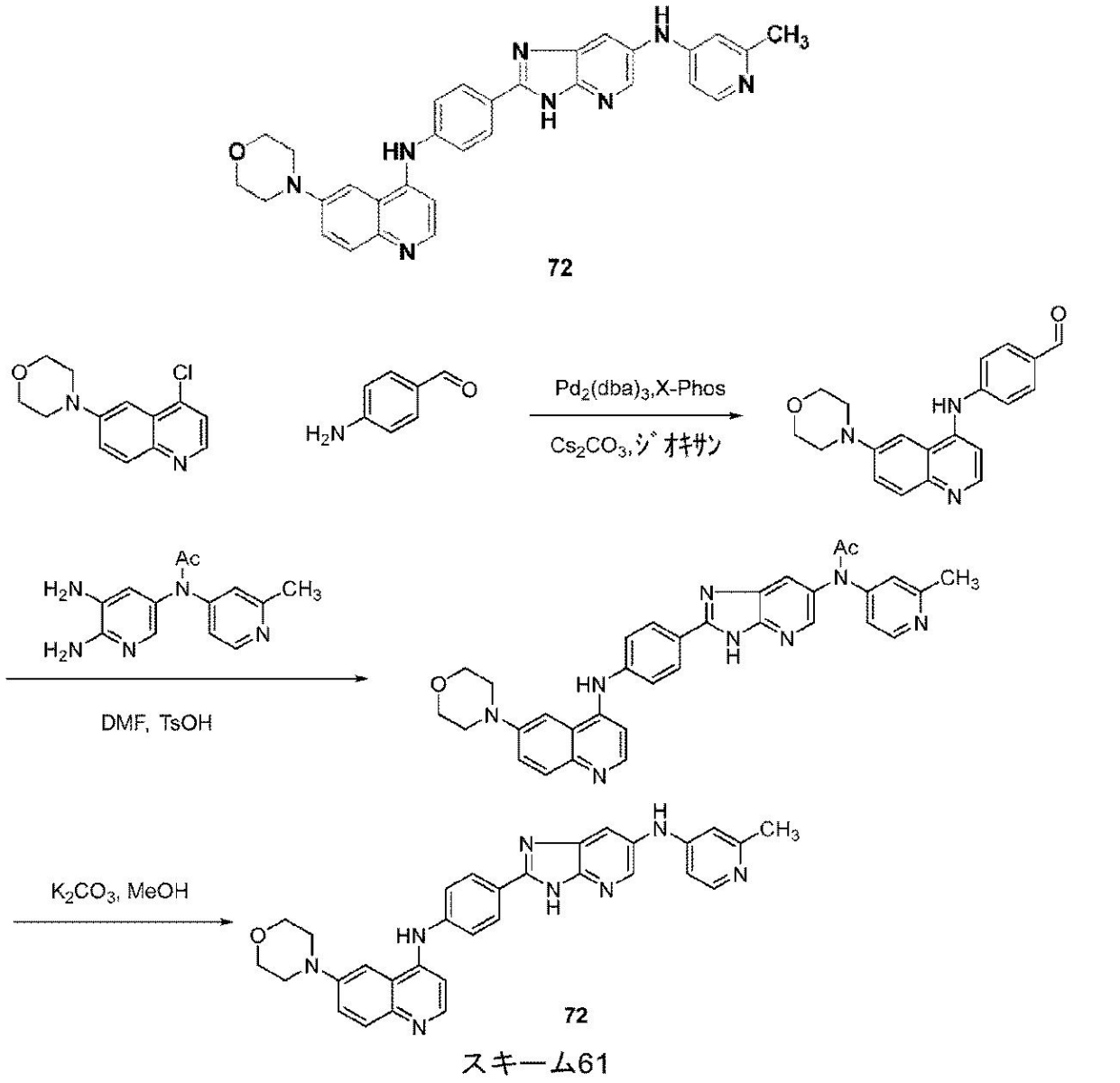
スキーム60

スキーム６０に示されている方法で化合物７１を調製した。スキーム６０に示されている通り、化合物７１(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を調製した：Ｃ３０Ｈ２６Ｎ８；４９８.５９４ｇ／モル；１５ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９９.０[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.２２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３２】

実施例７２：化合物７２(Ｎ－(４－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化９２２】



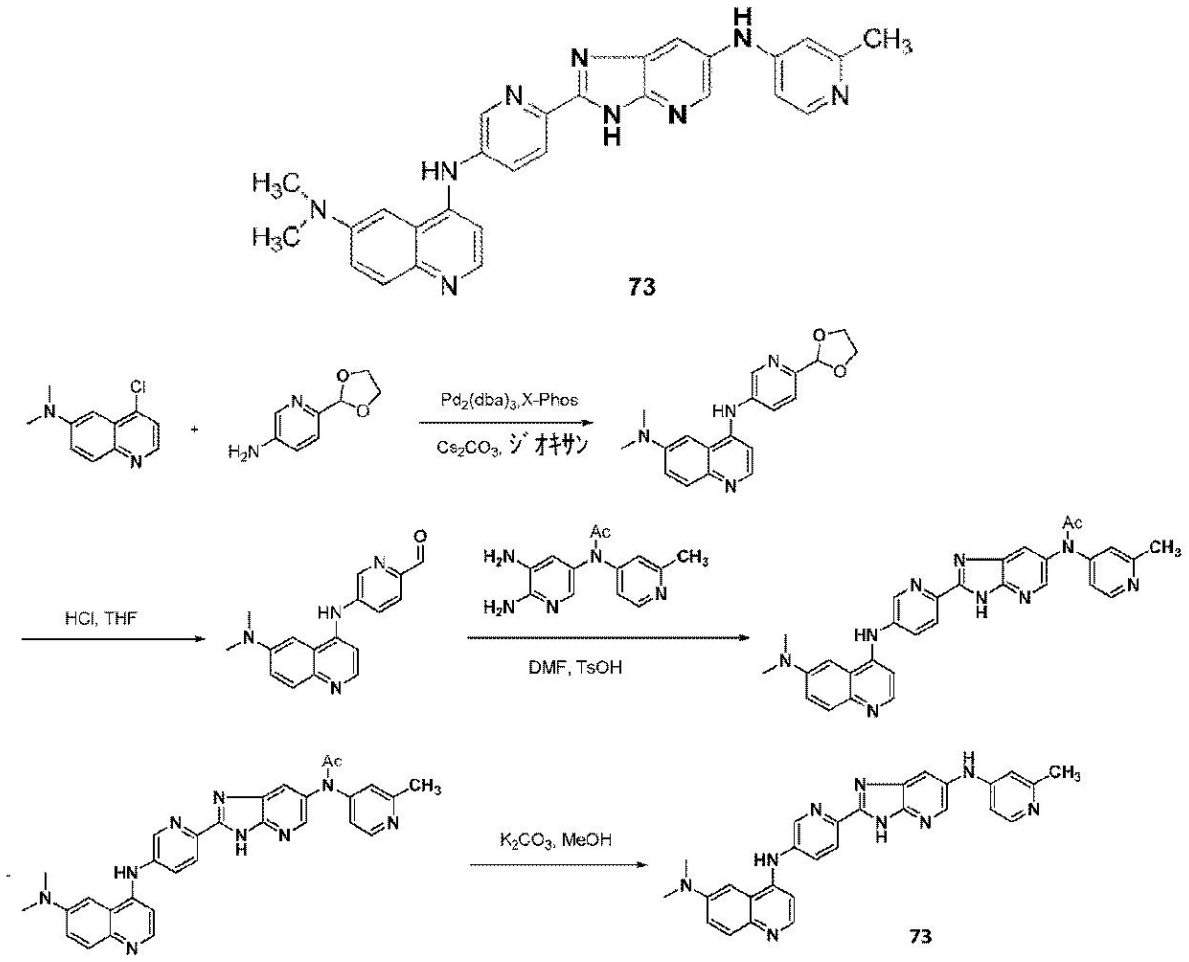
スキーム61

スキーム６１に示されている方法で化合物７２を調製した。スキーム６１に示されている通り、化合物７２(Ｎ－(４－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を調製した：Ｃ３１Ｈ２８Ｎ８Ｏ；５２８.６１ｇ／モル；２０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２９[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３３】

実施例７３：化合物７３(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９２３】



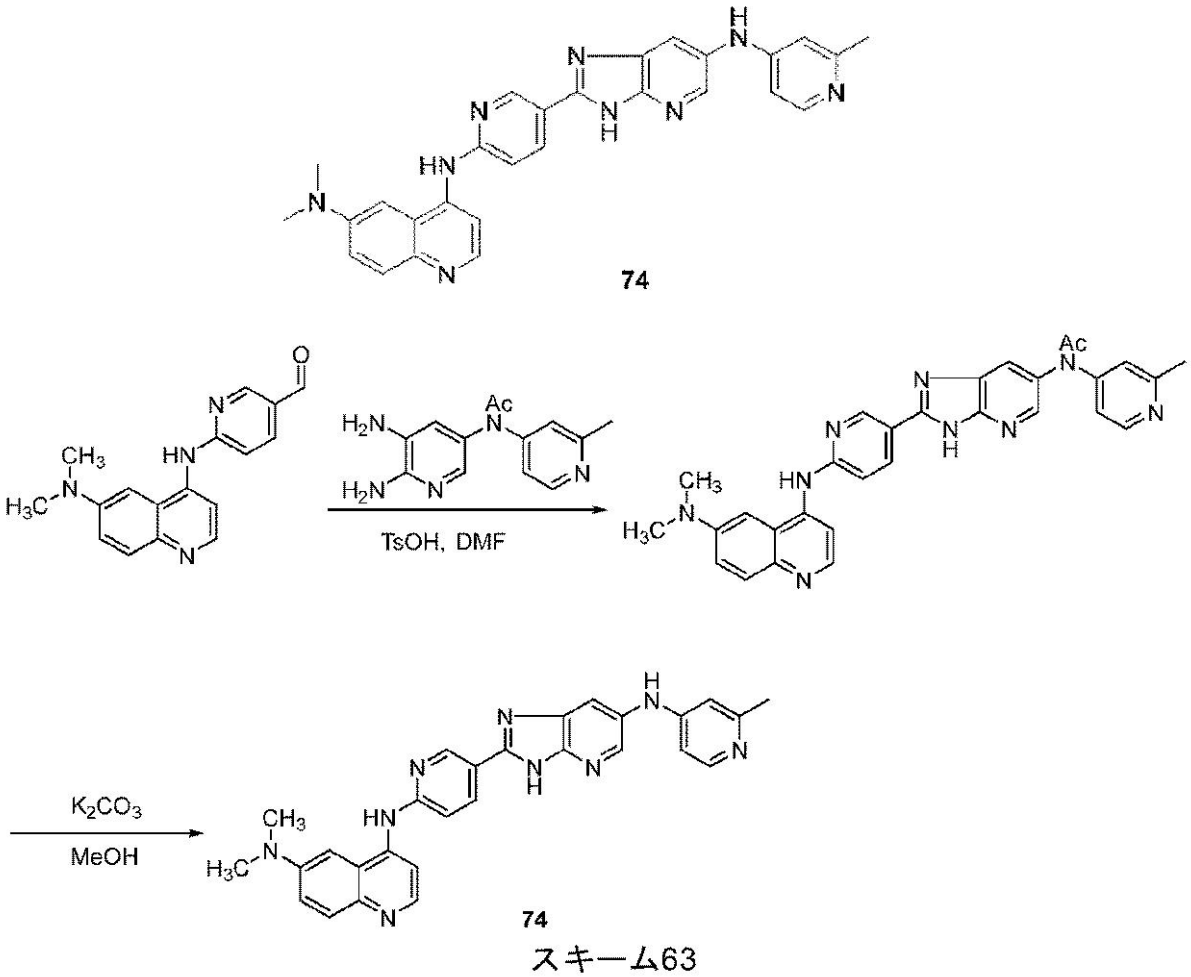
スキーム62

スキーム６２に示されている方法で化合物７３を調製した。スキーム６２に示されている通り、化合物７３(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：Ｃ$_{28}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{9}$；４８７.５６ｇ／モル；１５ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３４】

実施例７４：化合物７４(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(５－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９２４】



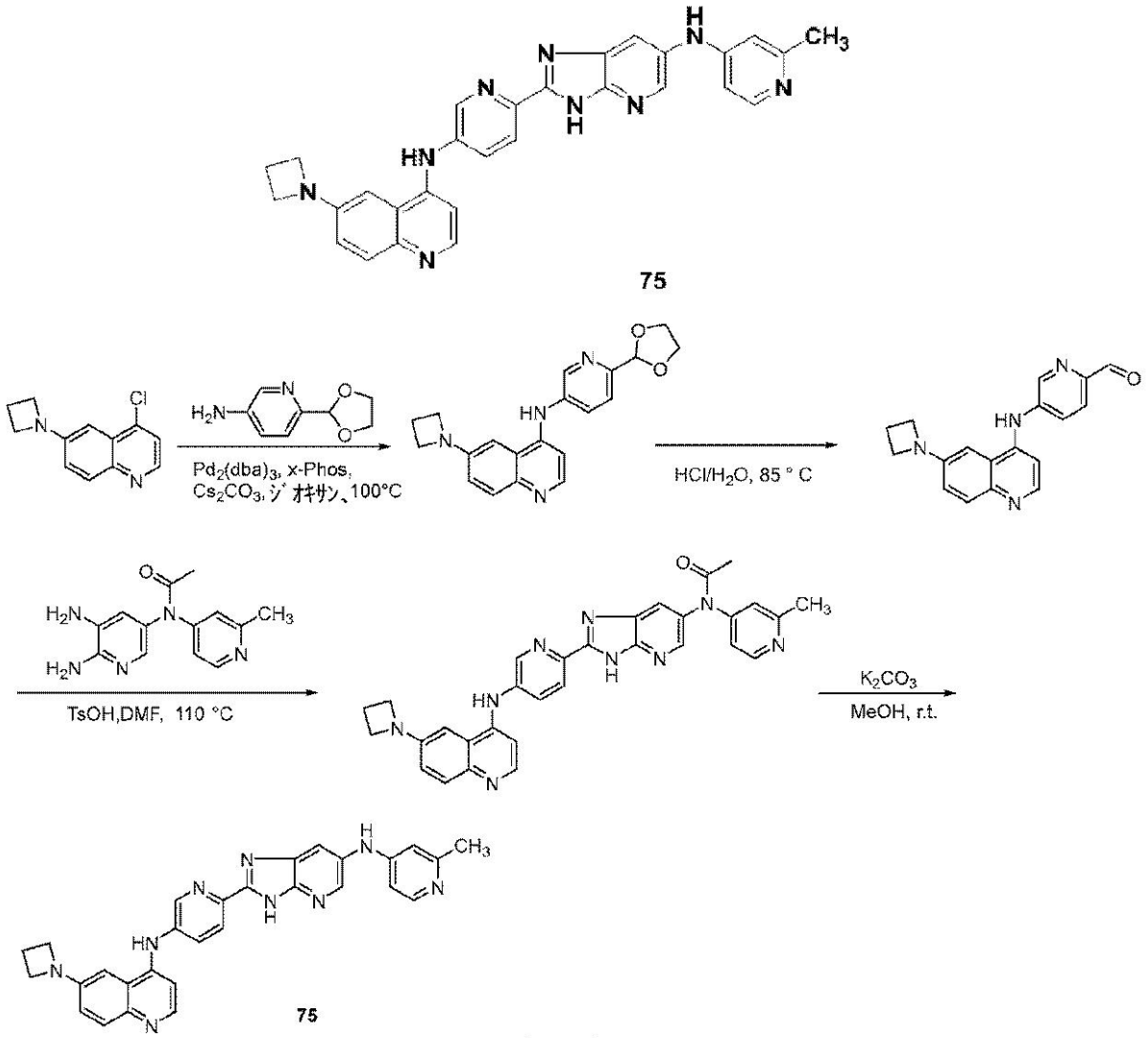
スキーム63

スキーム６３に示されている方法で化合物７４を調製した。スキーム６３に示されている通り、化合物７４(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：$C_{28}H_{25}N_9$；４８７.５７ｇ／モル；１１ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.２３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３５】

実施例７５：化合物７５(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(６－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

【化９２５】



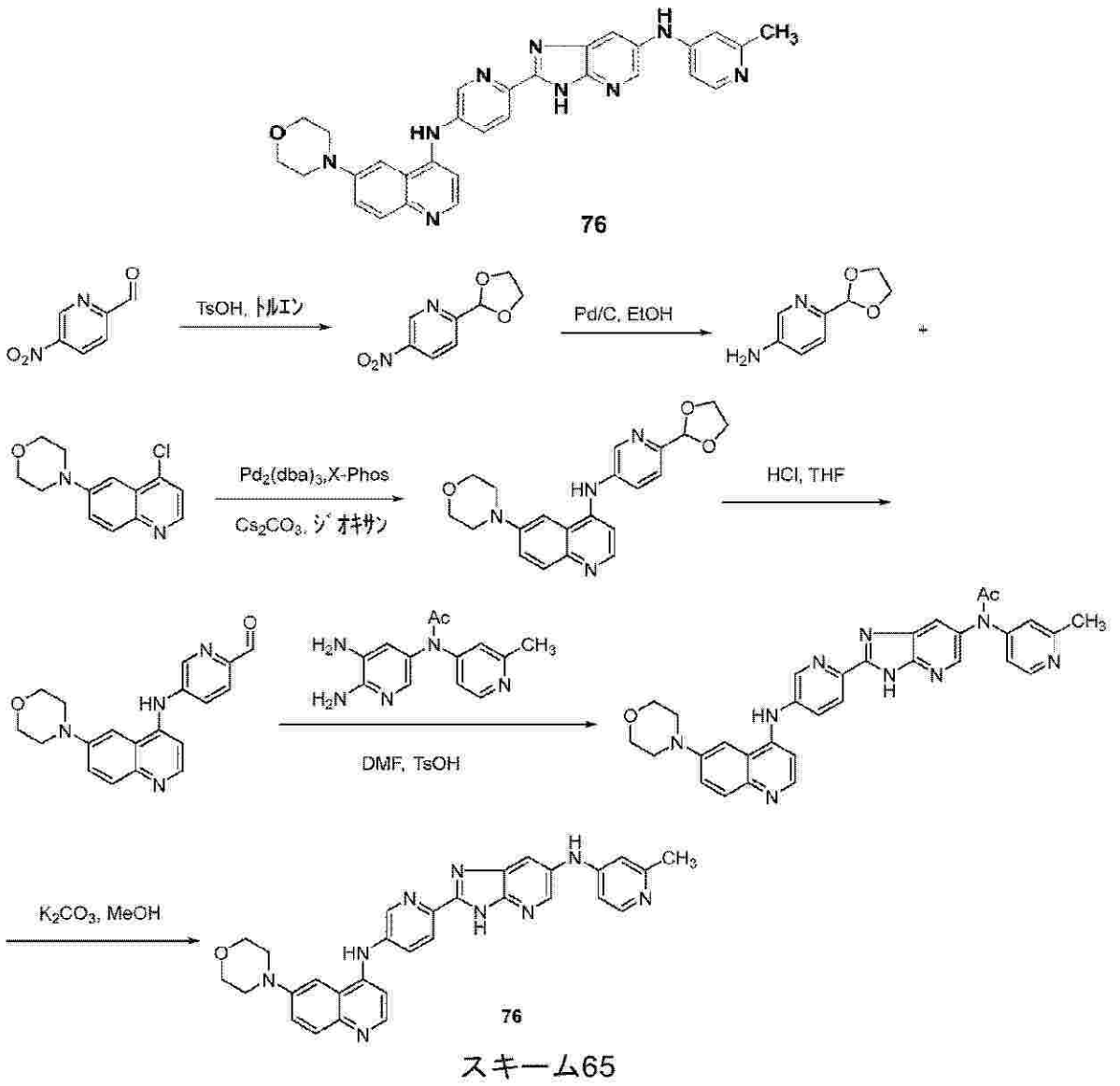
スキーム64

スキーム６４に示されている方法で化合物７５を調製した。スキーム６４に示されている通り、化合物７５(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(６－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)を調製した：$C_{29}H_{25}N_9$；４９９.５８２ｇ／モル；１３ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５００.１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３６】

実施例７６：化合物７６(Ｎ－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化９２６】



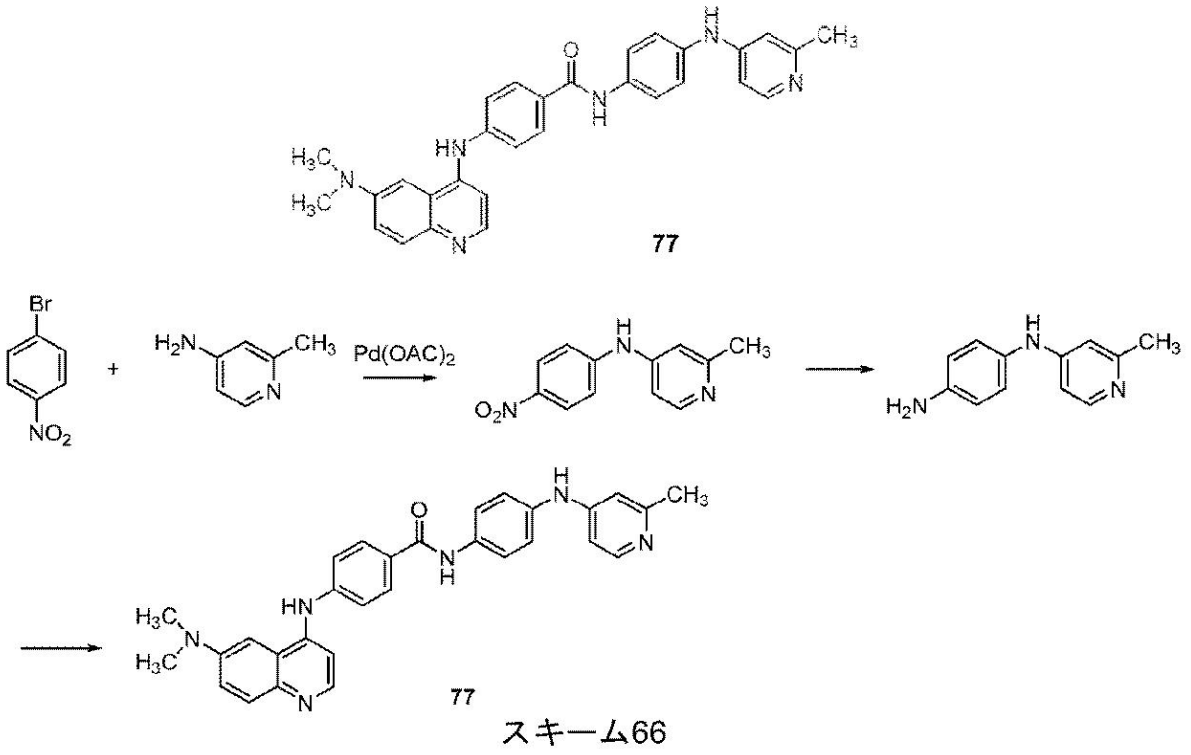
スキーム65

スキーム６５に示されている方法で化合物７６を調製した。スキーム６５に示されている通り、化合物７６(Ｎ－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を調製した：$C_{30}H_{27}N_9O$；５２９.６０ｇ／モル；２０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３７】

実施例７７：化合物７７(４－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９２７】



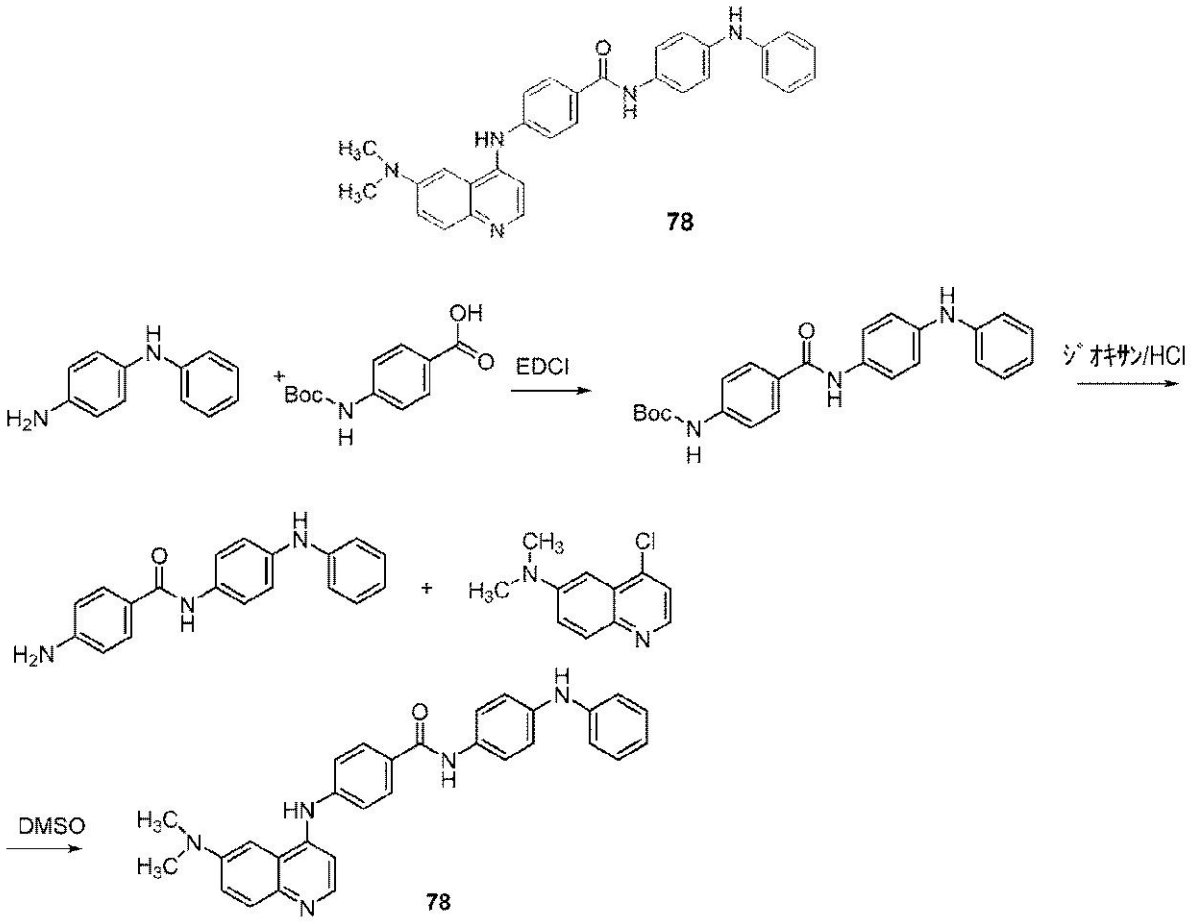
スキーム66

スキーム６６に示されている方法で化合物７７を調製した。スキーム６６に示されている通り、化合物７７(４－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{30}H_{28}N_6O$；４８８.６０ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８９[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３８】

実施例７８：化合物７８(４－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(フェニルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９２８】



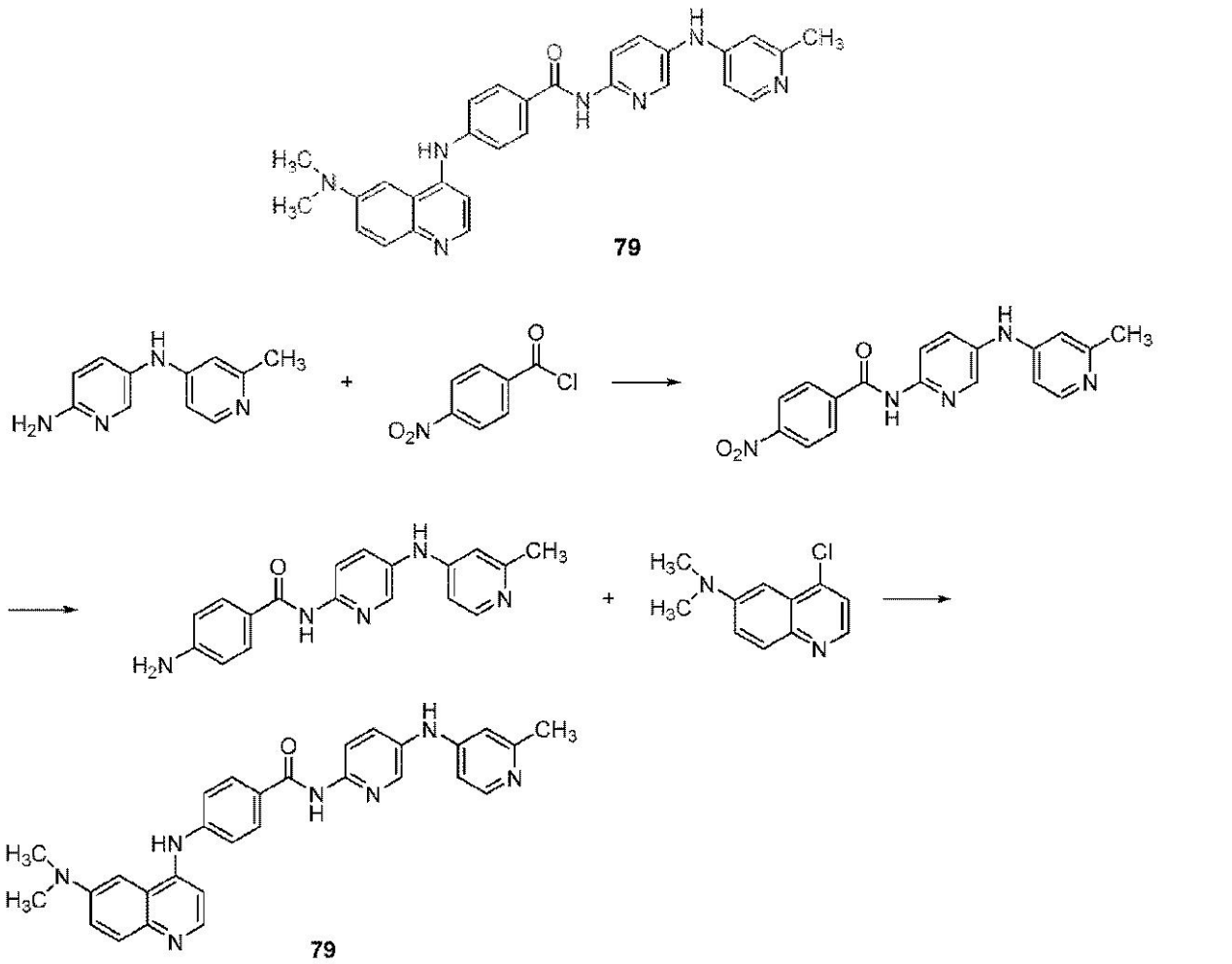
スキーム67

スキーム６７に示されている方法で化合物７８を調製した。スキーム６７に示されている通り、化合物７８(４－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(フェニルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{30}H_{27}N_5O$；４７３.５８ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７４$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３９】

実施例７９：化合物７９(４－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)

【化９２９】



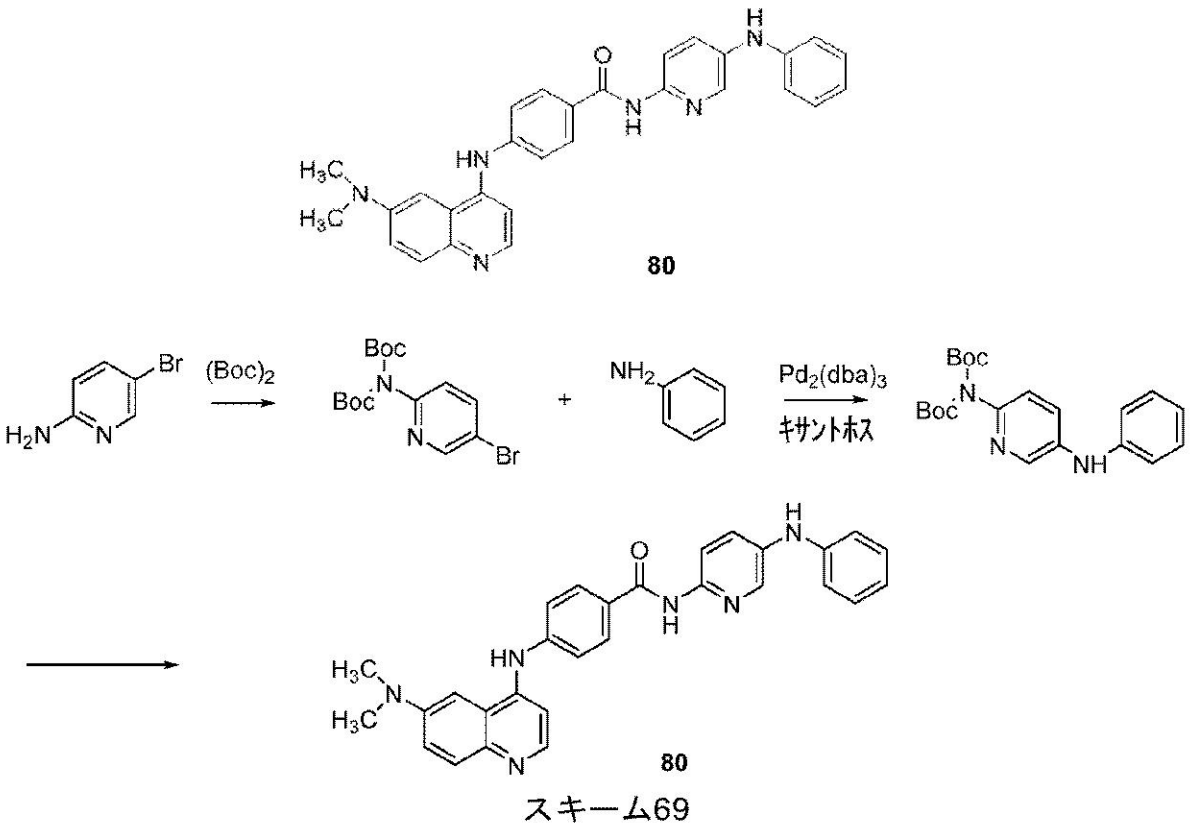
スキーム68

スキーム６８に示されている方法で化合物７９を調製した。スキーム６８に示されている通り、化合物７９(４－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)を調製した：$C_{29}H_{27}N_7O$；４８９.５７ｇ／モル；２３ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝４９０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５４０】

実施例８０：化合物８０(４－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(５－(フェニルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)

【化９３０】



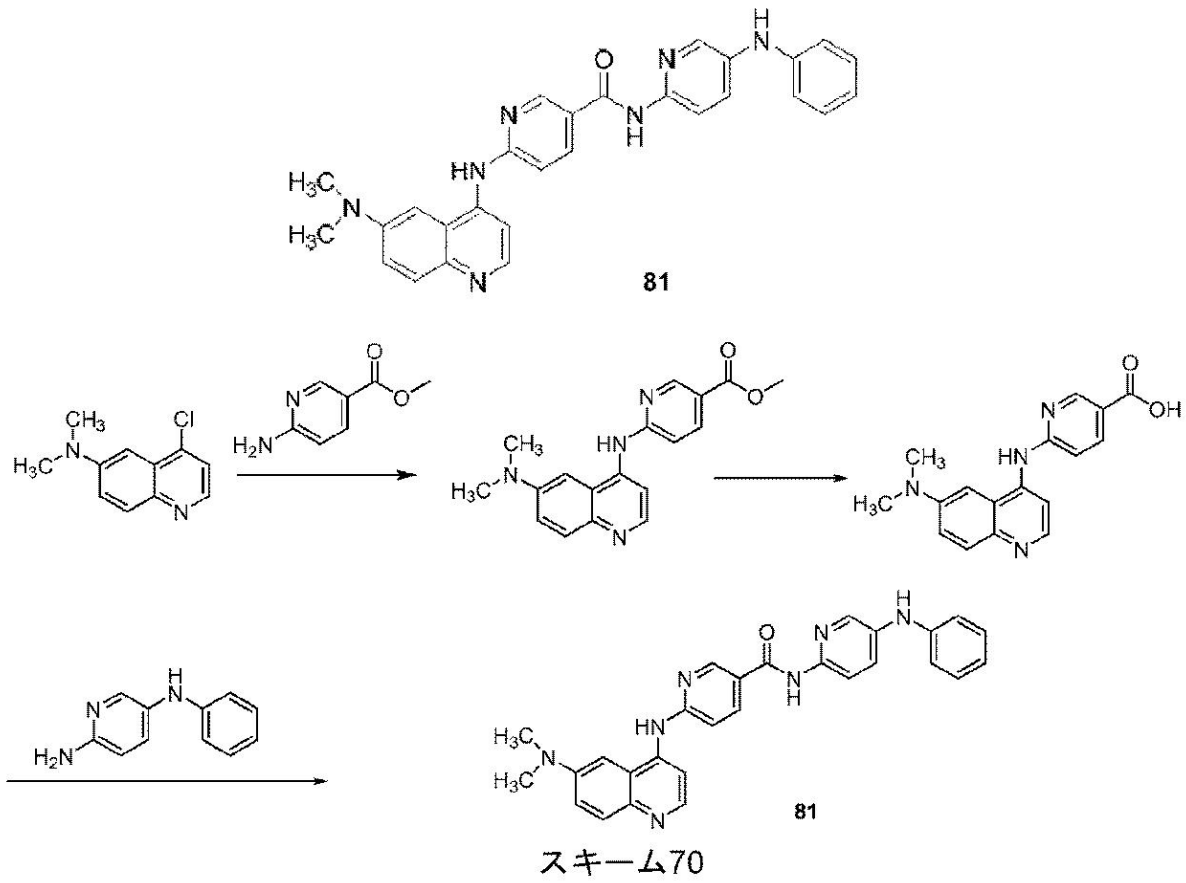
スキーム69

スキーム６９に示されている方法で化合物８０を調製した。スキーム６９に示されている通り、化合物８０(４－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(５－(フェニルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)を調製した：$C_{29}H_{26}N_6O$；４７４.５７ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５４１】

実施例８１：化合物８１(６－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(５－(フェニルアミノ)ピリジン－２－イル)ニコチンアミド)

【化９３１】



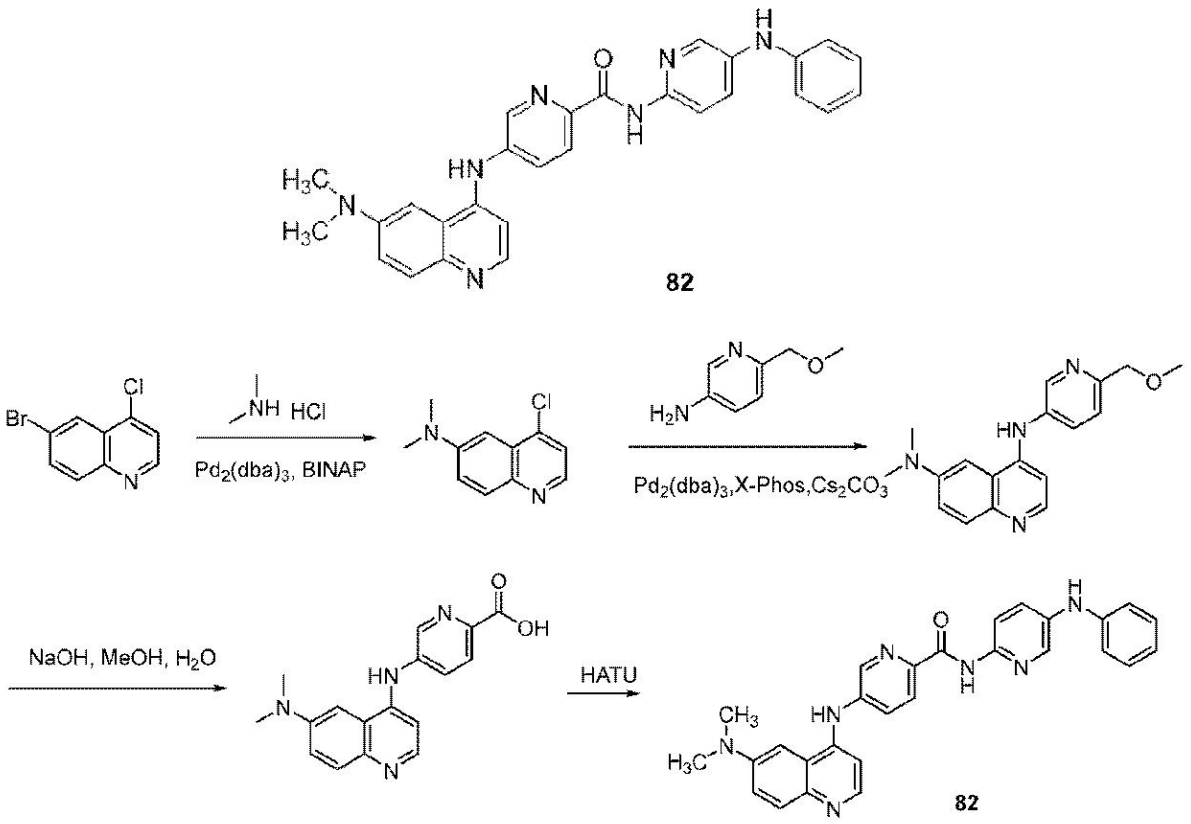
スキーム70

スキーム７０に示されている方法で化合物８１を調製した。スキーム７０に示されている通り、化合物８１(６－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(５－(フェニルアミノ)ピリジン－２－イル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{28}H_{25}N_7O$；４７５.５６ｇ／モル；１９ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５４２】

実施例８２：化合物８２(５－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(５－(フェニルアミノ)ピリジン－２－イル)ピコリンアミド)

【化９３２】



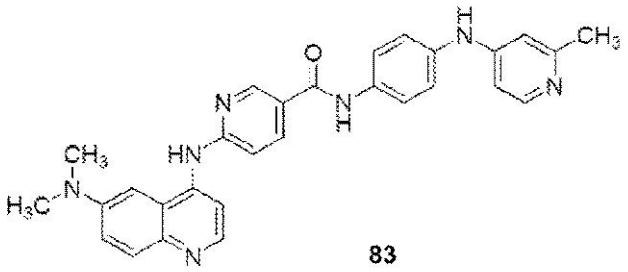
スキーム71

スキーム７１に示されている方法で化合物８２を調製した。スキーム７１に示されている通り、化合物８２(５－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(５－(フェニルアミノ)ピリジン－２－イル)ピコリンアミド)を調製した：$C_{28}H_{25}N_7O$；４７５.５６ｇ／モル；１９ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

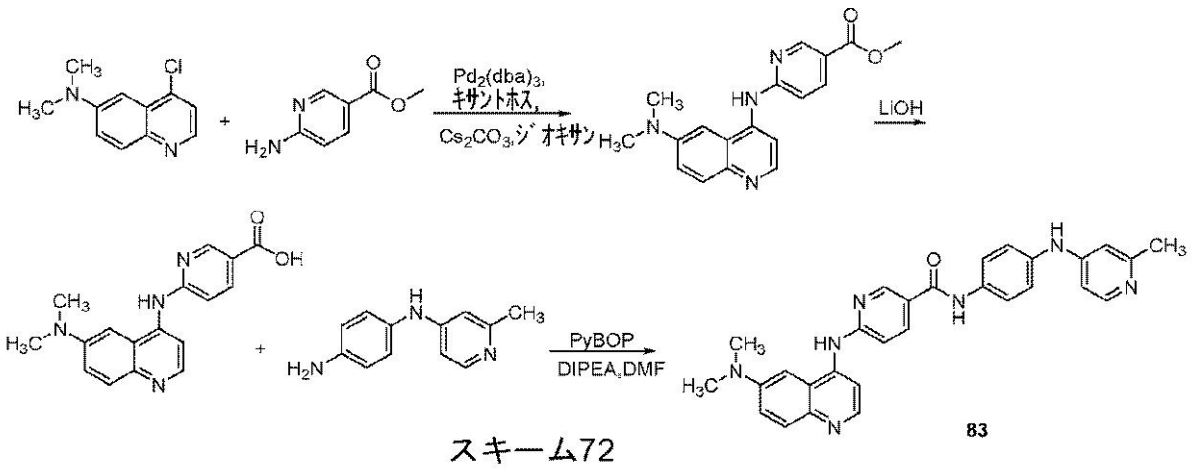
【０５４３】

実施例８３：化合物８３(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化９３３】



83



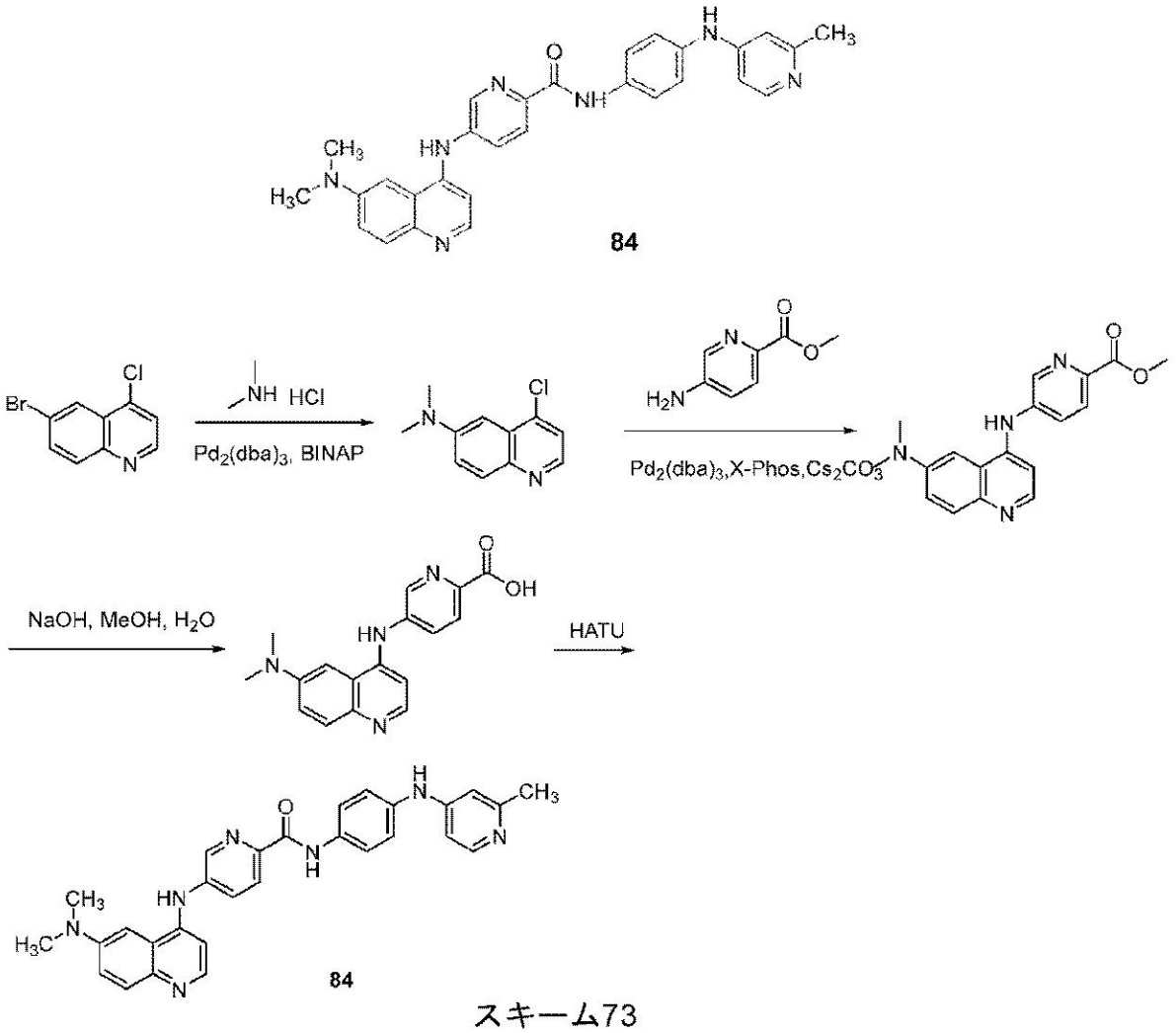
スキーム72

スキーム７２に示されている方法で化合物８３を調製した。スキーム７２に示されている通り、化合物８３(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{29}H_{27}N_7O$；４８９.５７ｇ／モル；１６ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５４４】

実施例８４：化合物８４(５－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)

【化９３４】



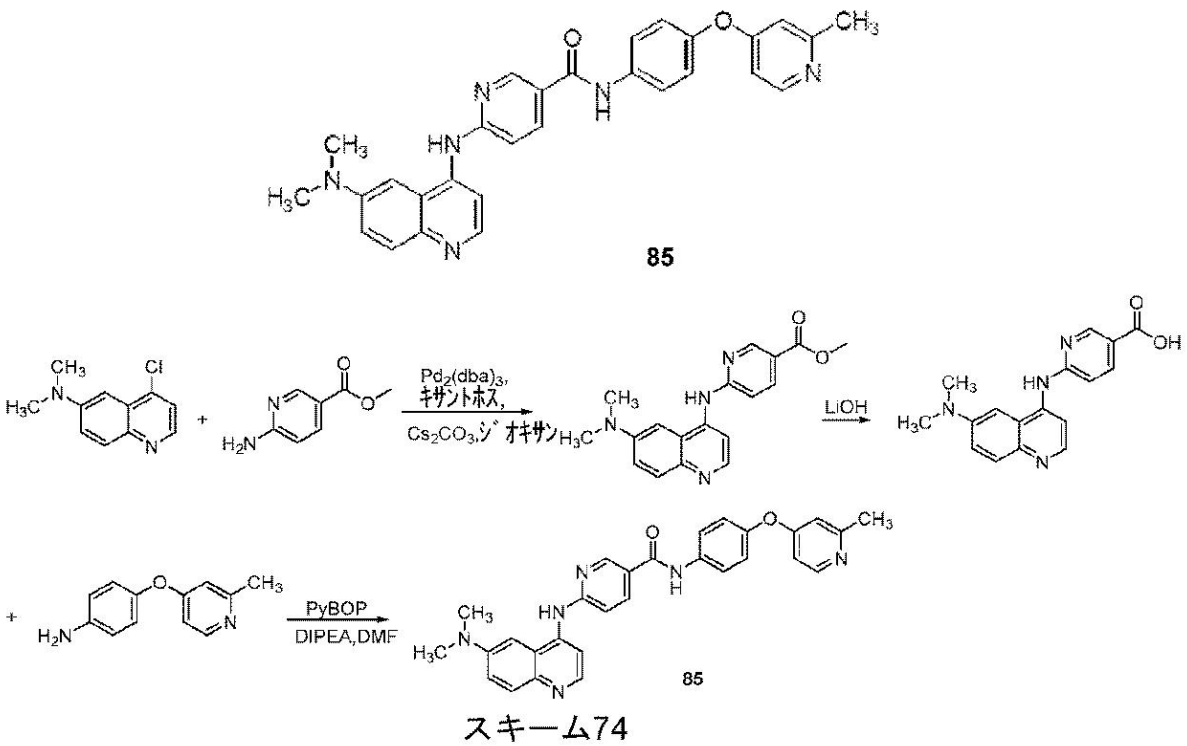
スキーム73

スキーム７３に示されている方法で化合物８４を調製した。スキーム７３に示されている通り、化合物８４(５－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ピコリンアミド)を調製した：$C_{29}H_{27}N_7O$；４８９.５７ｇ／モル；２４ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５４５】

実施例８５：化合物８５(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ニコチンアミド)

【化９３５】



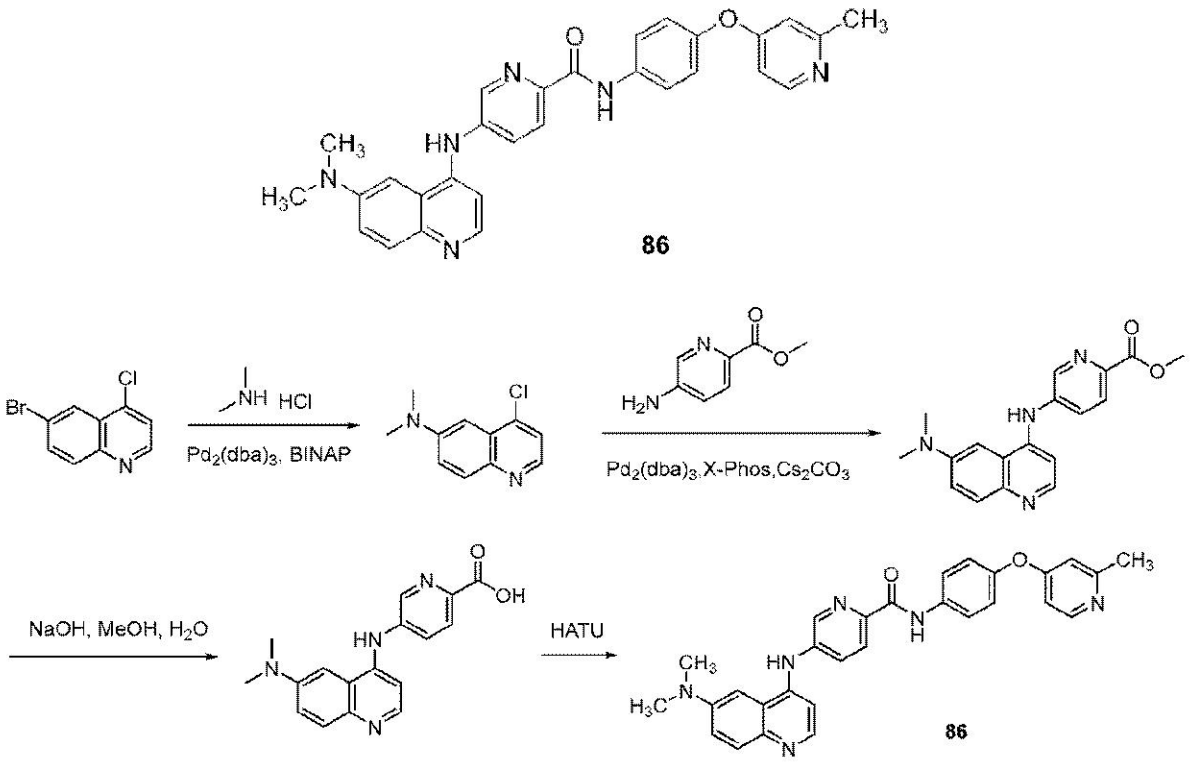
スキーム74

スキーム７４に示されている方法で化合物８５を調製した。スキーム７４に示されている通り、化合物８５(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{29}H_{26}N_6O_2$；４９０.５６ｇ／モル；２０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５４６】

実施例８６：化合物８６(５－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)フェニル)ピコリンアミド)

【化９３６】



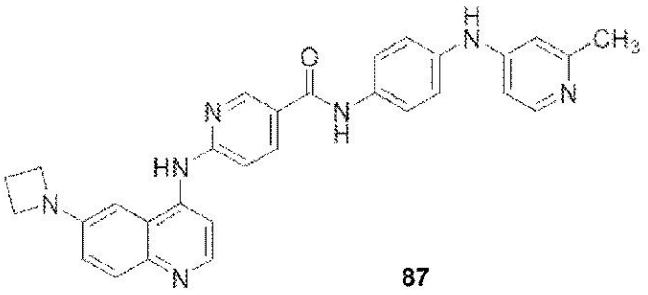
スキーム75

スキーム７５に示されている方法で化合物８６を調製した。スキーム７５に示されている通り、化合物８６(５－((６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)フェニル)ピコリンアミド)を調製した：$C_{29}H_{26}N_6O_2$；４９０.５６ｇ／モル；２０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

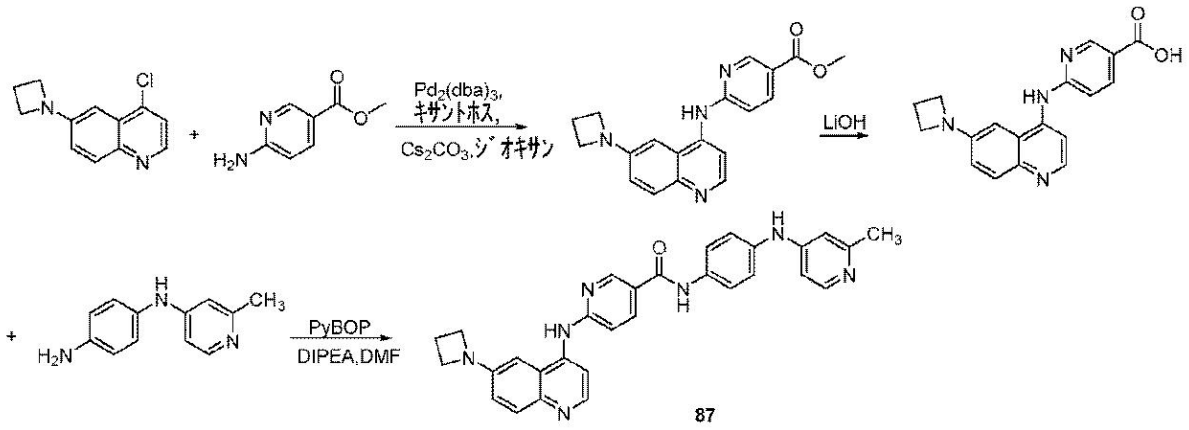
【０５４７】

実施例８７：化合物８７(６－(６－(アゼチジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化９３７】



87



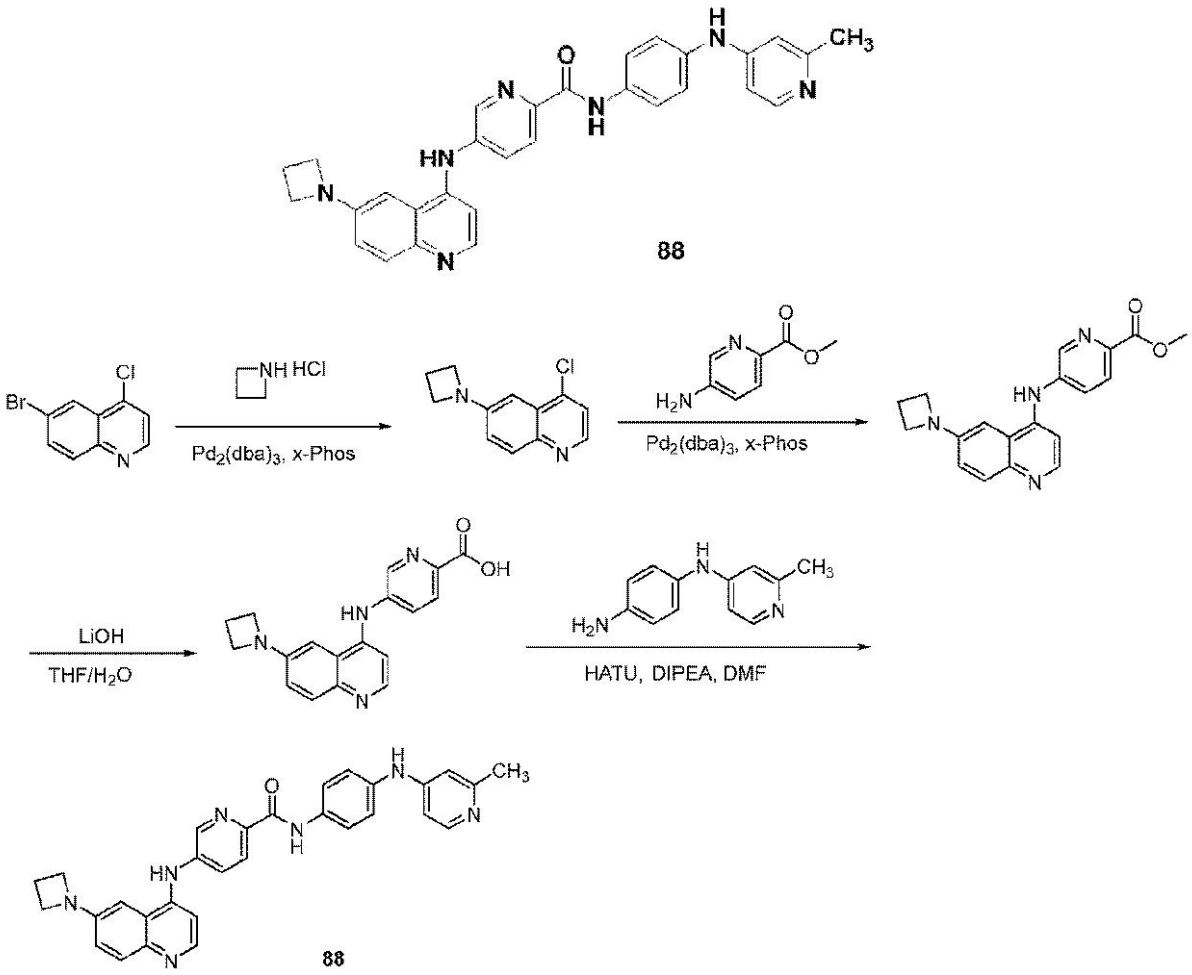
スキーム76

スキーム７６に示されている方法で化合物８７を調製した。スキーム７６に示されている通り、化合物８７(６－(６－(アゼチジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{30}H_{27}N_7O$；５０１.５８ｇ／モル；２４ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝５０２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５４８】

実施例８８：化合物８８(５－((６－(アゼチジン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ピコリンアミド)

【化９３８】



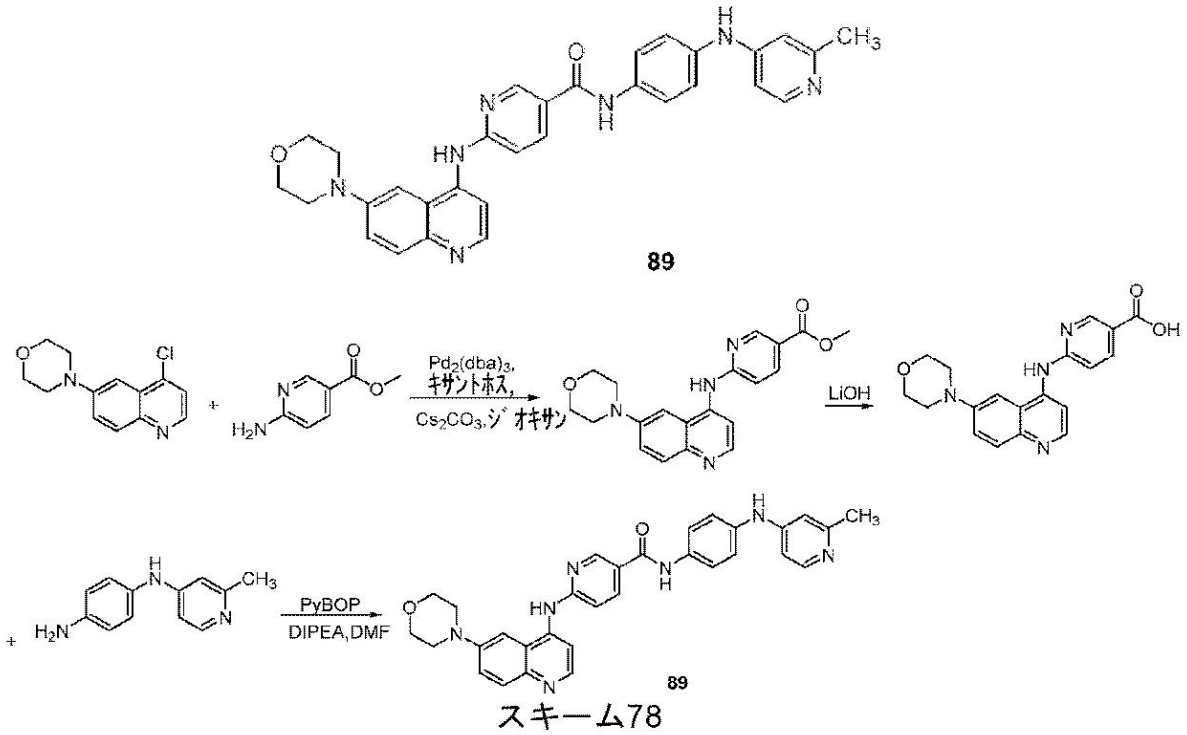
スキーム77

スキーム７７に示されている方法で化合物８８を調製した。スキーム７７に示されている通り、化合物８８(５－((６－(アゼチジン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ピコリンアミド)を調製した：$C_{30}H_{27}N_7O$；５０１.５９４ｇ／モル；２０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５０２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５４９】

実施例８９：化合物８９(Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－６－(６－モルホリノキノリン－４－イルアミノ)ニコチンアミド)

【化９３９】



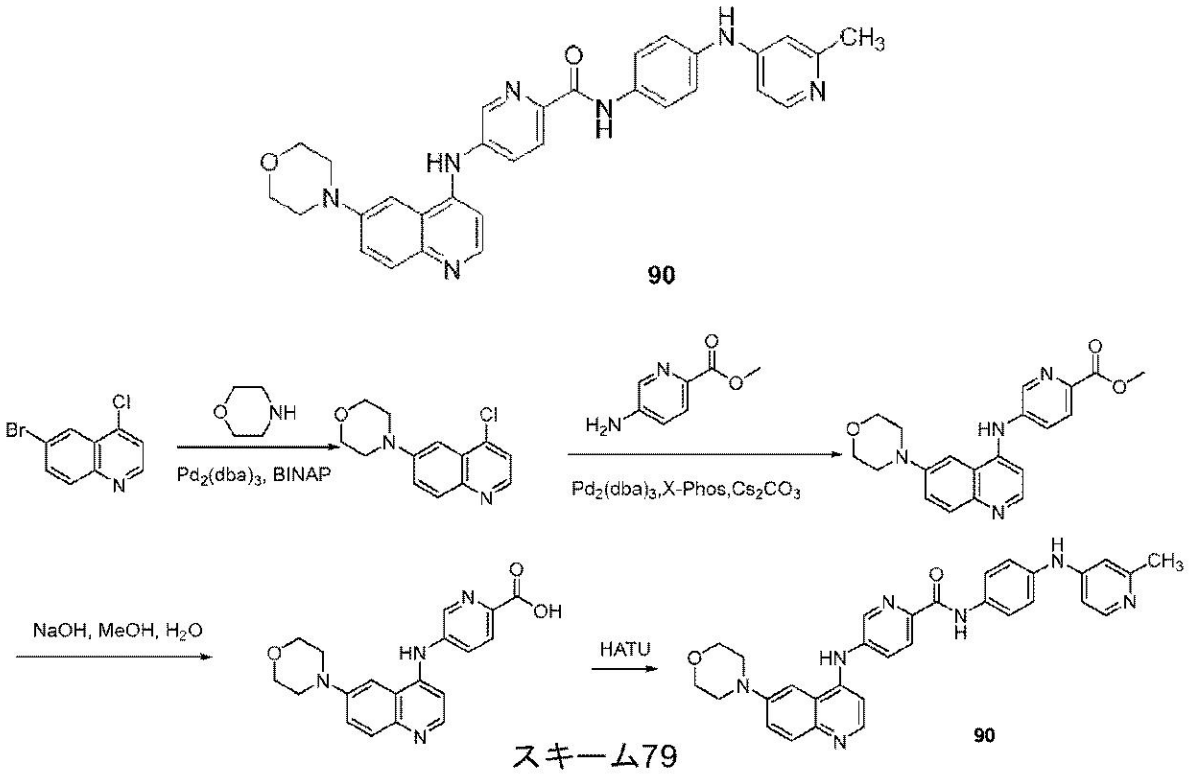
スキーム78

スキーム７８に示されている方法で化合物８９を調製した。スキーム７８に示されている通り、化合物８９(Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－６－(６－モルホリノキノリン－４－イルアミノ)ニコチンアミド)を調製した：$C_{31}H_{29}N_7O_2$；５３１.６１ｇ／モル；１７ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５０】

実施例９０：化合物９０(Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)－５－((６－モルホリノキノリン－４－イル)アミノ)ピコリンアミド)

【化９４０】



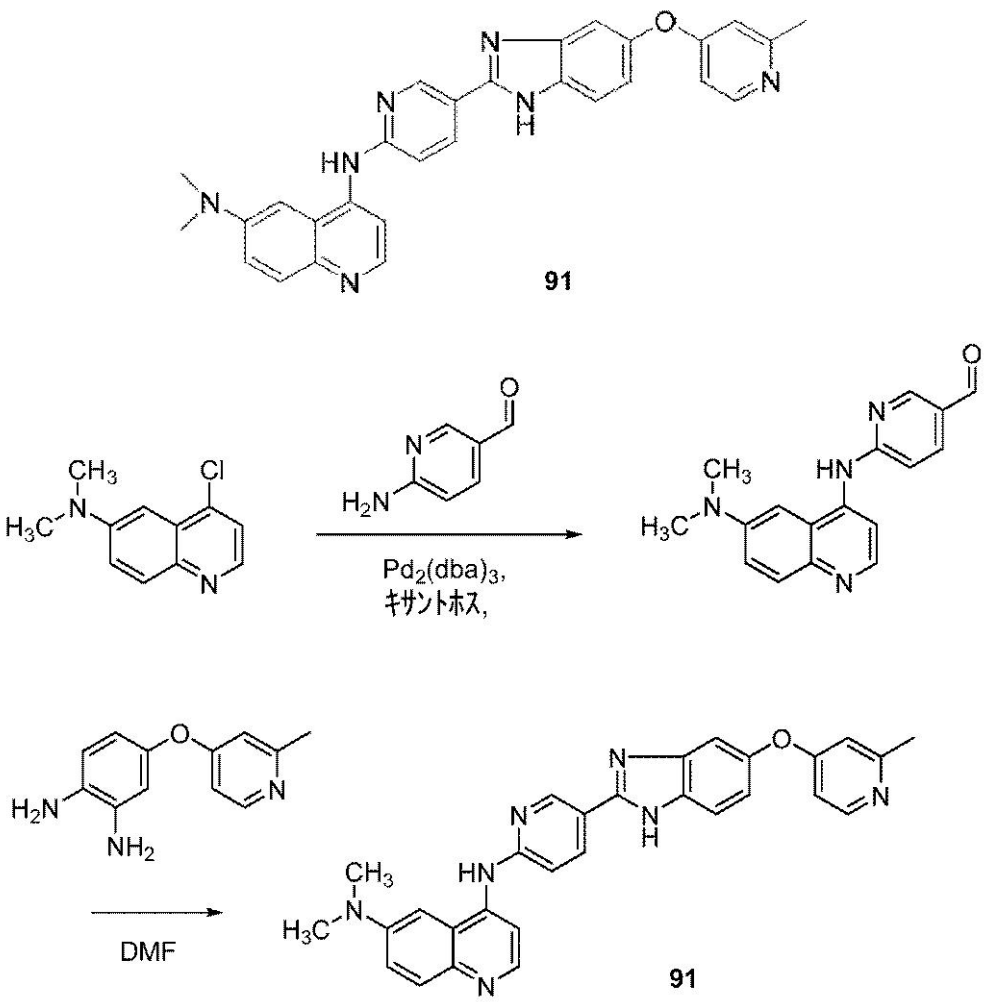
スキーム79

スキーム７９に示されている方法で化合物９０を調製した。スキーム７９に示されている通り、化合物９０(Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)－５－((６－モルホリノキノリン－４－イル)アミノ)ピコリンアミド)を調製した：$C_{31}H_{29}N_7O_2$；５３１.６２ｇ／モル；１３ｍｇ；灰色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３２.２$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５１】

実施例９１：化合物９１(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９４１】



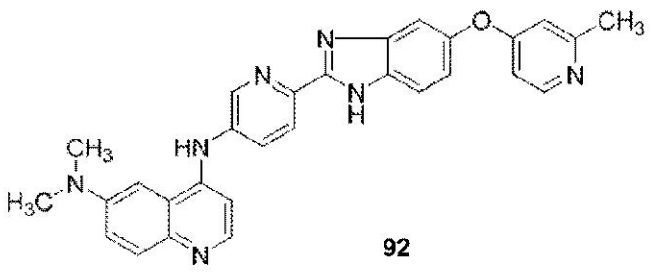
スキーム80

スキーム８０に示されている方法で化合物９１を調製した。スキーム８０に示されている通り、化合物９１(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：$C_{29}H_{25}N_7O$；４８７.５７ｇ／モル；１３ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

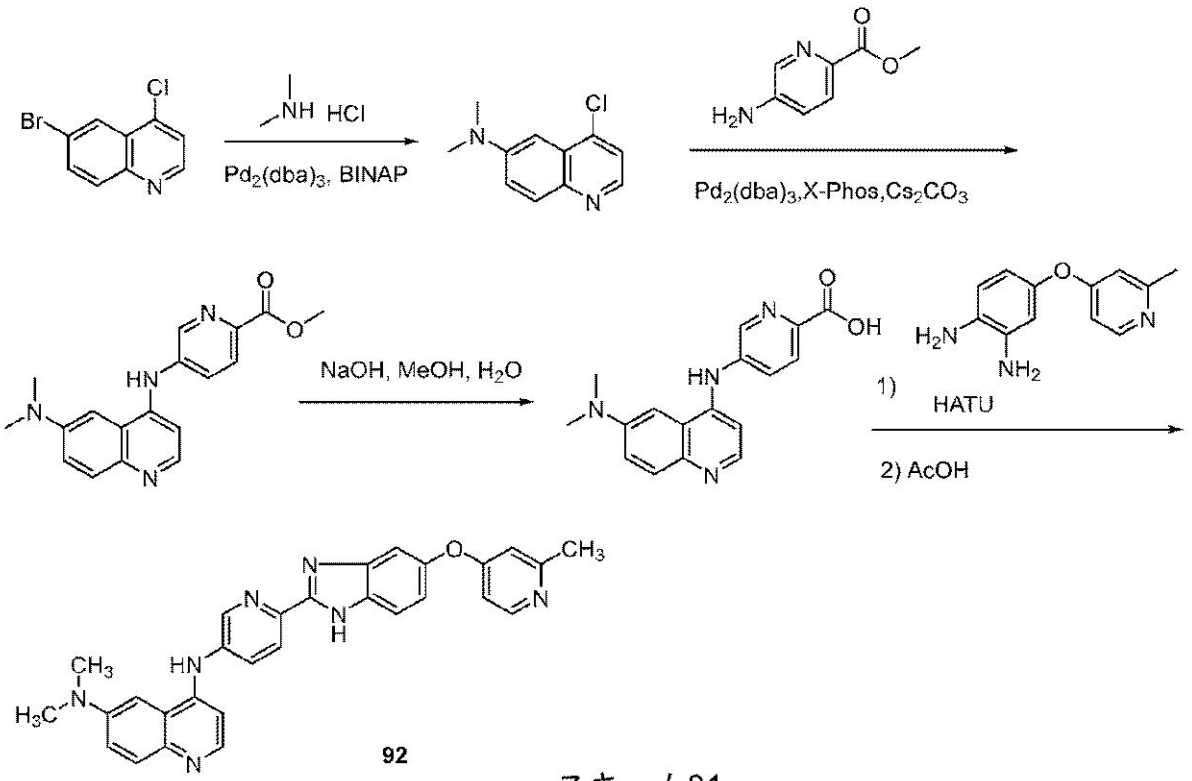
【０５５２】

実施例９２：化合物９２(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)－１Ｈベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９４２】



92



92

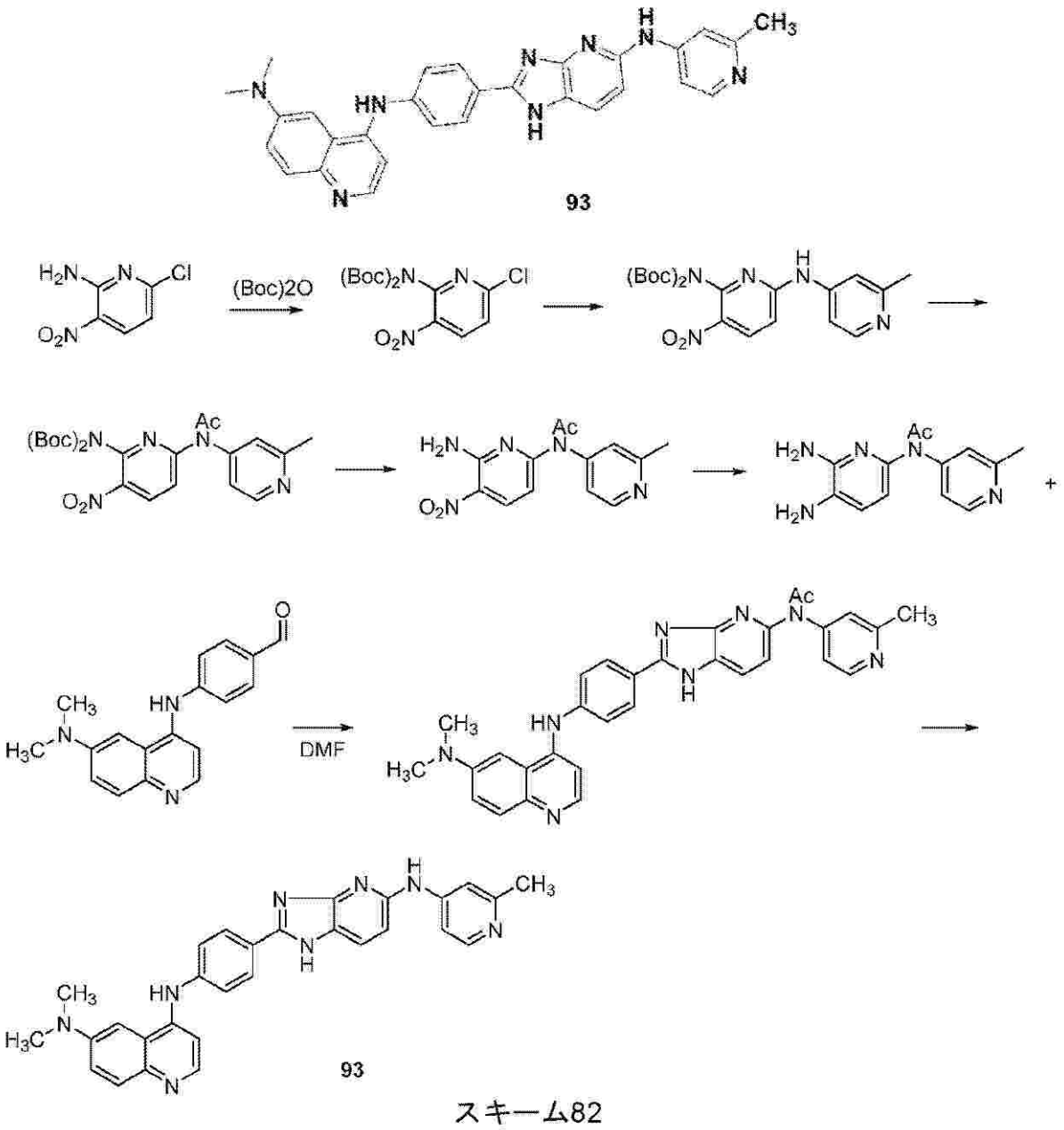
スキーム81

スキーム８１に示されている方法で化合物９２を調製した。スキーム８１に示されている通り、化合物９２(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)－１Ｈベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：Ｃ$_{29}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{7}$Ｏ；４８７.５７ｇ／モル；２５ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５３】

実施例９３：化合物９３(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９４３】



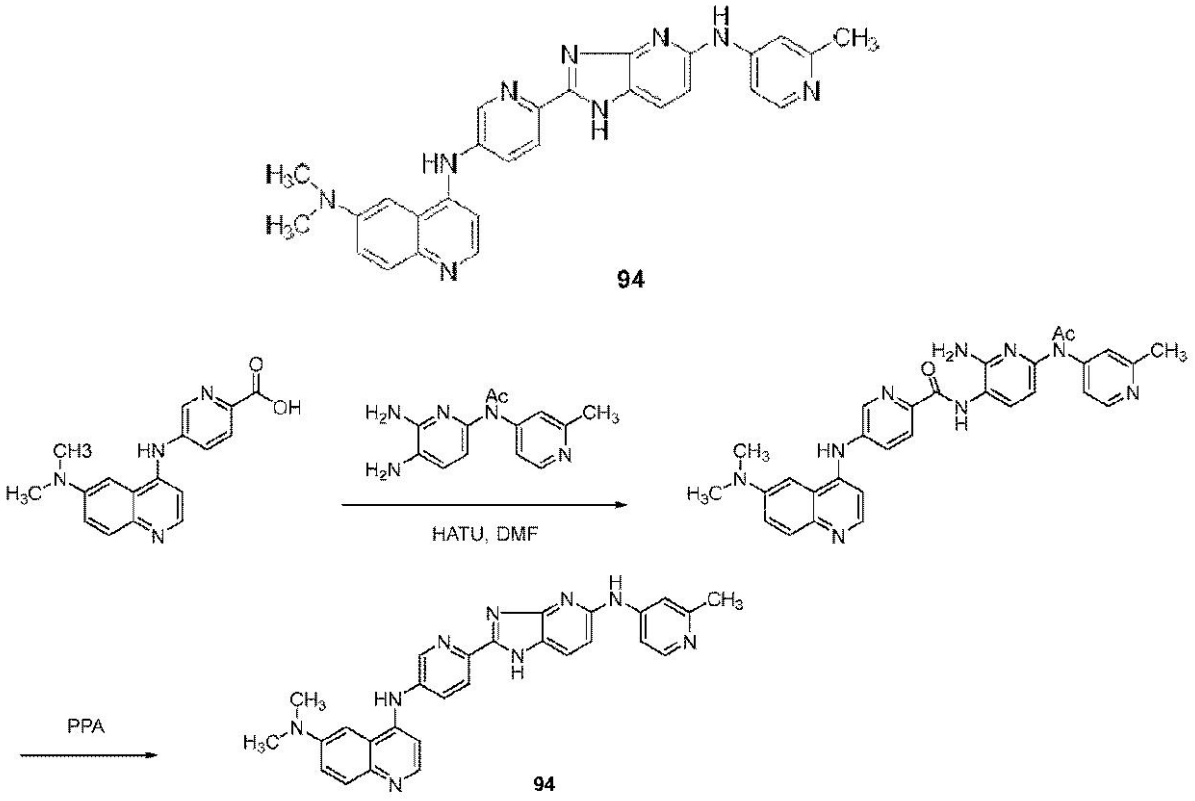
スキーム82

スキーム８２に示されている方法で化合物９３を調製した。スキーム８２に示されている通り、化合物９３(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：$C_{29}H_{26}N_8$；４８６.５８ｇ／モル；１８ｍｇ；黄色の－褐色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４０１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５４】

実施例９４：化合物９４(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈイミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９４４】



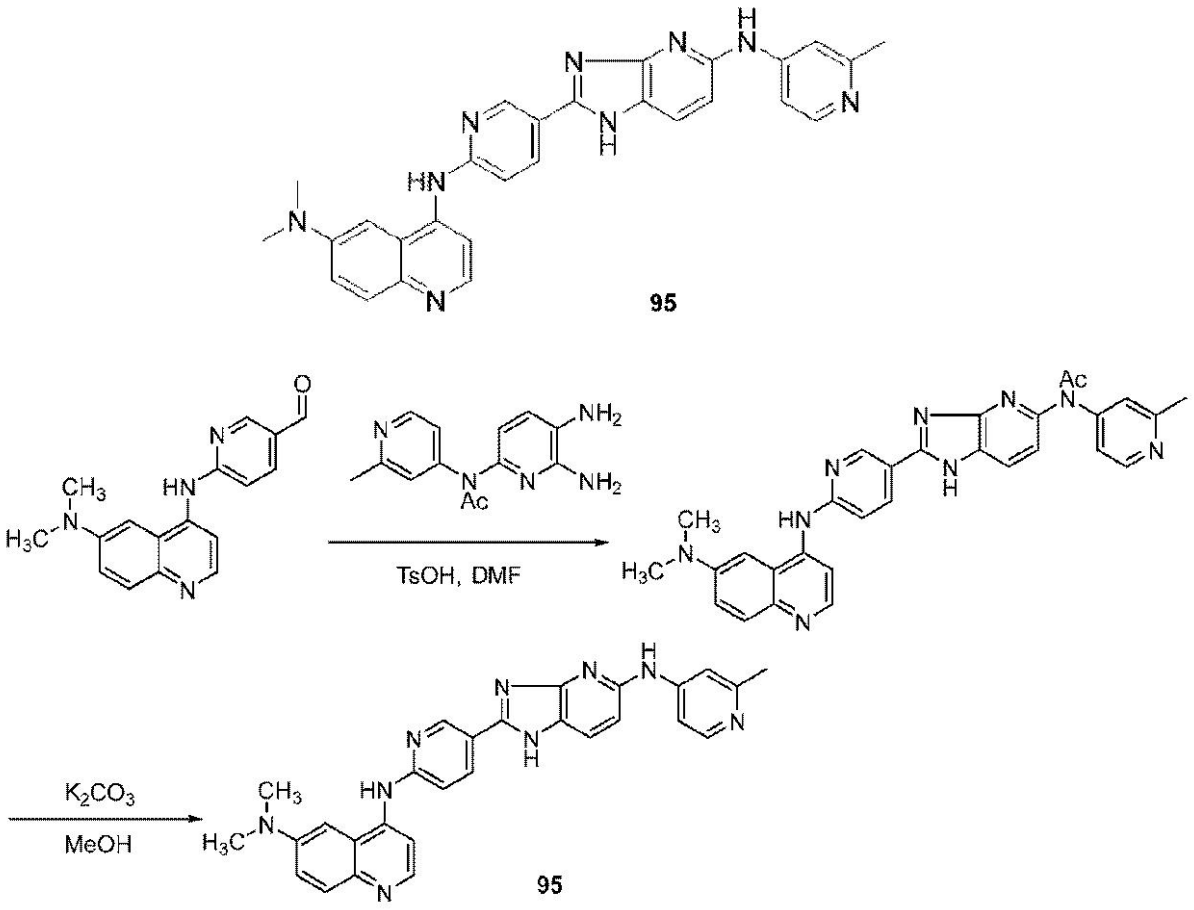
スキーム83

スキーム８３に示されている方法で化合物９４を調製した。スキーム８３に示されている通り、化合物９４(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈイミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：$C_{28}H_{25}N_9$；４８７.５７ｇ／モル；１４ｍｇ；灰色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５５】

実施例９５：化合物９５(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化９４５】



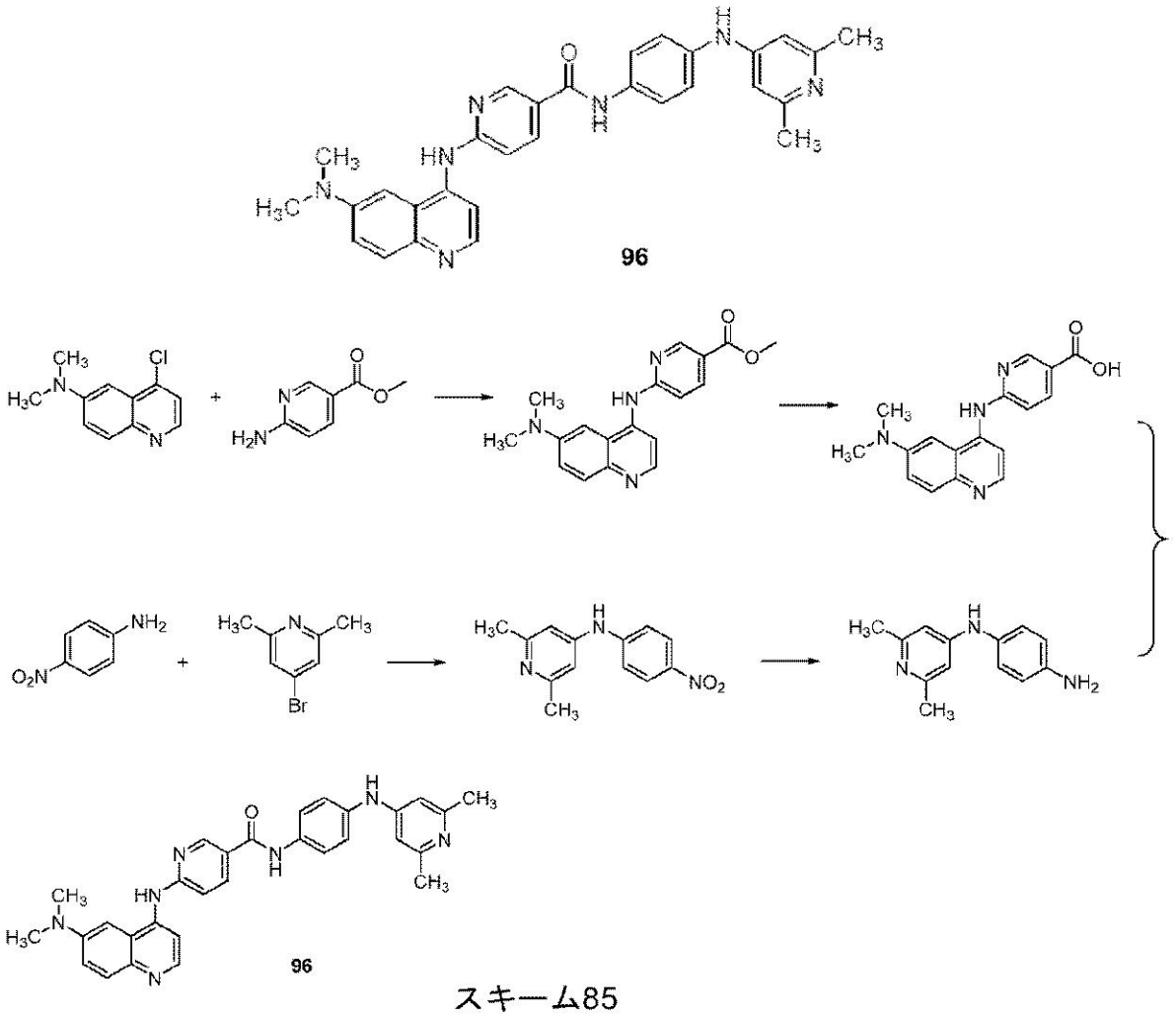
スキーム84

スキーム８４に示されている方法で化合物９５を調製した。スキーム８４に示されている通り、化合物９５(N^{6},N^{6}－ジメチル－N^{4}－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)を調製した：$C_{28}H_{25}N_{9}$；４８７.５７ｇ／モル；１０.３ｍｇ；グリーン固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４０３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５６】

実施例９６：化合物９６(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２,６－ジメチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化９４６】



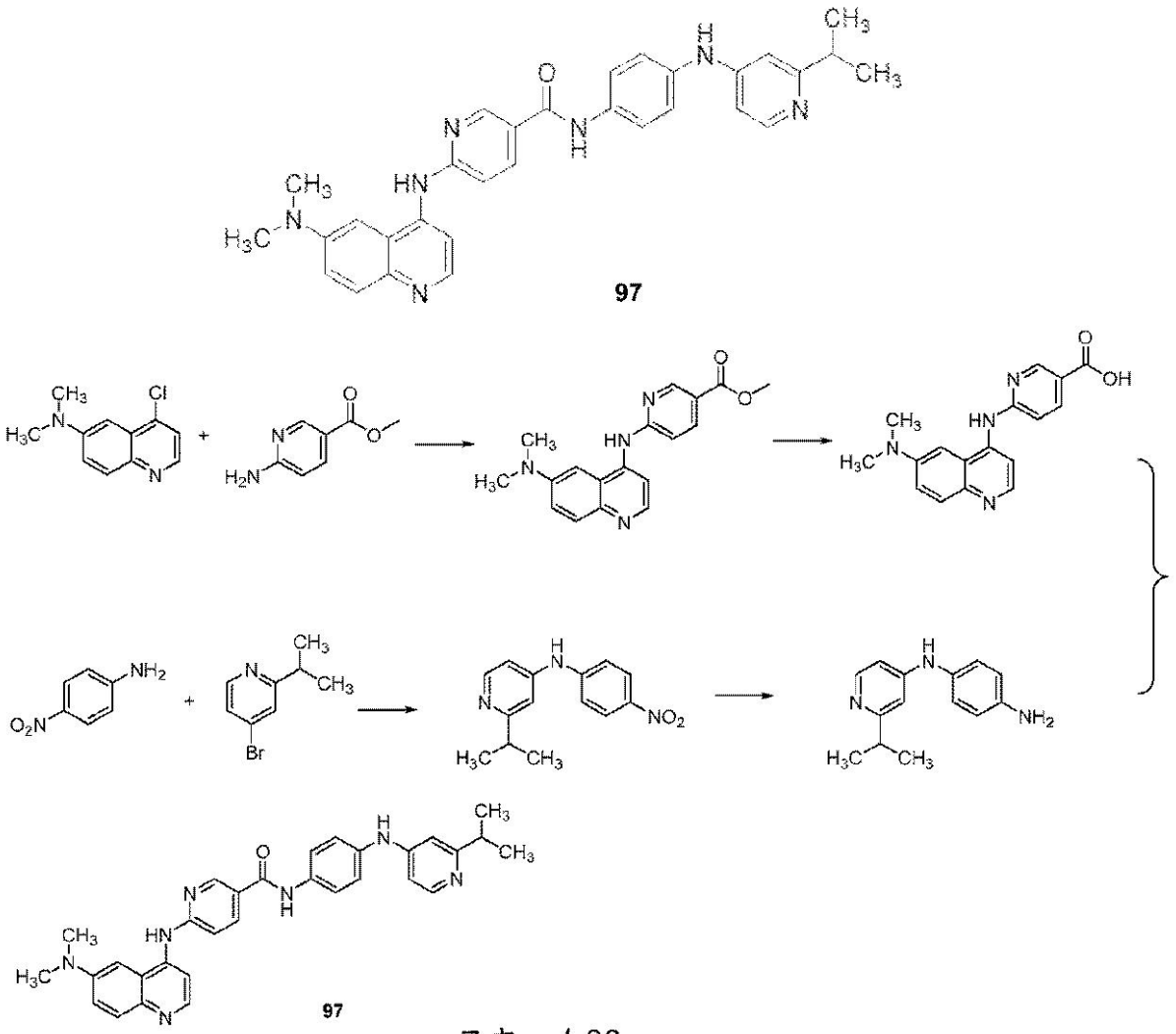
スキーム85

スキーム８５に示されている方法で化合物９６を調製した。スキーム８５に示されている通り、化合物９６(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２,６－ジメチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：Ｃ３０Ｈ２９Ｎ７Ｏ；５０３.６０ｇ／モル；１７ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５０４[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５７】

実施例９７：化合物９７(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－イソプロピルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化９４７】



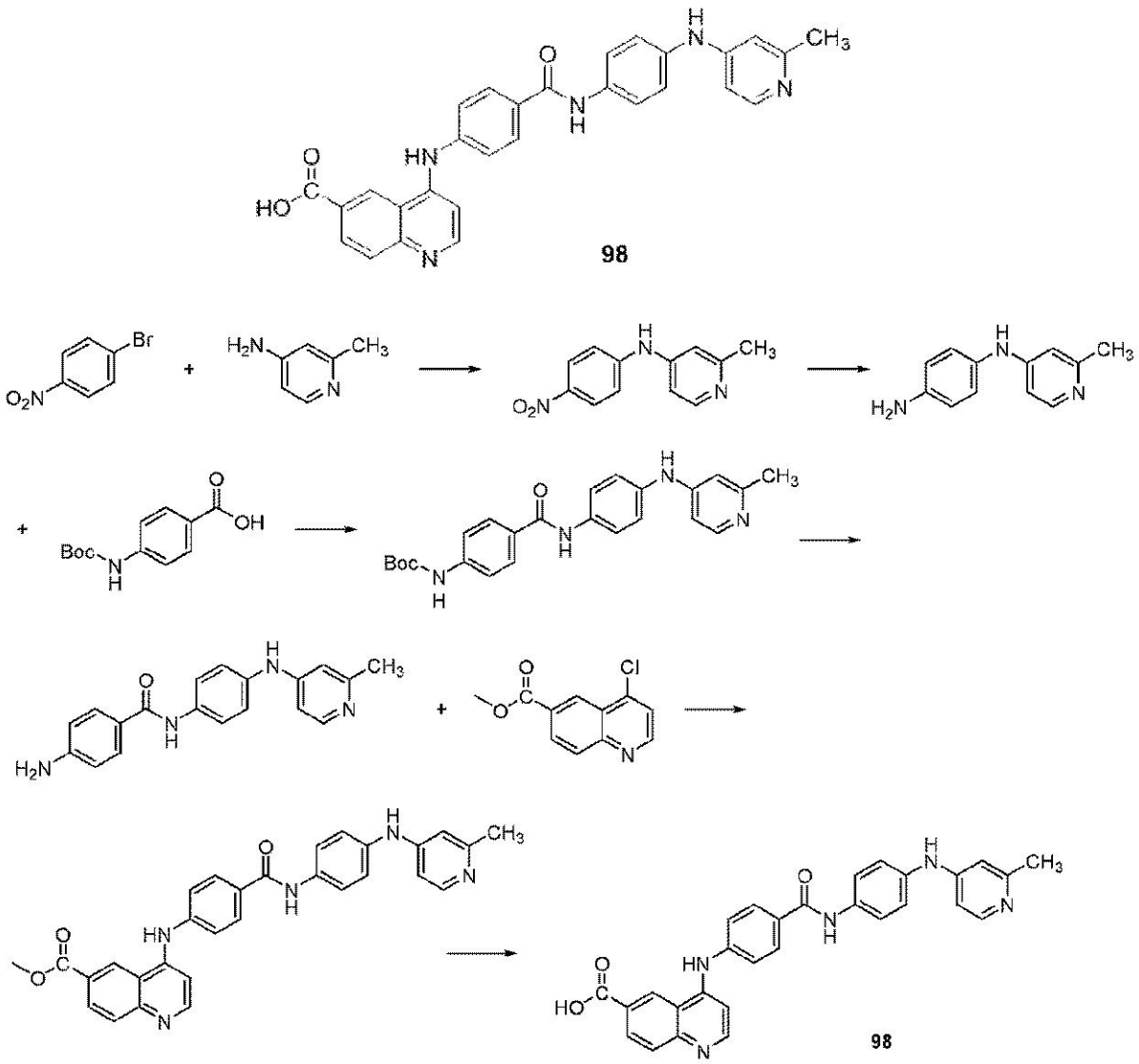
スキーム86

スキーム８６に示されている方法で化合物９７を調製した。スキーム８６に示されている通り、化合物９７(６－(６－(ジメチルアミノ)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－イソプロピルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：Ｃ３１Ｈ３１Ｎ７Ｏ；５１７.６２ｇ／モル；２０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５１８[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５８】

実施例９８：化合物９８(４－((４－((４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボン酸)

【化９４８】



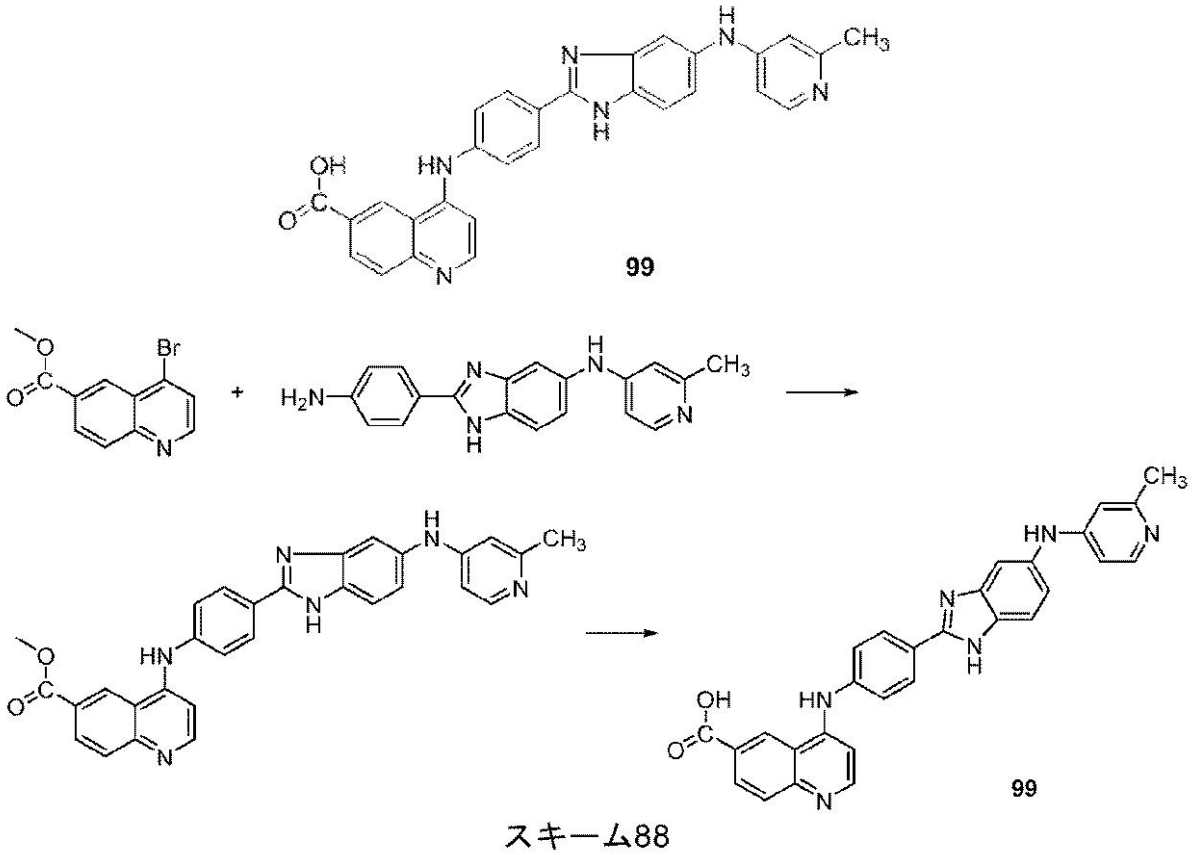
スキーム87

スキーム８７に示されている方法で化合物９８を調製した。スキーム８７に示されている通り、化合物９８(４－((４－((４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボン酸)を調製した：$C_{29}H_{23}N_5O_3$；４８９.５４ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.０７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５９】

実施例９９：化合物９９(４－((４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボン酸)

【化９４９】



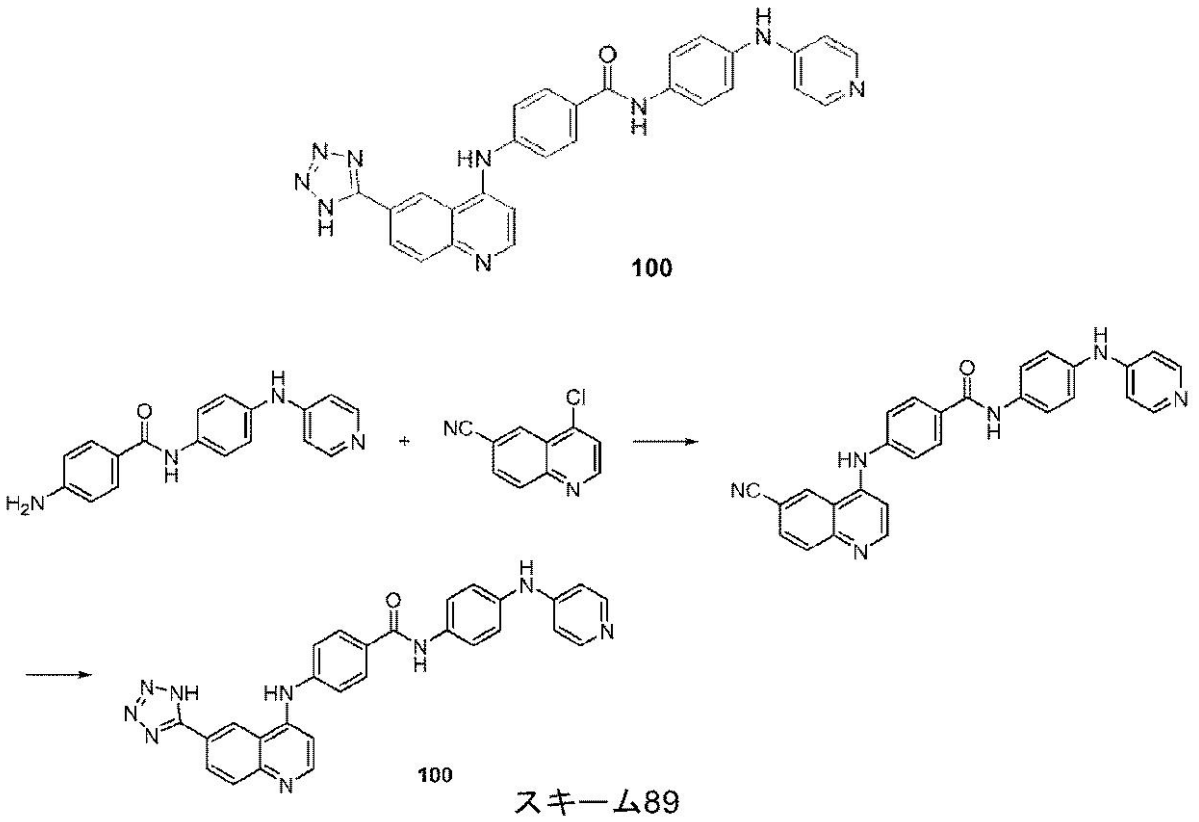
スキーム88

スキーム８８に示されている方法で化合物９９を調製した。スキーム８８に示されている通り、化合物９９(４－((４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボン酸)を調製した：$C_{29}H_{22}N_6O_2$；４８６.５４ｇ／モル；１１ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５６０】

実施例１００：化合物１００(４－((６－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９５０】



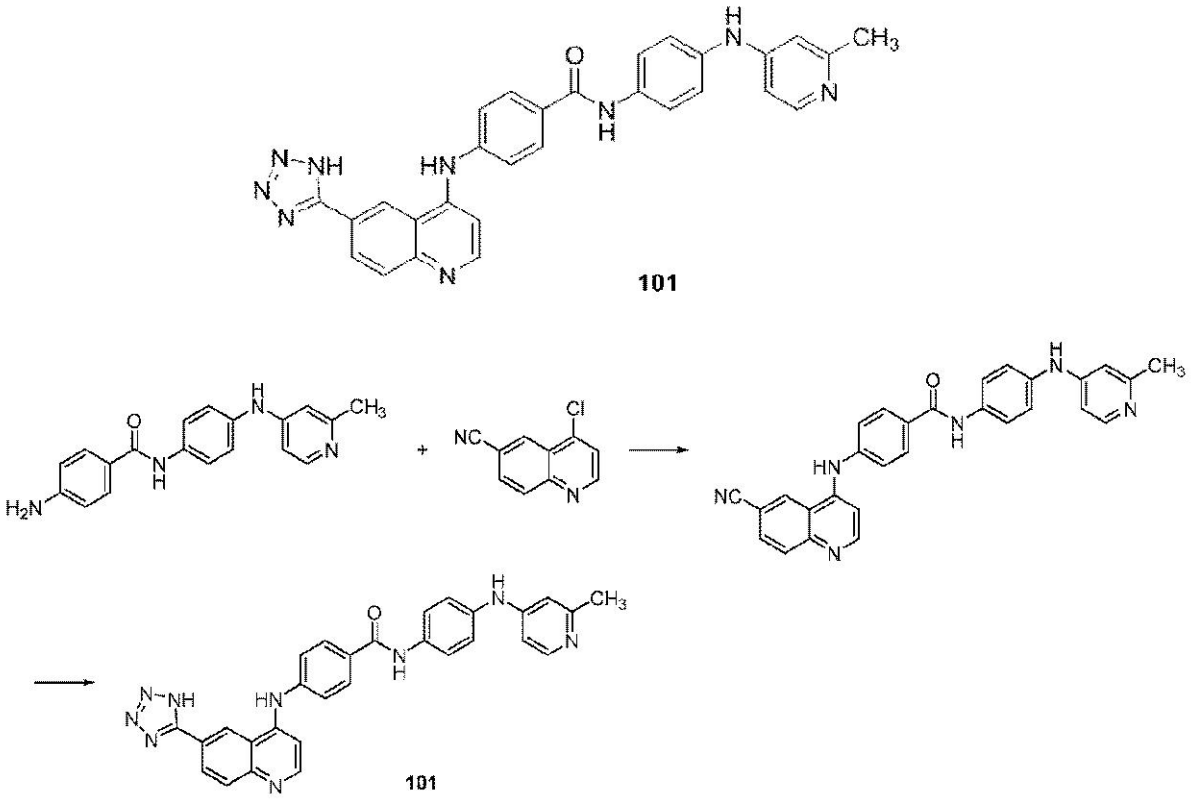
スキーム89

スキーム８９に示されている方法で化合物１００を調製した。スキーム８９に示されている通り、化合物１００(４－((６－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{28}H_{21}N_9O$；４９９.５４ｇ／モル；１６ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝５００[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ ＲＴ＝１.１４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５６１】

実施例１０１：化合物１０１(４－((６－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９５１】



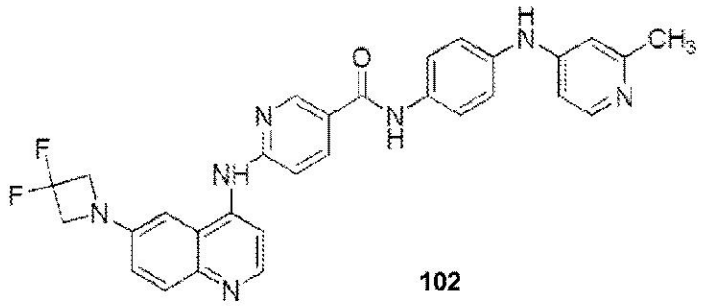
スキーム90

スキーム９０に示されている方法で化合物１０１を調製した。スキーム９０に示されている通り、化合物１０１(４－((６－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{29}H_{23}N_9O$；５１３.５７ｇ／モル；１８ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５１４[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.１１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

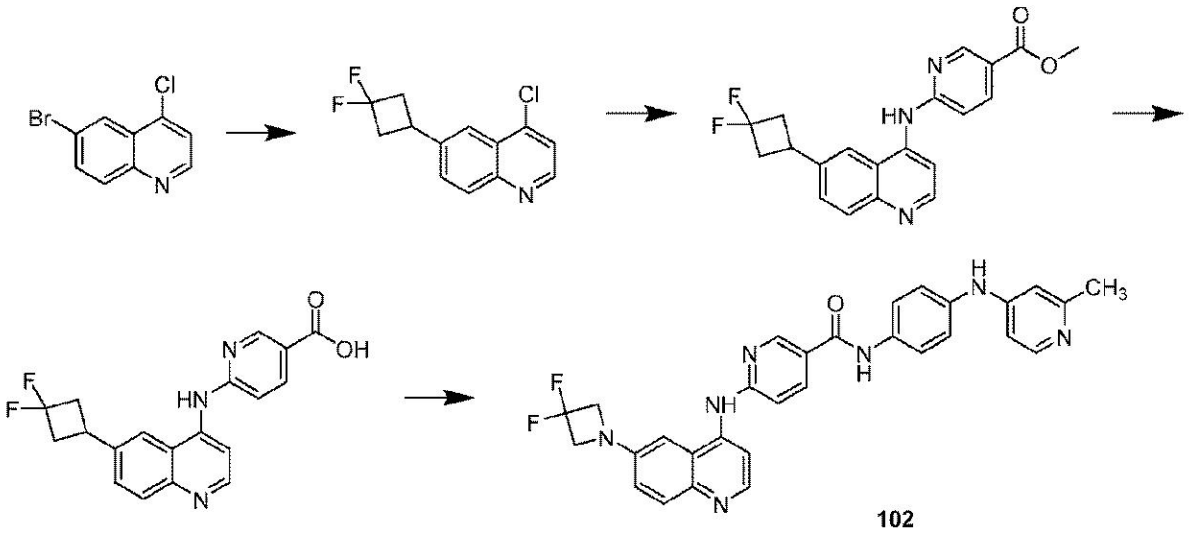
【０５６２】

実施例１０２：化合物１０２(６－(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化９５２】



102



102

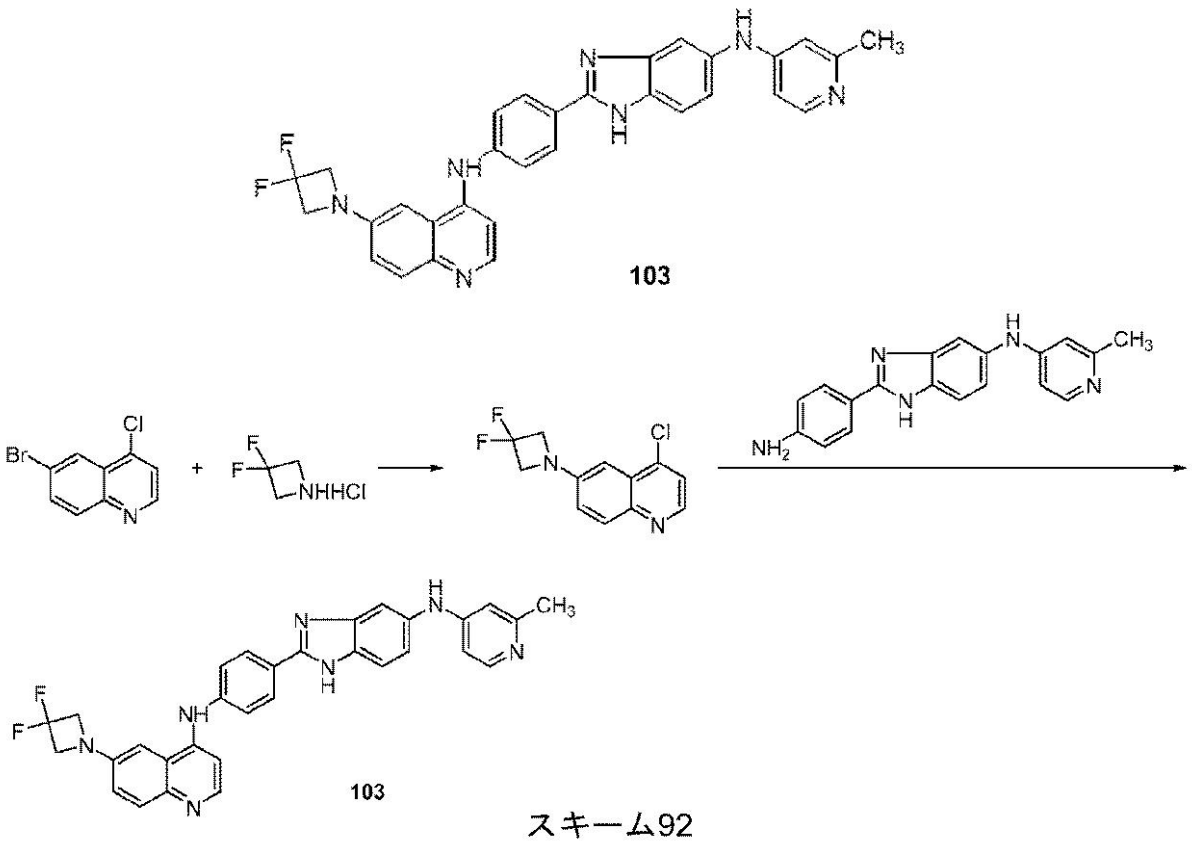
スキーム91

スキーム９１に示されている方法で化合物１０２を調製した。スキーム９１に示されている通り、化合物１０２(６－(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{30}H_{25}F_2N_7O$；５３７.５６ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５６３】

実施例１０３：化合物１０３(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化９５３】



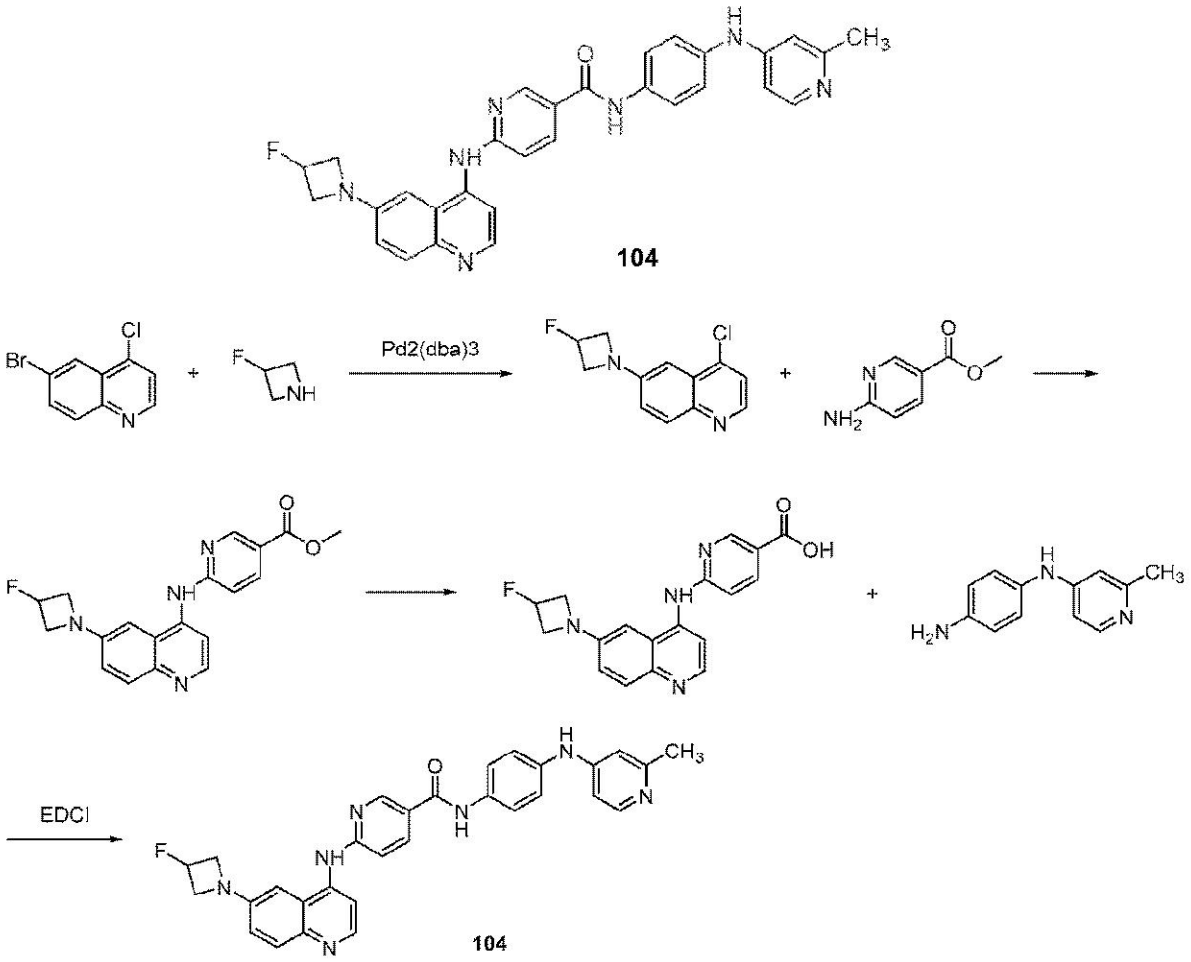
スキーム92

スキーム９２に示されている方法で化合物１０３を調製した。スキーム９２に示されている通り、化合物１０３(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を調製した：$C_{31}H_{25}F_2N_7$；５３３.５７ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３４[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５６４】

実施例１０４：化合物１０４(６－((６－(３－フルオロアゼチジン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化９５４】



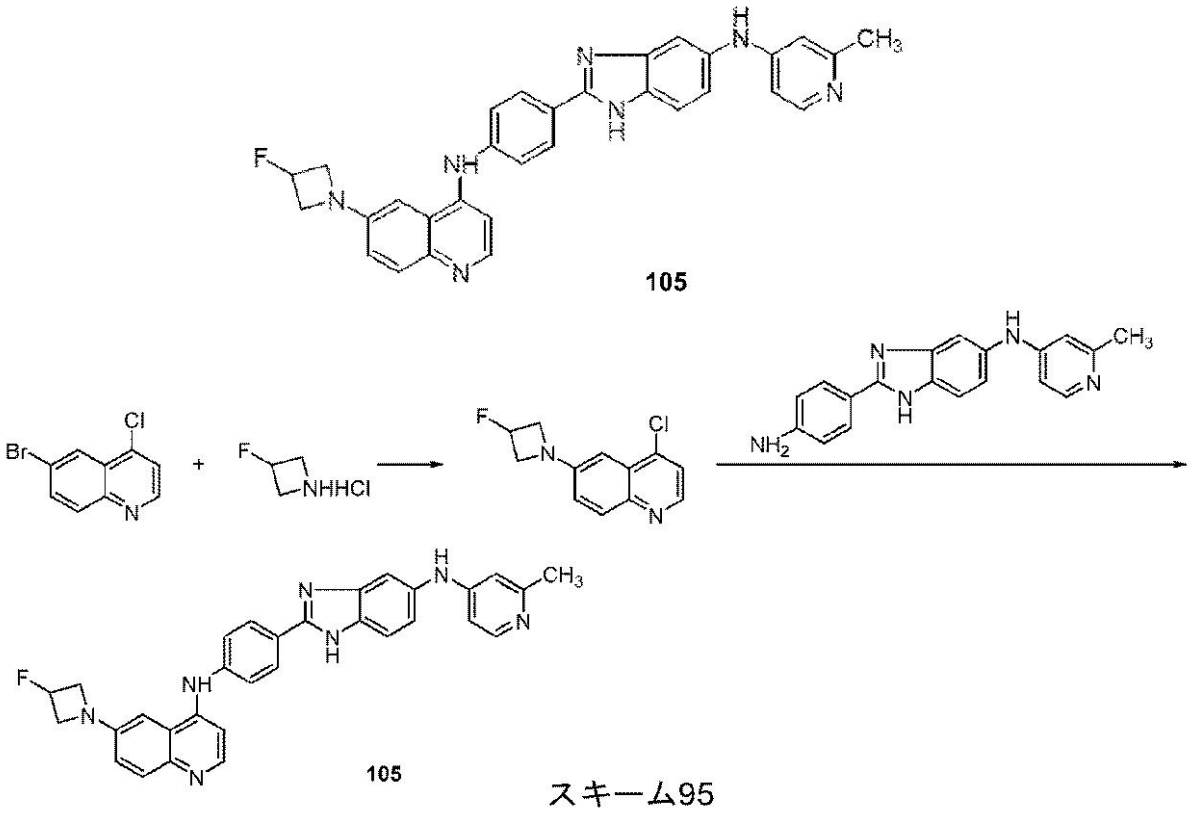
スキーム94

スキーム９４に示されている方法で化合物１０４を調製した。スキーム９４に示されている通り、化合物１０４(６－((６－(３－フルオロアゼチジン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{30}H_{26}FN_7O$；５１９.５８ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５６５】

実施例１０５：化合物１０５(６－(３－フルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化９５５】



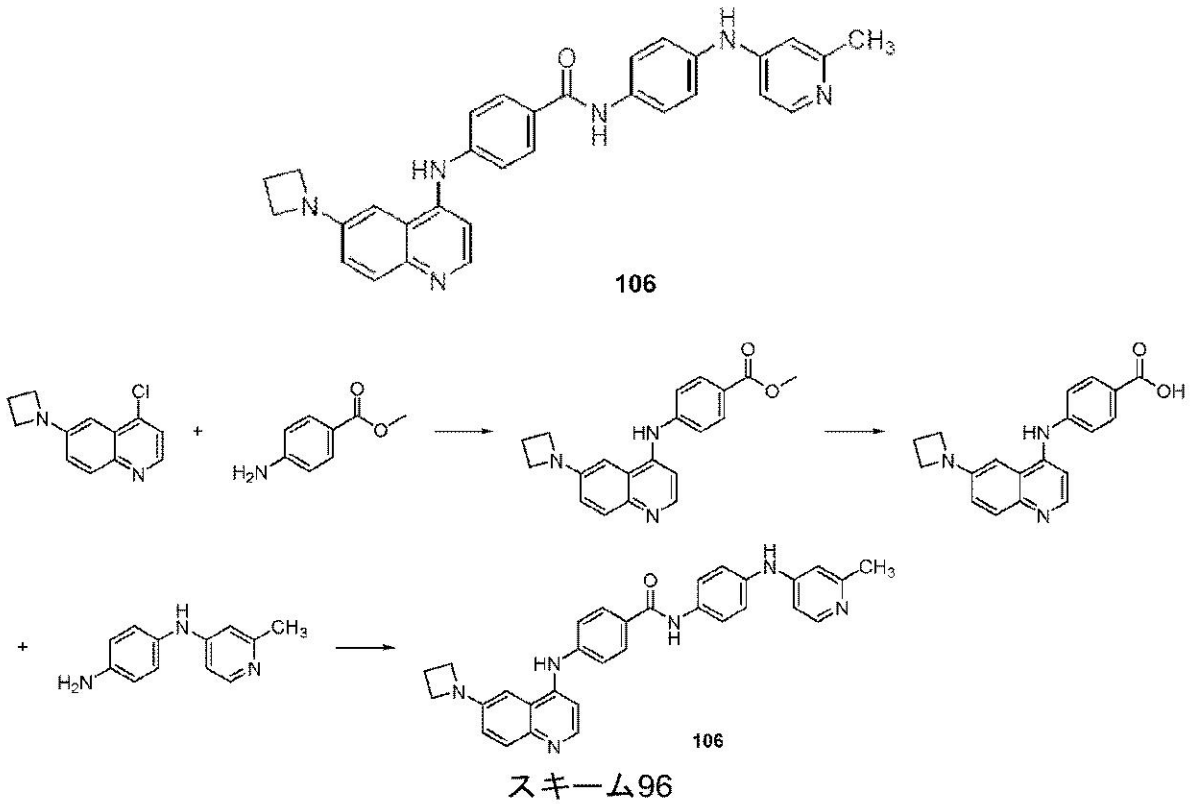
スキーム95

スキーム９５に示されている方法で化合物１０５を調製した。スキーム９５に示されている通り、化合物１０５(６－(３－フルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を調製した：$C_{31}H_{26}FN_7$；５１５.５８ｇ／モル；１８ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５１６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５６６】

実施例１０６：化合物１０６(４－((６－(アゼチジン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９５６】



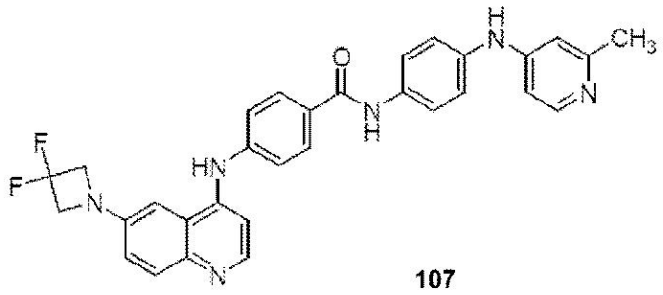
スキーム96

スキーム９６に示されている方法で化合物１０６を調製した。スキーム９６に示されている通り、化合物１０６(４－((６－(アゼチジン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{31}H_{28}FN_6O$；５００.６１ｇ／モル；２０ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５０１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

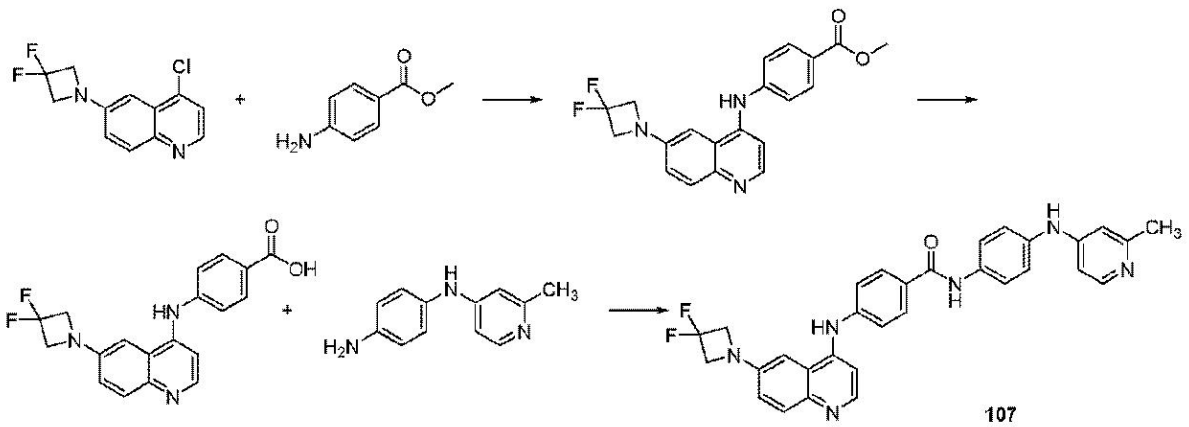
【０５６７】

実施例１０７：化合物１０７(４－((６－(３,３－ジルフオロアゼチジン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９５７】



107



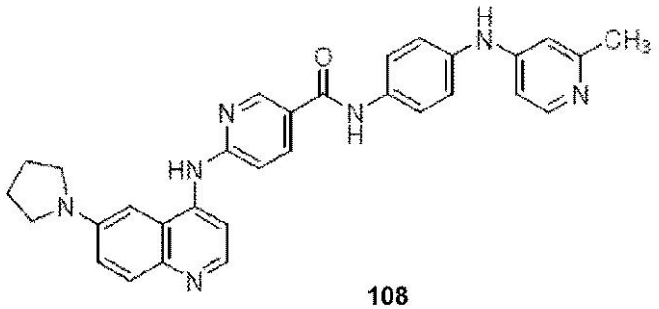
スキーム97

スキーム９７に示されている方法で化合物１０７を調製した。スキーム９７に示されている通り、化合物１０７(４－((６－(３,３－ジルフオロアゼチジン－１－イル)キノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)を調製した：$C_{31}H_{26}F_2N_6O$；５３６.５９ｇ／モル；１５ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３７[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

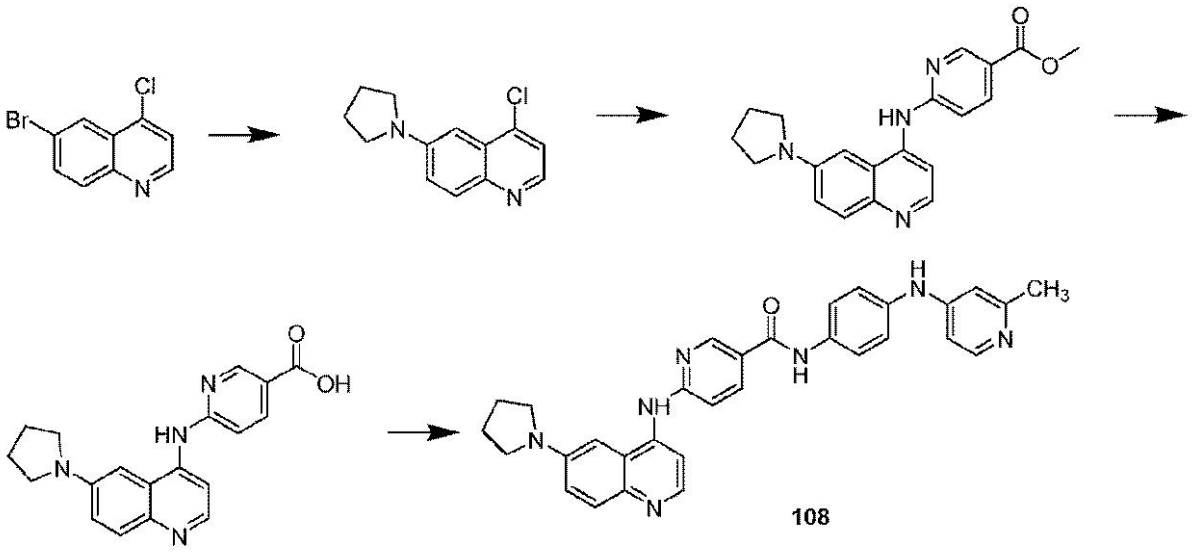
【０５６８】

実施例１０８：化合物１０８(Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－６－(６－(ピロリジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)ニコチンアミド)

【化９５８】



108



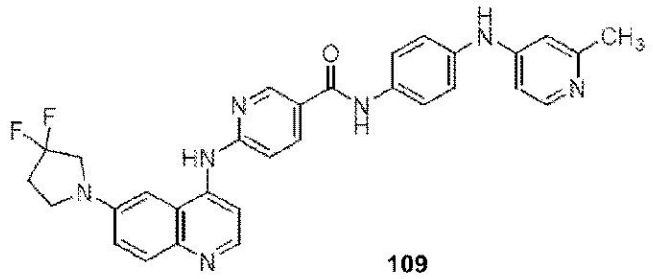
スキーム98

スキーム９８に示されている方法で化合物１０８を調製した。スキーム９８に示されている通り、化合物１０８(Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－６－(６－(ピロリジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)ニコチンアミド)を調製した：$C_{31}H_{29}N_7O$；５１５.６１ｇ／モル；１０ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５１６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

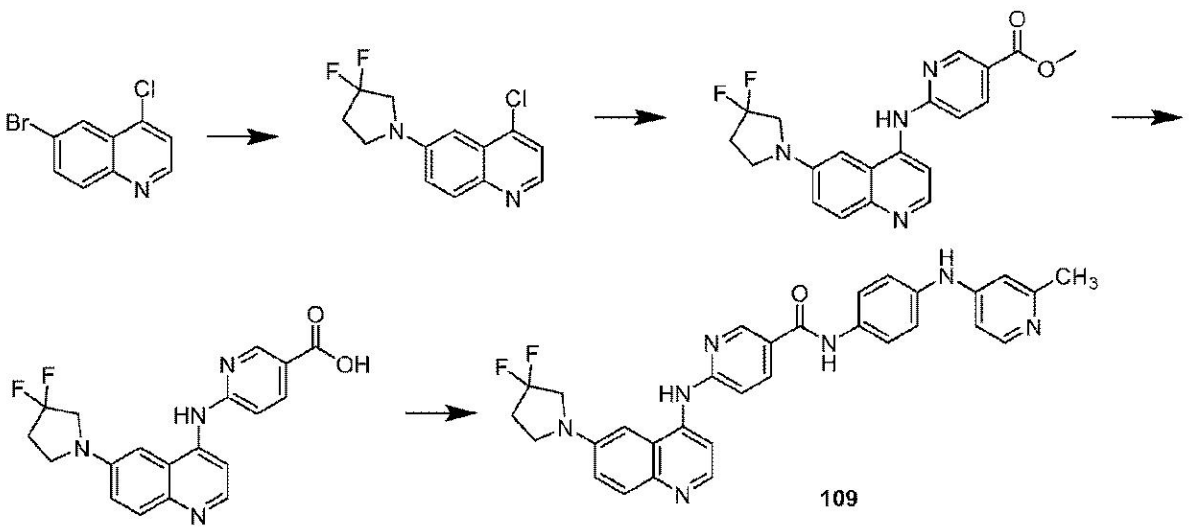
【０５６９】

実施例１０９：化合物１０９(６－(６－(３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)

【化９５９】



109



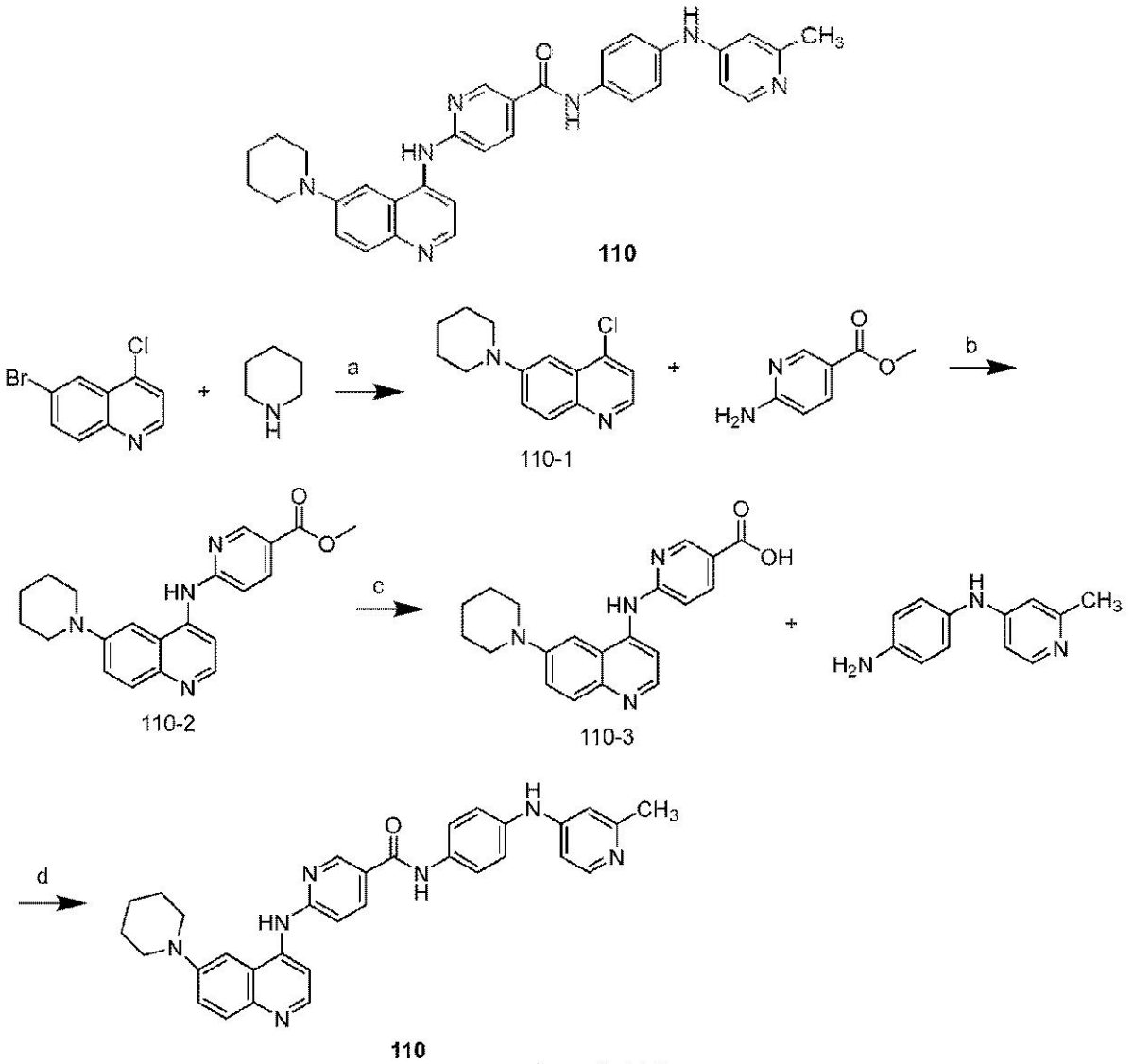
スキーム99

スキーム９９に示されている方法で化合物１０９を調製した。スキーム９９に示されている通り、化合物１０９(６－(６－(３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を調製した：$C_{31}H_{27}F_2N_7O$；５５１.５９ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５５２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５７０】

実施例１１０：化合物１１０(Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－６－(６－(ピペリジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)ニコチンアミド)

【化９６０】



スキーム100

工程ａ：６－ブロモ－４－クロロキノリン(３６２ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)およびピペリジン(１２７ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(７１６ｍｇ、２.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(３０ｍｇ)およびキサントホス(３０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１１０－１を得た(２５０ｍｇ、６７.８％)。

【０５７１】

工程ｂ：化合物１１０－１(２５０ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)および６－アミノニコチン酸メチル(１５４ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(４８７ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(２０ｍｇ)およびキサントホス(２０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１１０－２を得た(２００ｍｇ、５５.２％)。

【０５７２】

工程ｃ：化合物１１０－２(２００ｍｇ、０.５５ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(３ｍＬ)中撹拌溶液に、ＮａＯＨ(１ｍＬ、２Ｎ)を加えた。生成した混合物を室温で２時間撹拌した。反

応物を濃縮し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨを４に調整し、濾過して、化合物１１０－３を得た(１６７ｍｇ、８７％)。

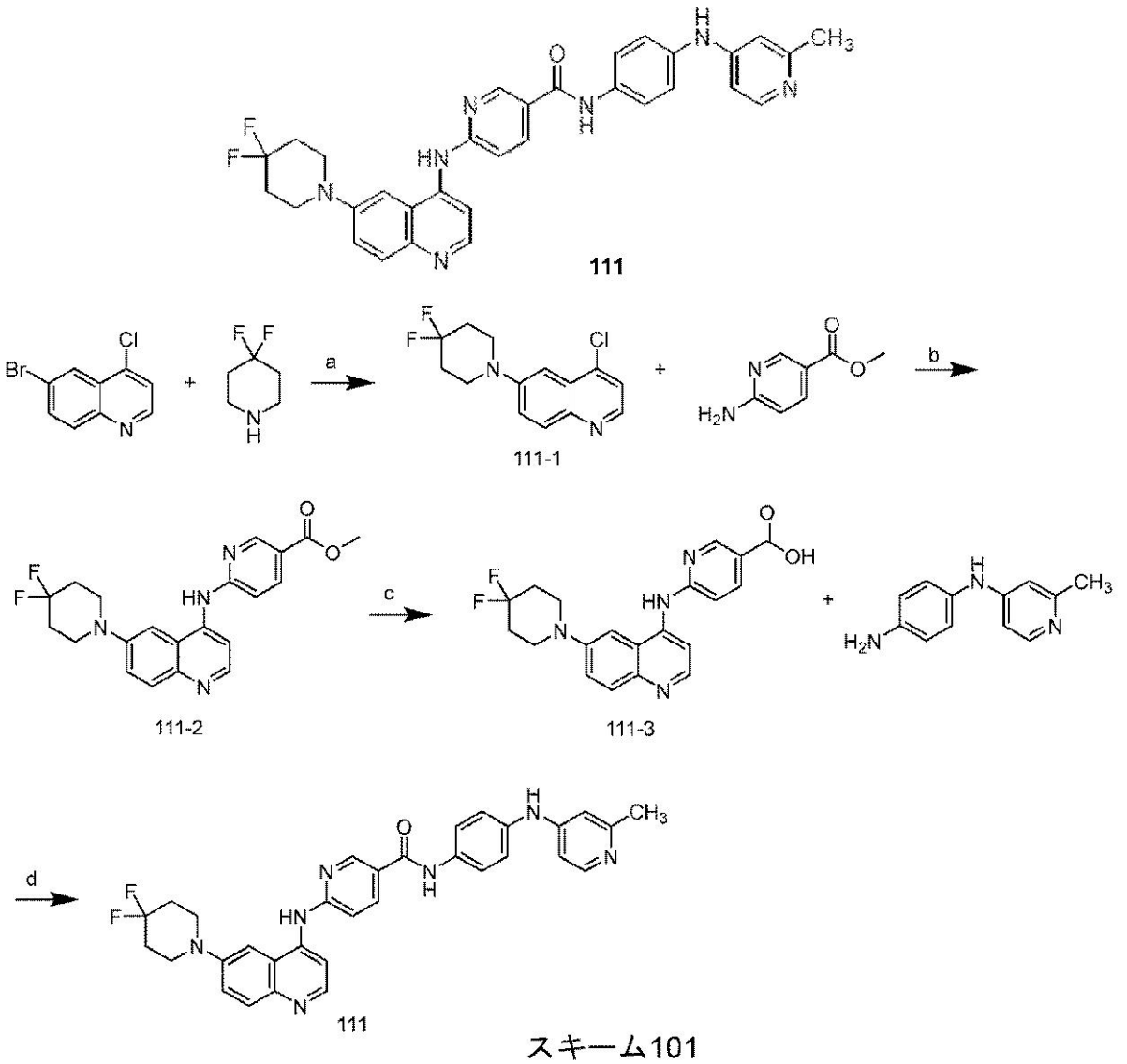
【０５７３】

工程ｄ：化合物１１０－３(１６４ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)およびＮ１－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,４－ジアミン(９４ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)中撹拌溶液に、ＥＤＣＩ(１３５ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)およびＤＭＡＰ(８５ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で８時間撹拌した。反応物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１１０(Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－６－(６－(ピペリジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)ニコチンアミド)を薄黄色の固体として得た(１８ｍｇ、７.２％)：$C_{32}H_{31}N_7O$；５２９.６３ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５７４】

実施例１１１：化合物１１１(６－(６－(４,４－ジフルオロピペリジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド

【化９６１】



スキーム101

工程ａ：６－ブロモ－４－クロロキノリン(３６２ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)およびピペリジン(１８１ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(

７１６ｍｇ、２.２ｍｍｏｌ)、Ｐｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$(３０ｍｇ)およびキサントホス(３０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１１１－１を得た(２７５ｍｇ、６５％)。

【０５７５】

工程ｂ：化合物１１１－１(２７５ｍｇ、０.９７ｍｍｏｌ)および６－アミノニコチン酸メチル(１５４ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)中溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$(４８７ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)、Ｐｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$(２０ｍｇ)およびキサントホス(２０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１１１－２を得た(２１６ｍｇ、５６％)。

【０５７６】

工程ｃ：化合物１１１－２(２１６ｍｇ、０.５４ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(３ｍＬ)中撹拌溶液に、ＮａＯＨ(１ｍＬ、２Ｎ)を加えた。生成した混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を濃縮し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨを４に調整し、濾過して、化合物１１１－３を得た(１９０ｍｇ、９２％)。

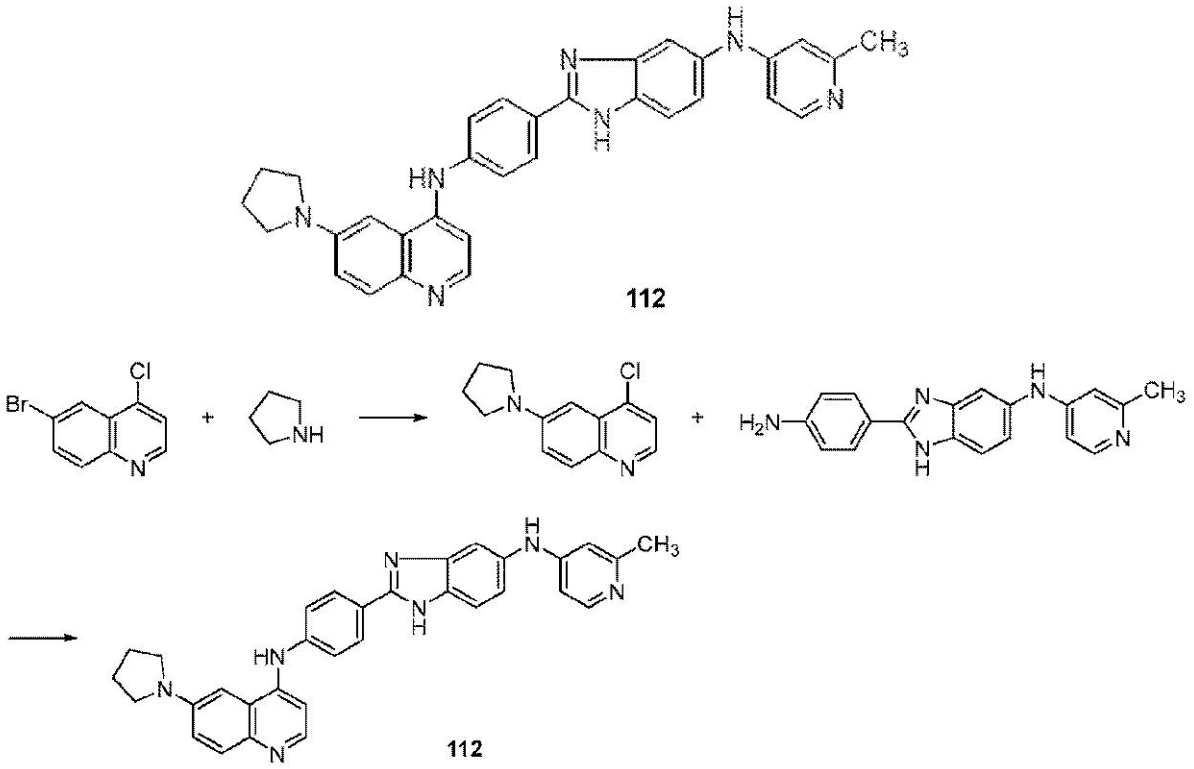
【０５７７】

工程ｄ：化合物１１１－３(１８０ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)およびＮ１－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,４－ジアミン(９４ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)中撹拌溶液に、ＥＤＣＩ(１３５ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)およびＤＭＡＰ(８５ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で８時間撹拌した。反応物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１１１(６－(６－(４,４－ジフルオロピペリジン－１－イル)キノリン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ニコチンアミド)を薄黄色の固体として得た(２０ｍｇ、７.５％)：Ｃ$_{32}$Ｈ$_{29}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ；５６５.６２ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５６６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５７８】

実施例１１２：化合物１１２(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－(ピロリジン－１－イル)キノリン－４－アミン)

【化９６２】



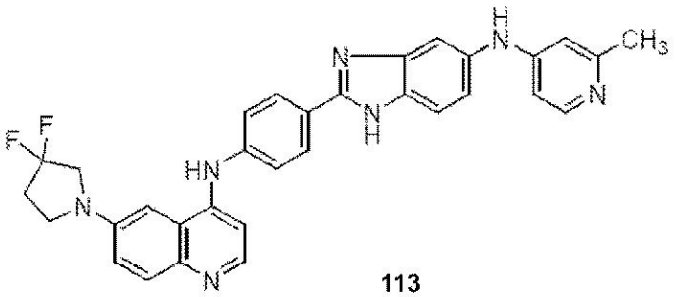
スキーム102

スキーム１０２に示されている方法で化合物１１２を調製した。スキーム１０２に示されている通り、化合物１１２(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－(ピロリジン－１－イル)キノリン－４－アミン)を調製した：$C_{32}H_{29}N_7$；５１１.６３ｇ／モル；１１ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５１２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

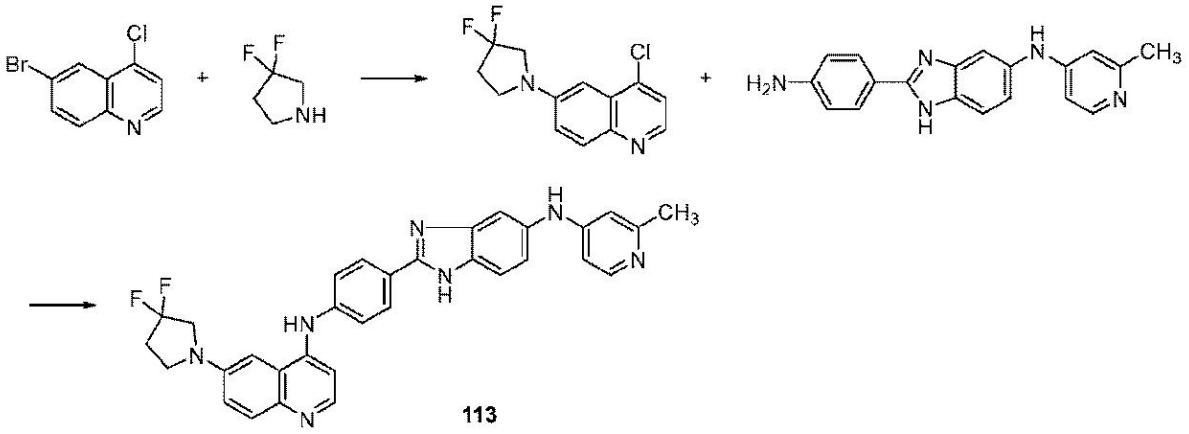
【０５７９】

実施例１１３：化合物１１３(６－(３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化９６３】



113



113

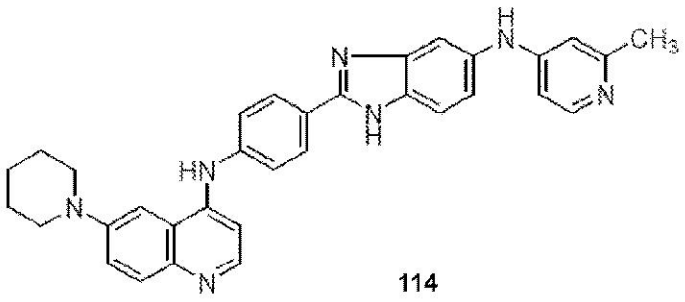
スキーム103

スキーム１０３に示されている方法で化合物１１３を調製した。スキーム１０３に示されている通り、化合物１１３(６－(３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を調製した：$C_{32}H_{27}F_2N_7$；５４７.６１ｇ／モル；１０ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４８$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

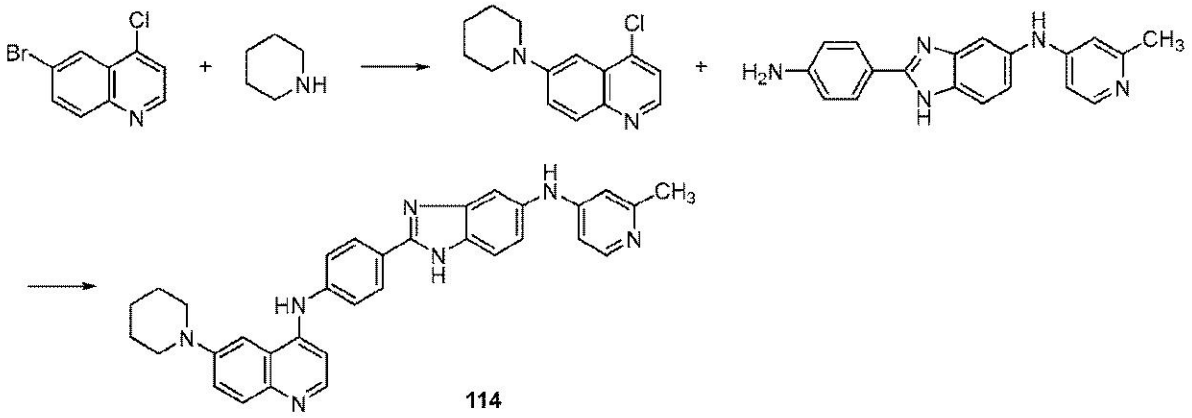
【０５８０】

実施例１１４：化合物１１４(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－(ピペリジン－１－イル)キノリン－４－アミン)

【化９６４】



114



114

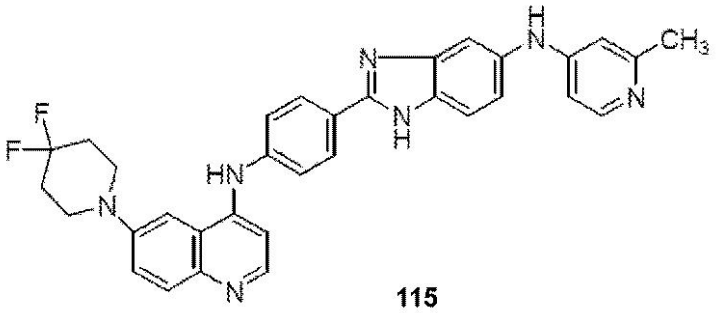
スキーム104

スキーム１０４に示されている方法で化合物１１４を調製した。スキーム１０４に示されている通り、化合物１１４(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－(ピペリジン－１－イル)キノリン－４－アミン)を調製した：Ｃ３３Ｈ３１Ｎ７；５２５.６６ｇ／モル；１０ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２６[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５８１】

実施例１１５：化合物１１５(６－(４,４－ジフルオロピペリジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化９６５】



115

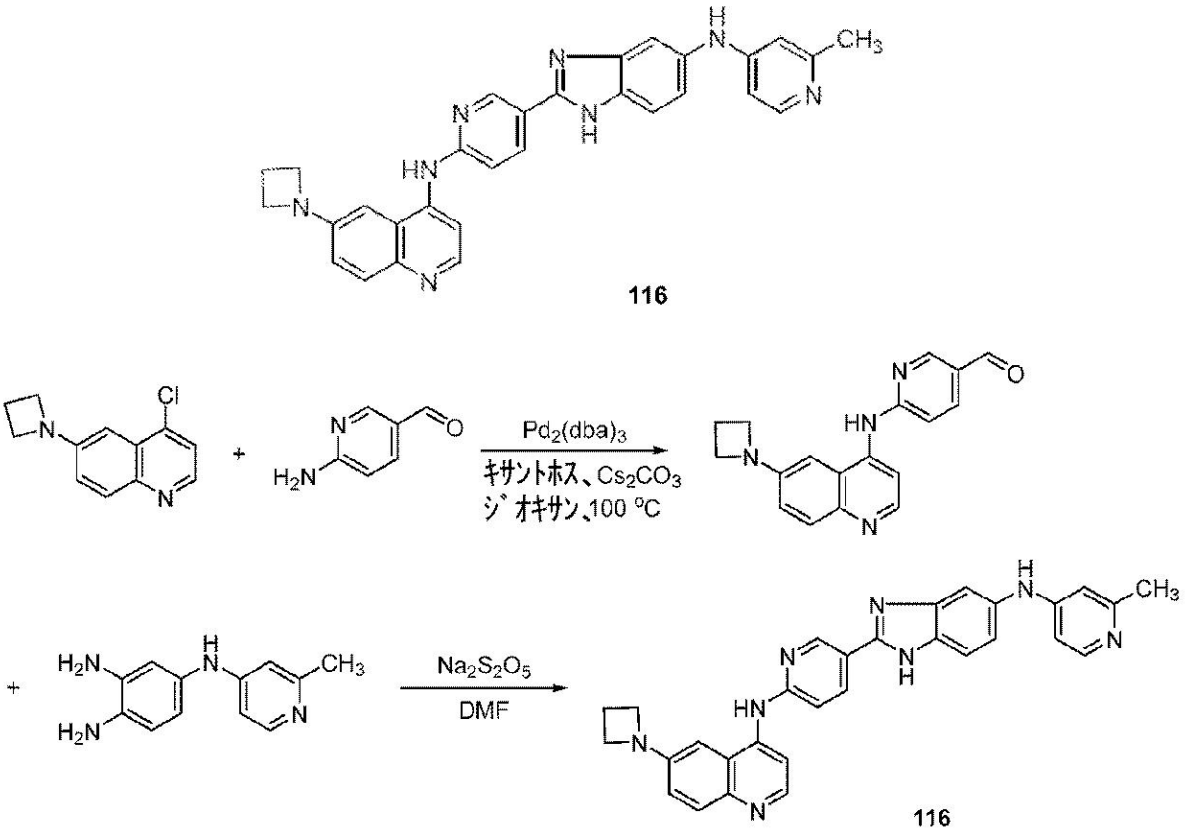
当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物１１５を調製した。スキーム１０５に示されている通り、化合物１１５(６－(４,４－ジフルオロピペリジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を調製した：Ｃ３３Ｈ３１Ｆ２Ｎ７；５６１.６４ｇ／モル；１３ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５６２[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６５分、＞９５.０

０％(２１４ｎｍ)。

【０５８２】

実施例１１６：化合物１１６(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)

【化９６６】



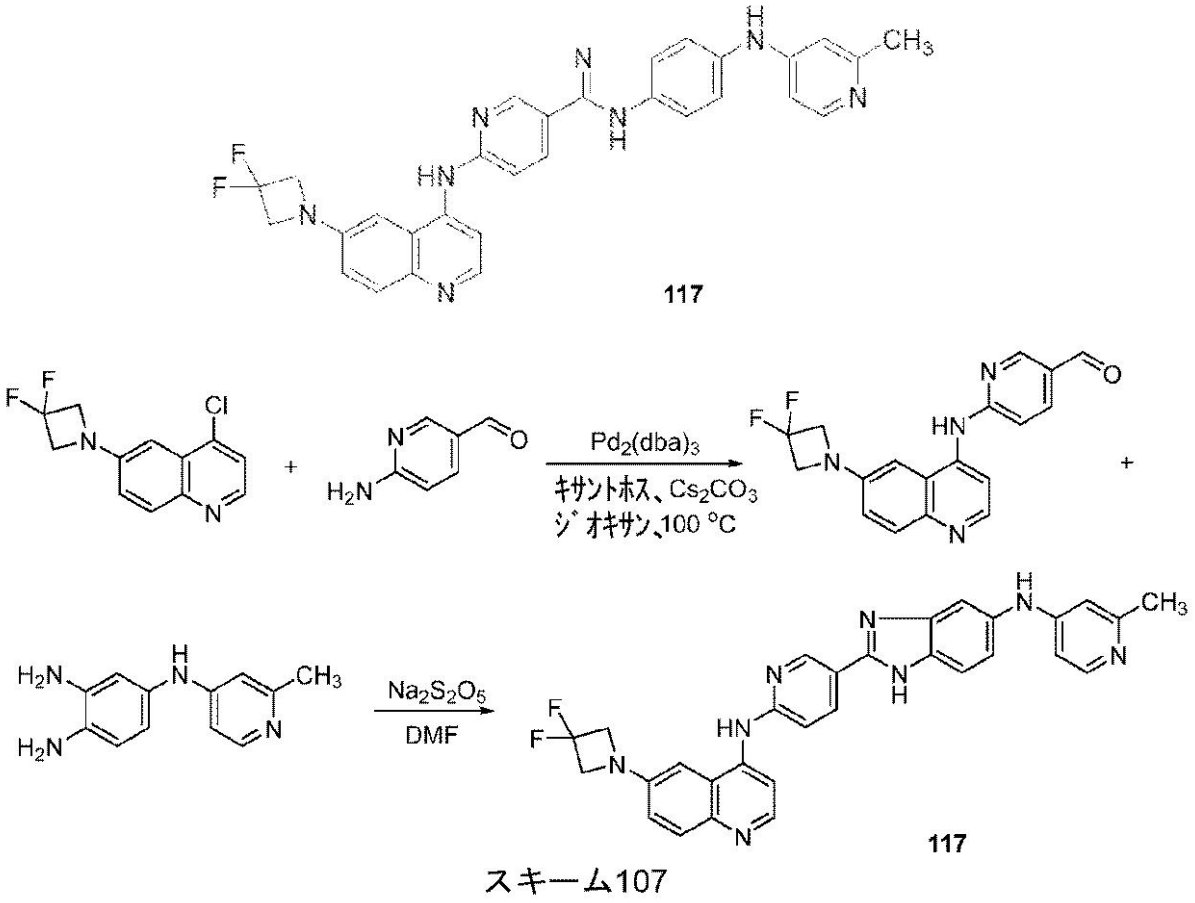
スキーム106

スキーム１０６に示されている方法で化合物１１６を調製した。スキーム１０６に示されている通り、化合物１１６(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)を調製した：$C_{30}H_{26}N_8$；４９８.５８ｇ／モル；１３ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９９[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.９１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５８３】

実施例１１７：化合物１１７(６－(３,３－ジルフオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)

【化９６７】



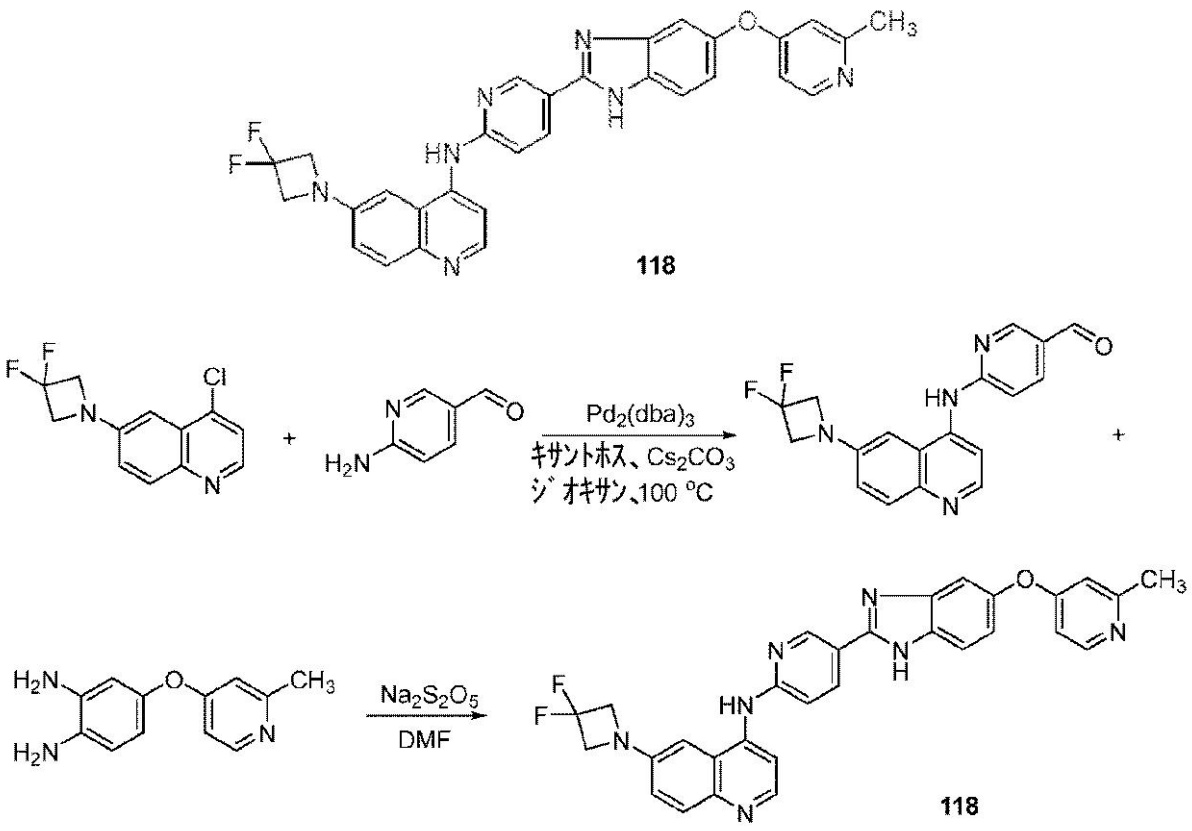
スキーム107

スキーム１０７に示されている方法で化合物１１７を調製した。スキーム１０７に示されている通り、化合物１１７(６－(３,３－ジルフオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)を調製した：$C_{30}H_{24}F_2N_8$；５３４.５６ｇ／モル；２８ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５８４】

実施例１１８：化合物１１８(６－(３,３－ジルフオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルオキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)

【化９６８】



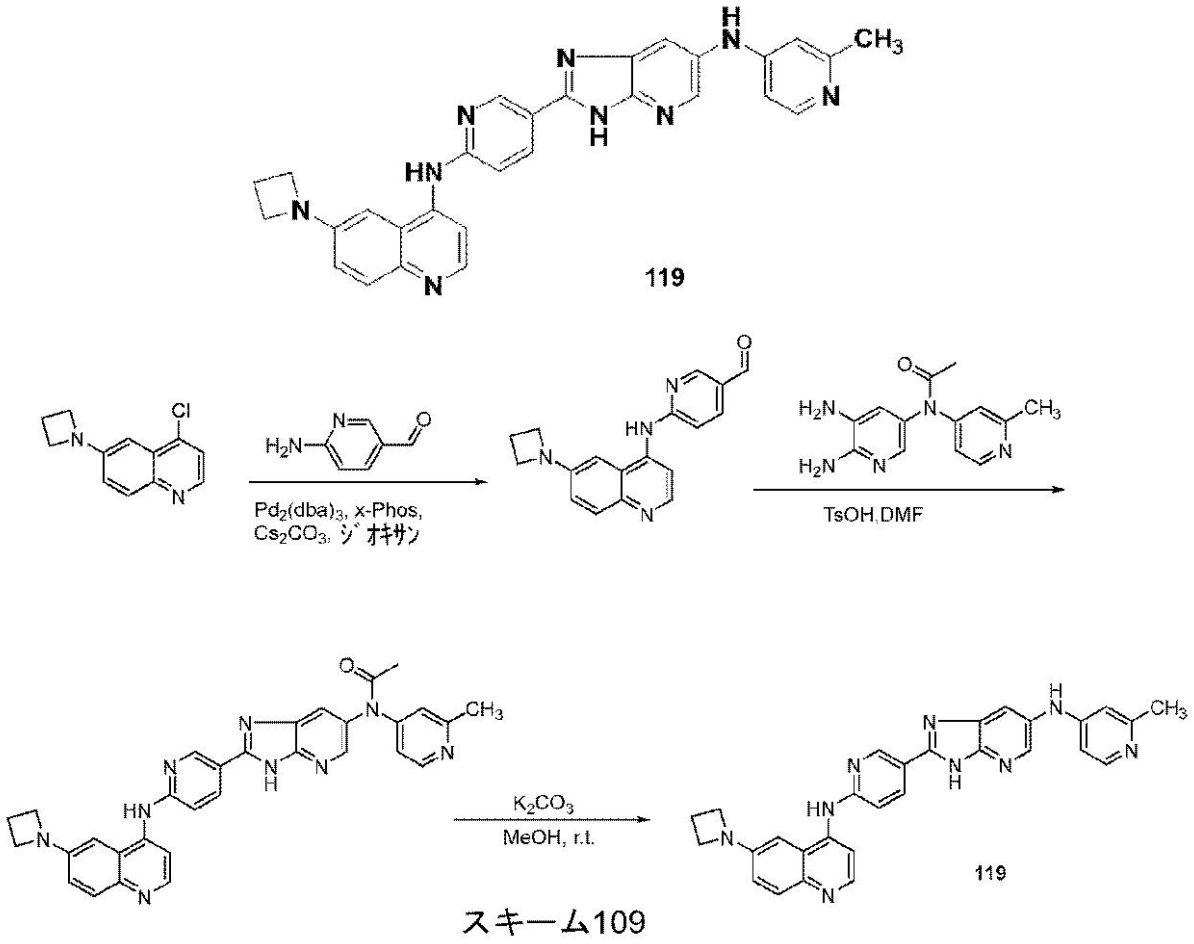
スキーム108

スキーム１０８に示されている方法で化合物１１８を調製した。スキーム１０８に示されている通り、化合物１１８(６－(３,３－ジルフオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルオキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)を調製した：Ｃ３０Ｈ２３Ｆ２Ｎ７Ｏ；５３５.５５ｇ／モル；２２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３６[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５８５】

実施例１１９：化合物１１９(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)

【化９６９】



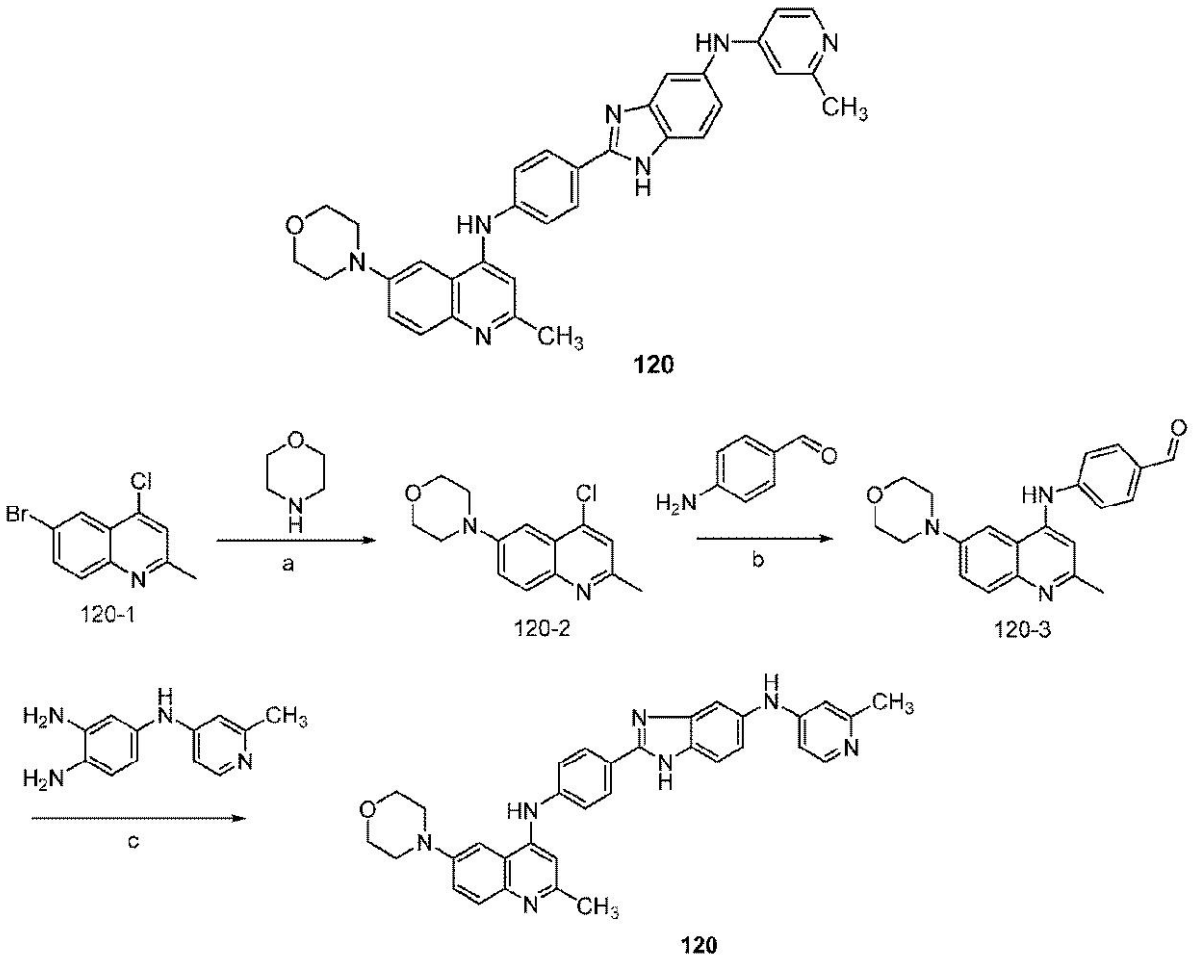
スキーム109

スキーム１０９に示されている方法で化合物１１９を調製した。スキーム１０９に示されている通り、化合物１１９(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)を調製した：$C_{29}H_{25}N_9$；４９９.５８２ｇ／モル；１１ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５００.１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.１１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５８６】

実施例１２０：化合物１２０(２－メチル－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化９７０】



スキーム110

工程ａ：化合物１２０－１(７６５ｍｇ、３ｍｍｏｌ)およびモルホリン(２６１ｍｇ、３ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(８ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(１.３ｇ、４.５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(８０ｍｇ)およびキサントホス(８０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１２０－２を得た(５１８ｍｇ、６６％)。

【０５８７】

工程ｂ：化合物１２０－２(２５９ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)および４－アミノベンズアルデヒド(１２０ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(４８７ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(２０ｍｇ)およびキサントホス(２０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１２０－３を得た(１９０ｍｇ、５５.５％)。

【０５８８】

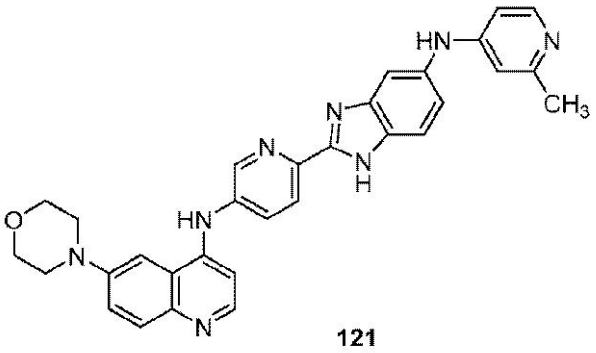
工程ｃ：化合物１２０－３(１５０ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中撹拌溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(９２ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)を加えた。生成した混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２０(２－メチル－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(２０ｍｇ、８.５％)：$C_{33}H_{31}N_7O$；

５４１.６５ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５５２[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

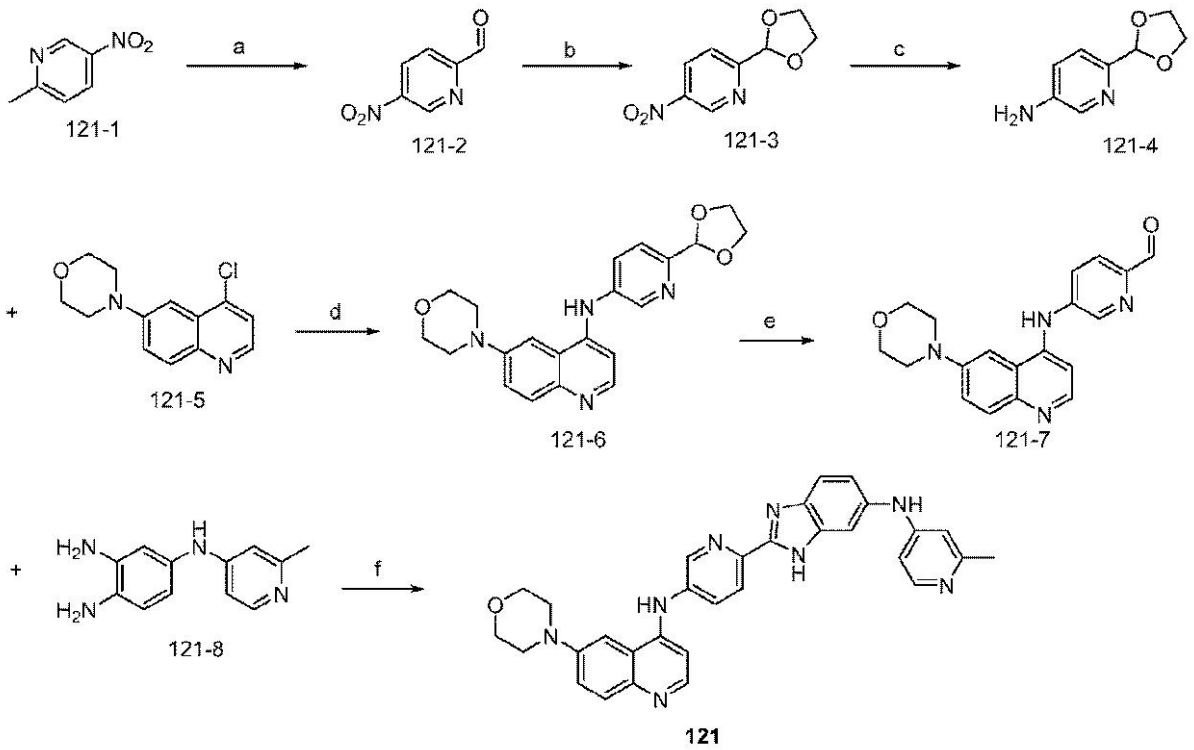
【０５８９】

実施例１２１：化合物１２１(Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化９７１】



121



スキーム111

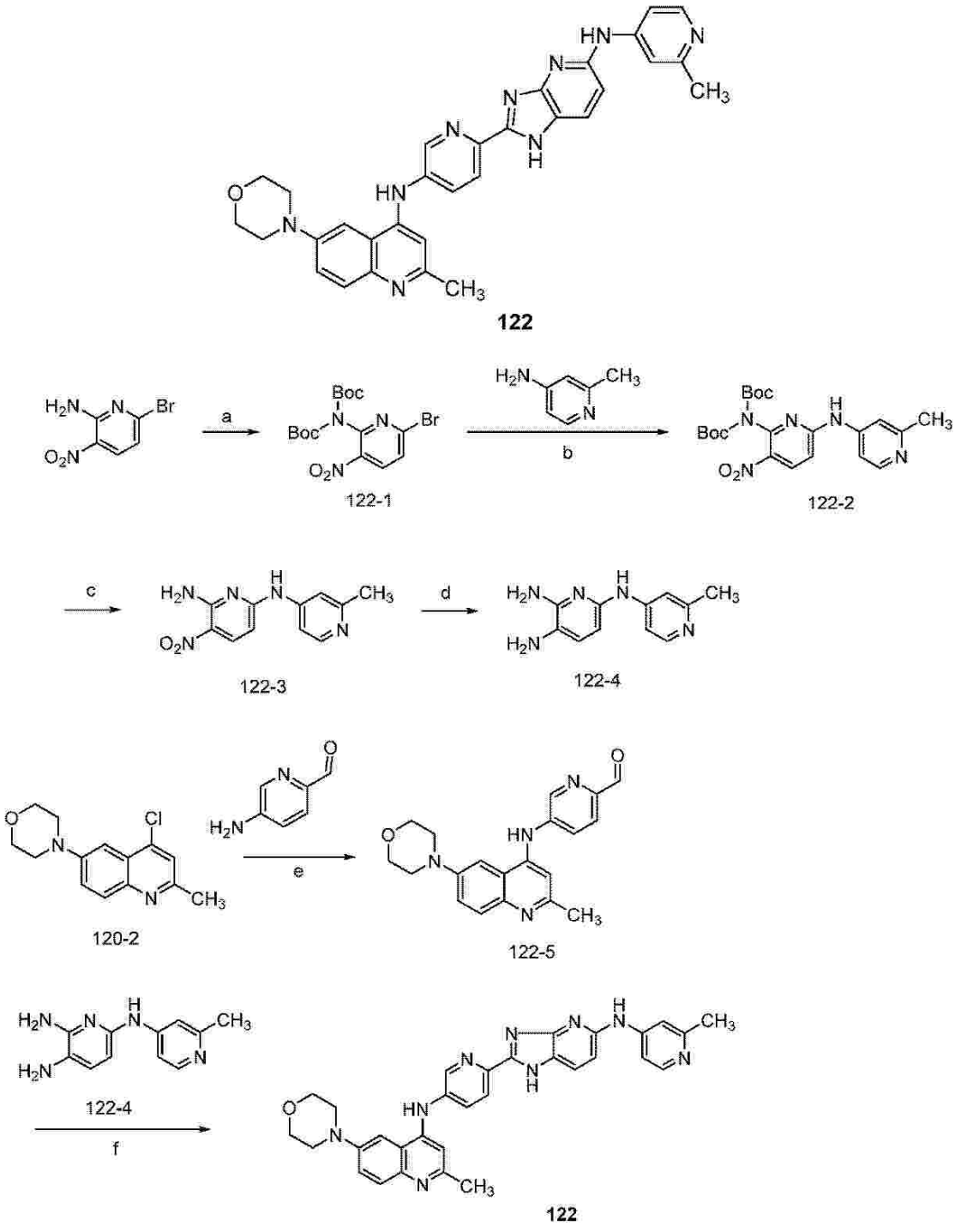
工程ａ：化合物１２１－１(１.４ｇ、１０.０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(３０ｍＬ)中混合物に、SeO_2(１.１ｇ、１０.０ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、化合物１２１－２を黄色の固体として得た(１.２ｇ、８０％)。

【０５９０】

工程ｂ：化合物１２１－２(１.２ｇ、８.０ｍｍｏｌ)のトルエン(２０ｍＬ)中混合物に、エタン－１,２－ジオール(１.０ｇ、１６.０ｍｍｏｌ)およびＴｏｓＯＨ(１３８ｍｇ、０.８ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、化合物１２１－３を黄色の固体として得た(１.４ｇ、９０％)。

【０５９１】
工程ｃ：化合物１２１－３(１.４ｇ、７.１ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(２０ｍＬ)中混合物に、Ｐｄ／Ｃ(１４０ｍｇ)を加え、混合物をH_2下、室温で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、化合物１２１－４を得た(１.２ｇ、１００％)。これを、次のステップでさらなる精製なしに使用した。
【０５９２】
工程ｄ：化合物１２１－５(５０ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１ｍＬ)中混合物に、化合物１２１－４(３３ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９.１ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)、キサントホス(６ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１３０ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物１２１－６を黄色の固体として得た(５３ｍｇ、７０％)。
【０５９３】
工程ｅ：化合物１２１－６(５０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)のＨＣＯＯＨ(２ｍＬ)中混合物をN_2下、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して、化合物１２１－７を黄色の固体として得た(４４ｍｇ、１００％)。
【０５９４】
工程ｆ：化合物１２１－７(４０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)と化合物１２１－８(３９ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２１(Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(３３ｍｇ、５３％)：$C_{31}H_{28}N_8O$；５２８.６２ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２９$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。
【０５９５】
実施例１２２：化合物１２２(２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化９７２】



スキーム112

実施例１２０に記載されている形式と類似の形式で化合物１２０－２を合成した。

【０５９６】

工程ａ：６－ブロモ－３－ニトロピリジン－２－アミン(１０ｇ、４６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２０ｍＬ)中混合物に、$(Boc)_2$(３０ｇ、１３８ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１４ｇ、１３８ｍｍｏｌ)を加え、混合物を室温で６時間撹拌した。残渣をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ中０～３０％ＥＡ)で精製して、化合物１２２－１を白色の固体として得た(１８ｇ、９４％)。

【０５９７】

工程ｂ：化合物１２２－１(１８ｇ、４３ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(５００ｍＬ)

中撹拌混合物に、２－メチルピリジン－４－アミン(４.６ｇ、０.１モル)、Cs_2CO_3(２８ｇ、８６ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(４５７ｍｇ、０.５ｍｍｏｌ)およびキサントホス(４５７ｍｇ、０.８ｍｍｏｌ)を窒素雰囲気下で加えた。生成した混合物を１００℃で２時間撹拌した。次いで、反応物を水(５００ｍＬ)でクエンチし、ＥＡ(３×５００ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ中０～５０％ＥＡ)で精製して、化合物１２２－２を白色の固体として得た(１６ｇ、８３.６％)。

【０５９８】

工程ｃ：化合物１２２－２(１６ｇ、３６ｍｍｏｌ)のジオキサン塩酸塩(１０００ｍＬ、４Ｍ)中混合物を室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を濃縮して、化合物１２２－３を白色の固体として得た(８ｇ、９０.７％)。

【０５９９】

工程ｄ：化合物１２２－３(８ｇ、３２ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(３００ｍＬ)中混合物に、Ｐｄ／Ｃ(２７０ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)を加え、混合物をH_2下、室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を珪藻土で濾過して、化合物１２２－４を黄色の固体として得た(６.７ｇ、９７％)。

【０６００】

工程ｅ：化合物１２０－２(２００ｍｇ、０.７６３ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(５ｍＬ)中混合物に、５－アミノピコリンアルデヒド(９３ｍｇ、０.７６３ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９１ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)、キサントホス(６０ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(５００ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物１２２－５を黄色の固体として得た(１６０ｍｇ、６０％)。

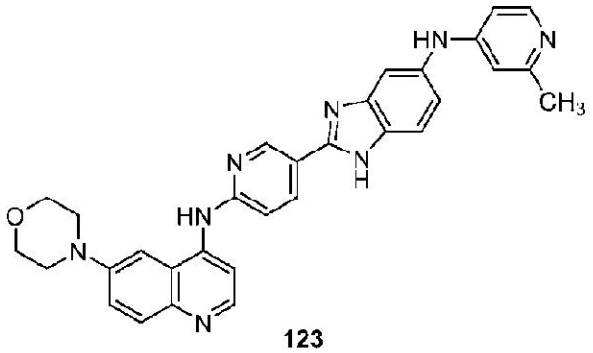
【０６０１】

工程ｆ：化合物１２２－５(５０ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)と化合物１２２－４(３１ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２２(２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(１５ｍｇ、２０％)：$C_{31}H_{29}N_9O$；５４３.６２ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４４[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

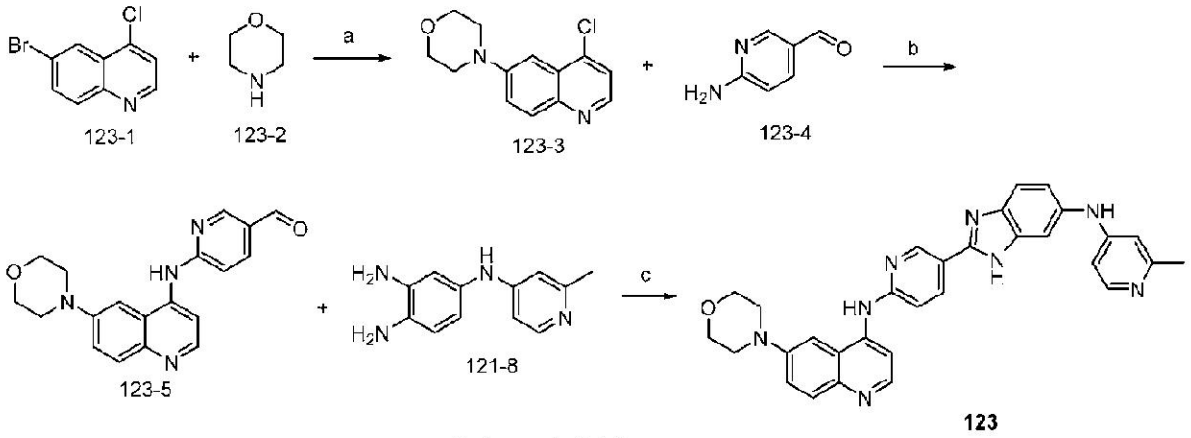
【０６０２】

実施例１２３：化合物１２３(Ｎ－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]ｉｍｉｄａｚオール－２－イル)ピリジン－２－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化９７３】



123



スキーム113

実施例１２１に記載されている形式と類似の形式で化合物１２１－８を合成した。

【０６０３】

工程ａ：化合物１２３－１(４８２ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０ｍＬ)中混合物に、化合物１２３－２(１７４ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９１ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)、キサントホス(５８ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１.３ｇ、４.０ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、化合物１２３－３を黄色の固体として得た(４０６ｍｇ、８２％)。

【０６０４】

工程ｂ：化合物１２３－３(５０ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１ｍＬ)中混合物に、化合物１２３－４(２５ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９.１ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)、キサントホス(６ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１３０ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物１２３－５を黄色の固体として得た(４７ｍｇ、７０％)。

【０６０５】

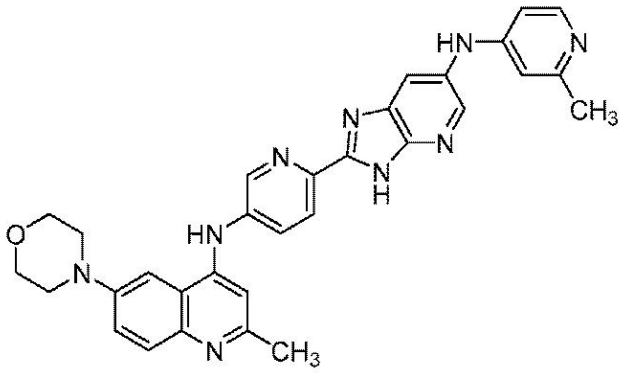
工程ｃ：化合物１２３－５(４０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)と化合物１２１－８(３９ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２３(Ｎ－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(３１ｍｇ、５０％)：$C_{31}H_{28}N_8O$；５２８.６２ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２９$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０６０６】

実施例１２４：化合物１２４(２－メチル－Ｎ－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イ

ルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化９７４】



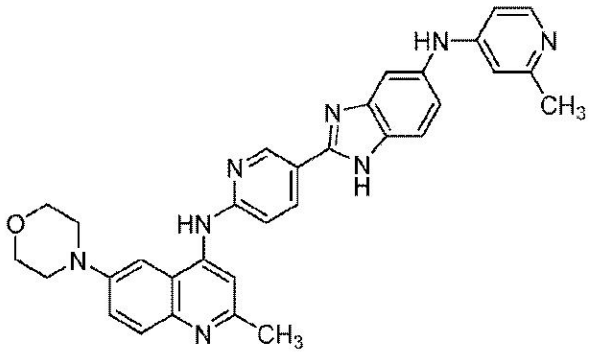
124

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物１２４を調製した。化合物１２４(２－メチル－Ｎ－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)：$C_{31}H_{29}N_9O$；５４３.６２ｇ／モル；１１ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４４[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

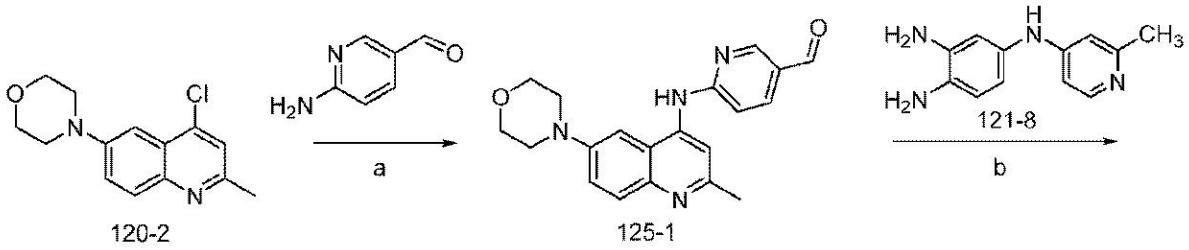
【０６０７】

実施例１２５：化合物１２５(２－メチル－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

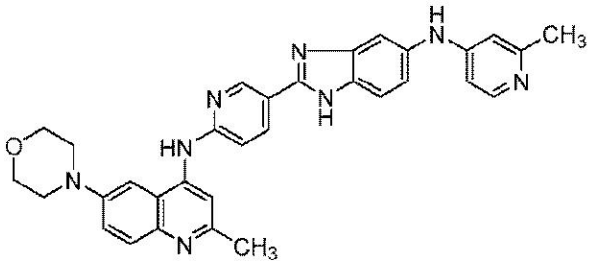
【化９７５】



125



120-2 a 125-1 121-8 b



125

スキーム114

実施例１２０に記載されている形式と類似の形式で化合物１２０－２を合成した。実施例１２１に記載されている形式と類似の形式で化合物１２１－８を合成した。

【０６０８】

工程ａ：化合物１２０－２(２５９ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)および６－アミノニコチンアルデヒド(１２０ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(４８７ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(２０ｍｇ)、キサントホス(２０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１２５－１を得た(１８６ｍｇ、５３％)。

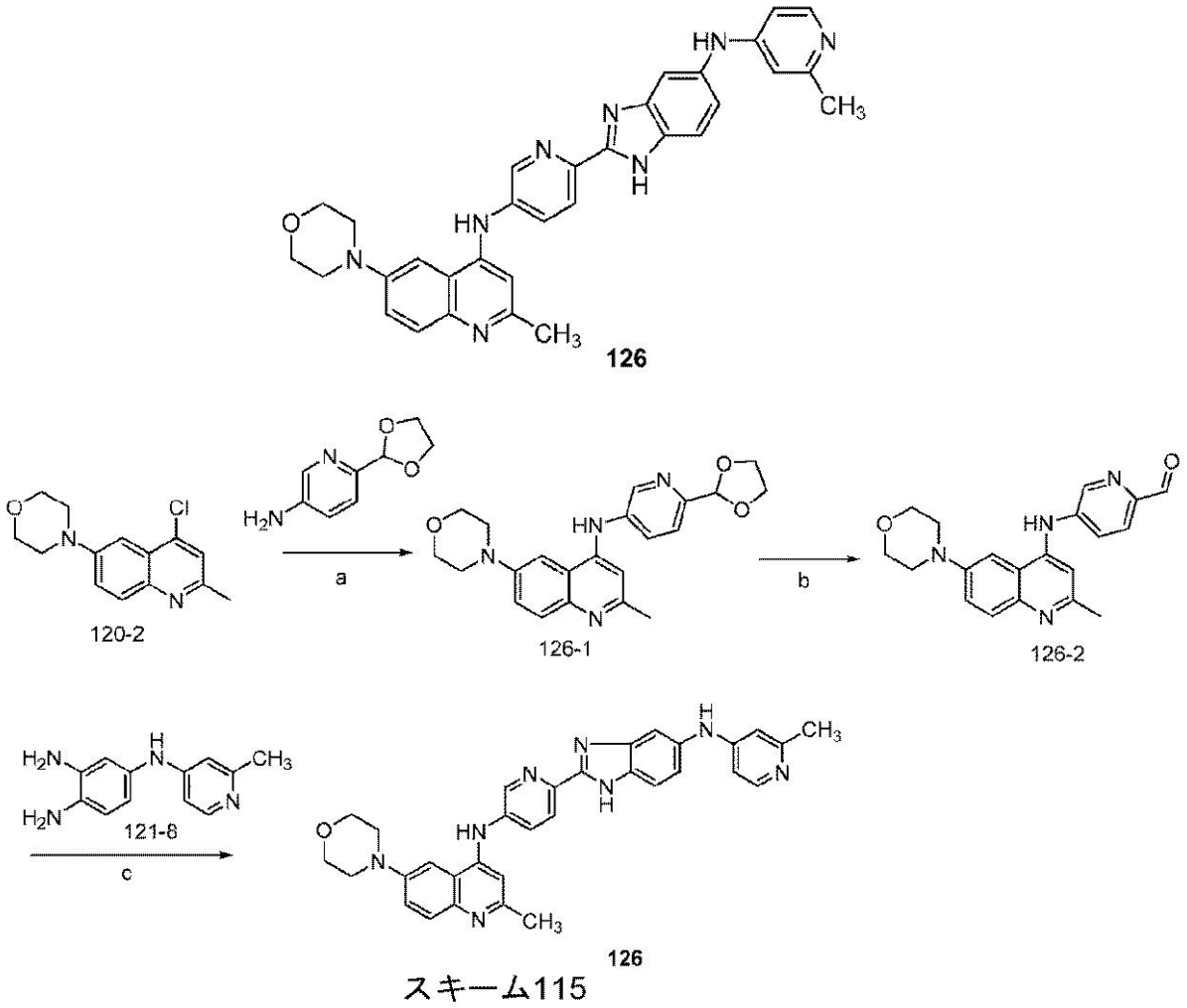
【０６０９】

工程ｂ：化合物１２５－１(１５０ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中撹拌溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(化合物１２１－８)(９２ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)を加えた。生成した混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２５(２－メチル－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミンを黄色の固体として得た(２０ｍｇ、８.５％)：$C_{32}H_{30}N_8O$；５４２.６３ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４３[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０６１０】

実施例１２６：化合物１２６(２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化９７６】



スキーム115

実施例１２０に記載されている形式と類似の形式で化合物１２０－２を合成した。実施例１２１に記載されている形式と類似の形式で化合物１２１－８を合成した。

【０６１１】

工程ａ：化合物１２０－２(２５９ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)および６－(１,３－ジオキソラン－２－イル)ピリジン－３－アミン(１６４ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(４８７ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(２０ｍｇ)およびキサントホス(２０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１２６－１を得た(２０９ｍｇ、５４％)。

【０６１２】

工程ｂ：化合物１２６－１(２０９ｍｇ、０.５３ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３ｍＬ)中撹拌溶液に、ＨＣＯＯＨ(１ｍＬ)を加えた。生成した混合物を４０℃で２時間撹拌し、$NaHCO_3$でクエンチし、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ、濃縮して、化合物１２６－２を油状物質として得た(１６９ｍｇ、９２％)。

【０６１３】

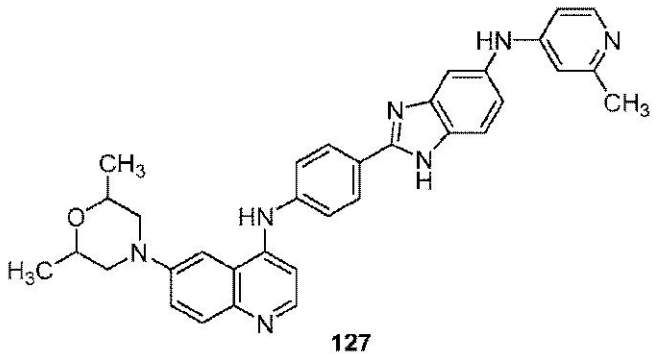
工程ｂ：化合物１２６－２(１５０ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中撹拌溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(化合物

１２１－８)(９２ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)を加えた。生成した混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２６(２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(２０ｍｇ、８.５％)：$C_{32}H_{30}N_8O$；５４２.６３ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４３[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

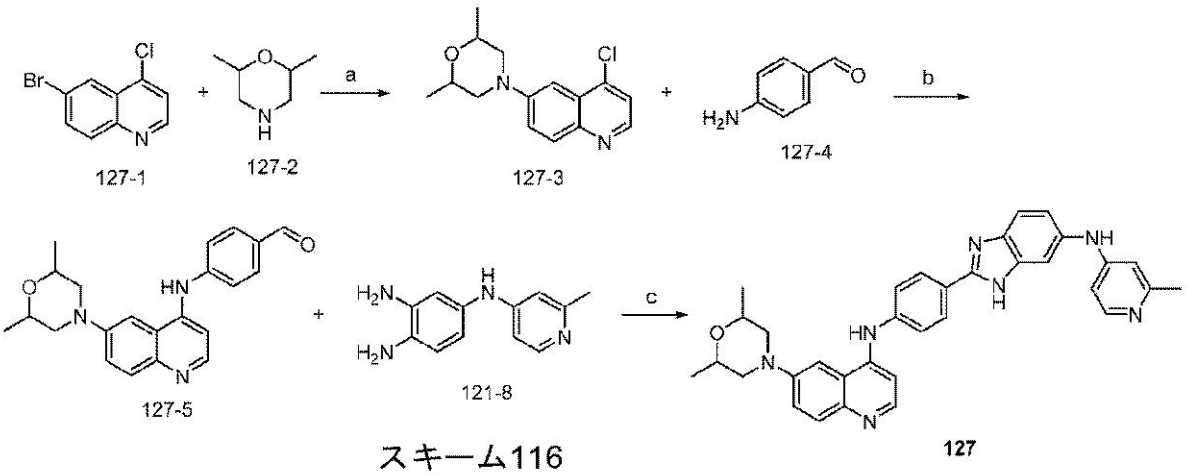
【０６１４】

実施例１２７：化合物１２７(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化９７７】



127



スキーム116

実施例１２１に記載されている形式と類似の形式で化合物１２１－８を合成した。

【０６１５】

工程ａ：化合物１２７－１(４８２ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０ｍＬ)中混合物に、化合物１２７－２(２３０ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９１ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)、キサントホス(５８ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１.３ｇ、４.０ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、化合物１２７－３を黄色の固体として得た(４１４ｍｇ、７５％)。

【０６１６】

工程ｂ：化合物１２７－３(５５ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１ｍＬ)中混合物に、化合物１２７－４(２４ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９.１ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)、キサントホス(６ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１３０ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物１２７－５を黄色の固体として得た(４５ｍｇ、６２％)。

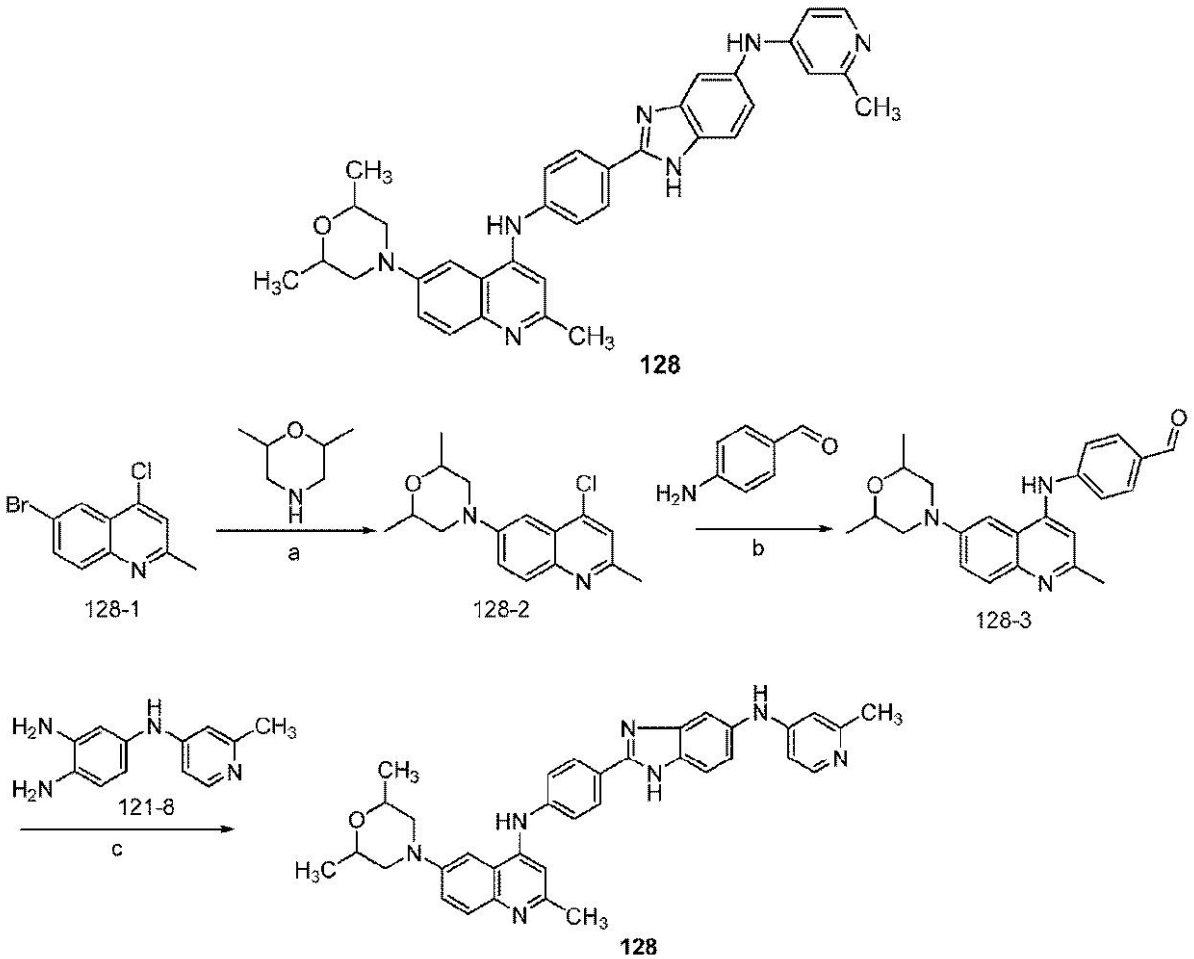
【０６１７】

工程ｃ：化合物１２７－５(４０ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)と化合物１２１－８(３９ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２７(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(３５ｍｇ、５７％)：$C_{34}H_{33}N_7O$；５５５.６９ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５５６[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０６１８】

実施例１２８：化合物１２８(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化９７８】



スキーム117

実施例１２１に記載されている形式と類似の形式で化合物１２１－８を合成した。

【０６１９】

工程ａ：化合物１２８－１(７６５ｍｇ、３ｍｍｏｌ)および２,６－ジメチルモルホリン(３４５ｍｇ、３ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(８ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(１.３ｇ、４.５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(８０ｍｇ)およびキサントホス(８０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１２８－２を得た(５８３ｍｇ、６７％)。

【０６２０】

工程ｂ：化合物１２８－２(２８７ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)および４－アミノベンズアルデヒド(１２０ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(４８７ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(２０ｍｇ)およびキサントホス(２０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１２８－３を得た(２００ｍｇ、５４％)。

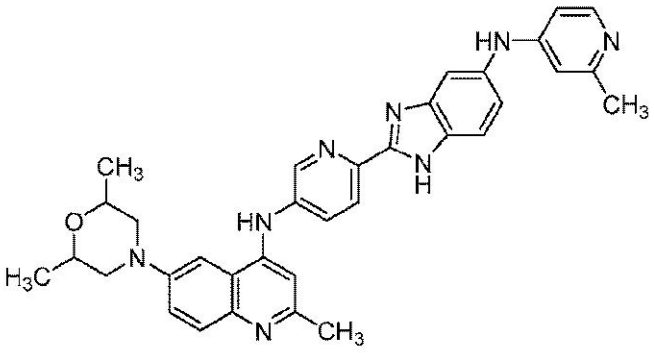
【０６２１】

工程ｃ：化合物１２８－３(１６０ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中撹拌溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(化合物１２１－８)(９２ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)を加えた。生成した混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２８(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(２０ｍｇ、８.２％)：$C_{35}H_{35}N_7O$；５６９.７０ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５７０$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

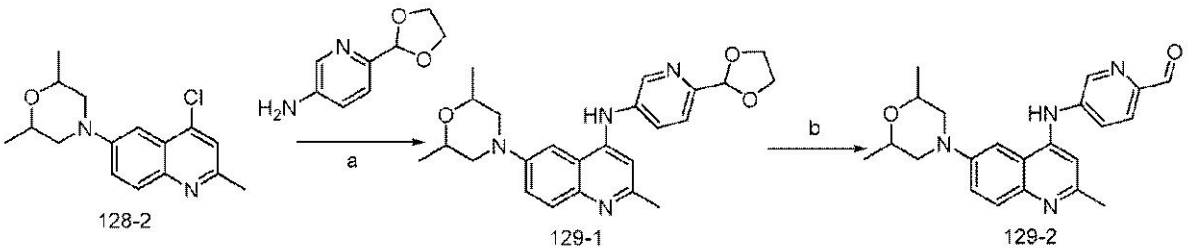
【０６２２】

実施例１２９：化合物１２９(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

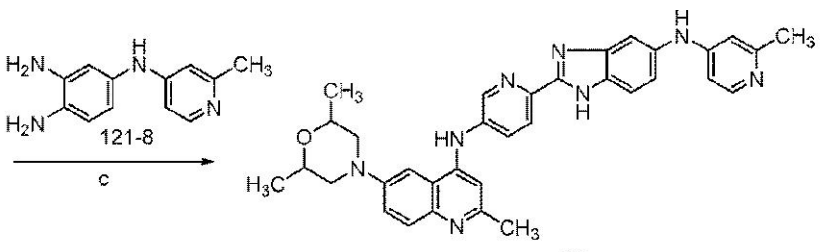
【化９７９】



129



128-2　129-1　129-2



121-8

129

スキーム118

実施例１２１に記載されている形式と類似の形式で化合物１２１－８を合成した。実施例１２８に記載されている形式と類似の形式で化合物１２８－２を合成した。

【０６２３】

工程ａ：化合物１２８－２(２８７ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)および４－アミノベンズアルデヒド(１６４ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)中溶液に、Cs_2CO_3(４８７ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(２０ｍｇ)およびキサントホス(２０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、水でクエンチし、ＥＡで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物１２９－１を得た(２２８ｍｇ、５５％)。

【０６２４】

工程ｂ：化合物１２９－１(２２８ｍｇ、０.５４ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３ｍＬ)中撹拌溶液に、ＨＣＯＯＨ(１ｍＬ)を加えた。生成した混合物を４０℃で２時間撹拌し、$NaHCO_3$でクエンチし、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ、濃縮して、化合物１２９－２を油状物質として得た(１８２ｍｇ、９０％)。

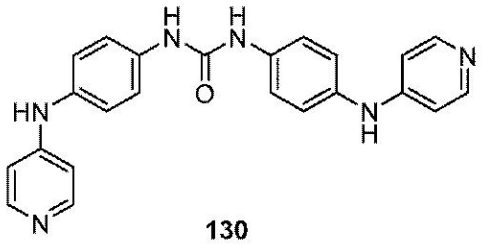
【０６２５】

工程ｃ：化合物１２９－２(１６１ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中撹拌溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(化合物１２１－８)(９２ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)を加えた。生成した混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２９(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(２１ｍｇ、８.５％)：$C_{34}H_{34}N_8O$；５７０.６９ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝５７１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０６２６】

実施例１３０：化合物１３０(１,３－ビス(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ウレア)

【化９８０】



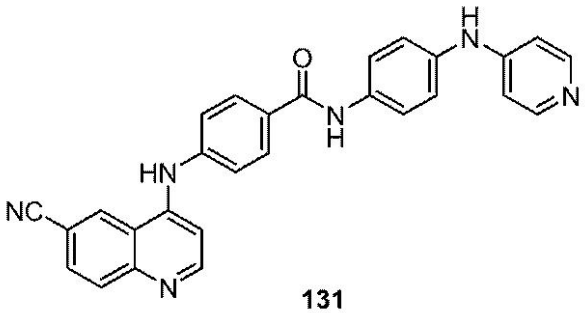
130

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物１３０を調製した。化合物１３０(１,３－ビス(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ウレア)；$C_{23}H_{20}N_6O$；３９６.４４ｇ／モル；１１ｍｇ；白色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９７[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０６２７】

実施例１３１：化合物１３１(４－((６－シアノキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化９８１】



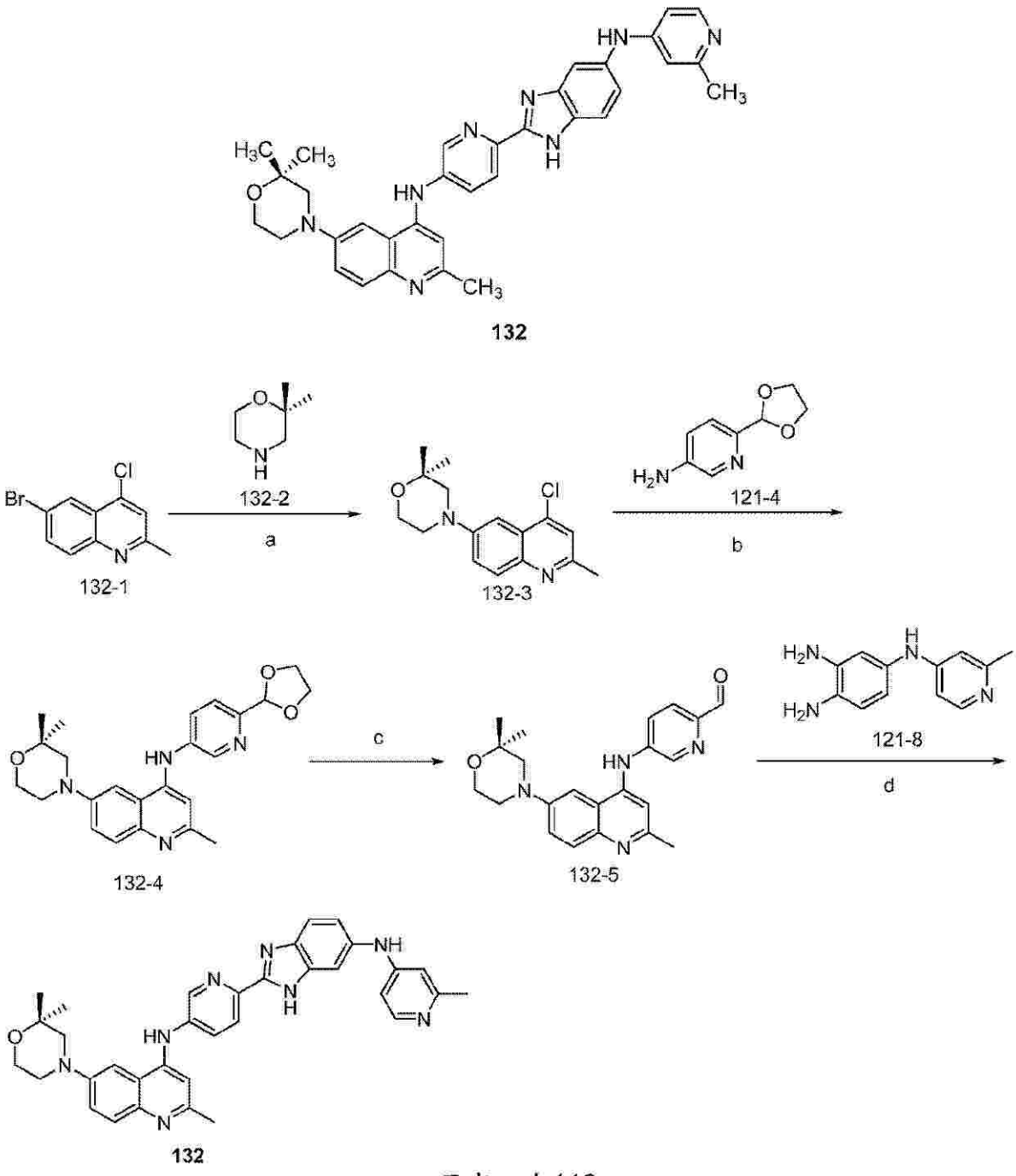
131

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物１３１を調製した。

【０６２８】

実施例１３２：化合物１３２(６－(２,２－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

【化９８２】



スキーム119

実施例１２１に記載されている形式と類似の形式で化合物１２１－４および１２１－８を合成した。

【０６２９】

工程ａ：化合物１３２－１(５１０ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０ｍＬ)中混合物に、化合物１３２－２(２３０ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９１ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)、キサントホス(５８ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)およびｔ－ＢｕＯＮａ(３８４ｍｇ、４.０ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、化合物１３２－３を黄色の固体として得た(４７６ｍｇ、収率：８２％)。

【０６３０】

工程ｂ：化合物１３２－３(５８ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１ｍＬ)中

混合物に、化合物１３２－４(３３ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９.１ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)、キサントホス(６ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１３０ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物１３２－４を黄色の固体として得た(５７ｍｇ、収率：６８％)。

【０６３１】

工程ｃ：化合物１３２－４(５０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)のＨＣＯＯＨ(２ｍＬ)中混合物をN_2下、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して、化合物１３２－５を黄色の固体として得た(４５ｍｇ、収率：１００％)。

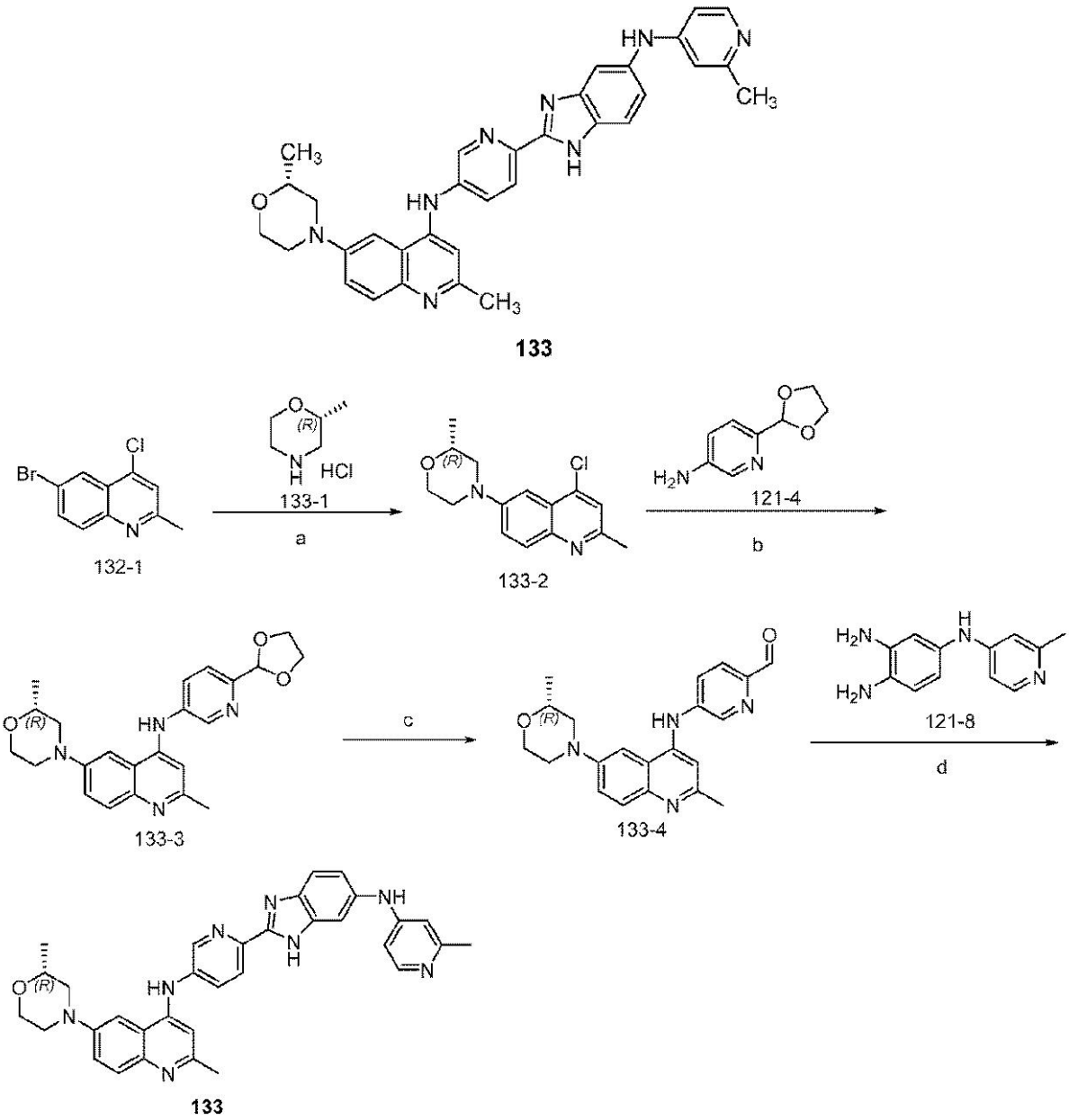
【０６３２】

工程ｄ：化合物１３２－５(４２ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)および化合物１２１－８(３９ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中混合物を、１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１３２(６－(２,２－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(３９ｍｇ、収率：６３％)：$C_{34}H_{34}N_8O$；５７０.７０ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５７１$[M+H]^+$；ＲＴ＝１.５１分、＞９８.００％(２１４ｎｍ)。

【０６３３】

実施例１３３：化合物１３３((Ｒ)－２－メチル－６－(２－メチルモルホリノ)－Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

【化９８３】



スキーム120

実施例１２１に記載されている形式と類似の形式で化合物１２１－４および１２１－８を合成した。

【０６３４】

工程ａ：化合物１３２－１(５１０ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０ｍＬ)中混合物に、化合物１３３－１(２７４ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９１ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)、キサントホス(５８ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)およびｔ－ＢｕＯＮａ(３８４ｍｇ、４.０ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、化合物１３３－２を黄色の固体として得た(３４２ｍｇ、収率：６２％)。

【０６３５】

工程ｂ：化合物１３３－２(５５ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１ｍＬ)中混合物に、化合物１２１－４(３３ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９.１ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)、キサントホス(６ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１３０ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を

濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物１３３－３を黄色の固体として得た(４７ｍｇ、収率：５８％)。

【０６３６】

工程ｃ：化合物１３３－３(４７ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)のＨＣＯＯＨ(２ｍＬ)中混合物をN_2下、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して、化合物１３３－４を黄色の固体として得た(４２ｍｇ、収率：１００％)。

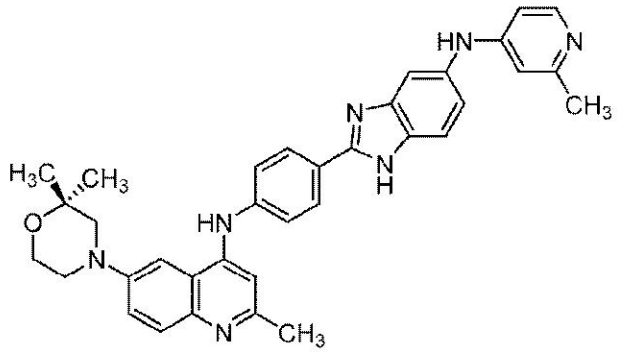
【０６３７】

工程ｄ：化合物１３３－４(４０ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)および化合物１２１－８(３９ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１３３((Ｒ)－２－メチル－６－(２－メチルモルホリノ)－Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(３０ｍｇ、収率：５０％)：$C_{33}H_{32}N_8O$；５５６.６７ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５５７[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１.４８分、＞９８.００％(２１４ｎｍ)。

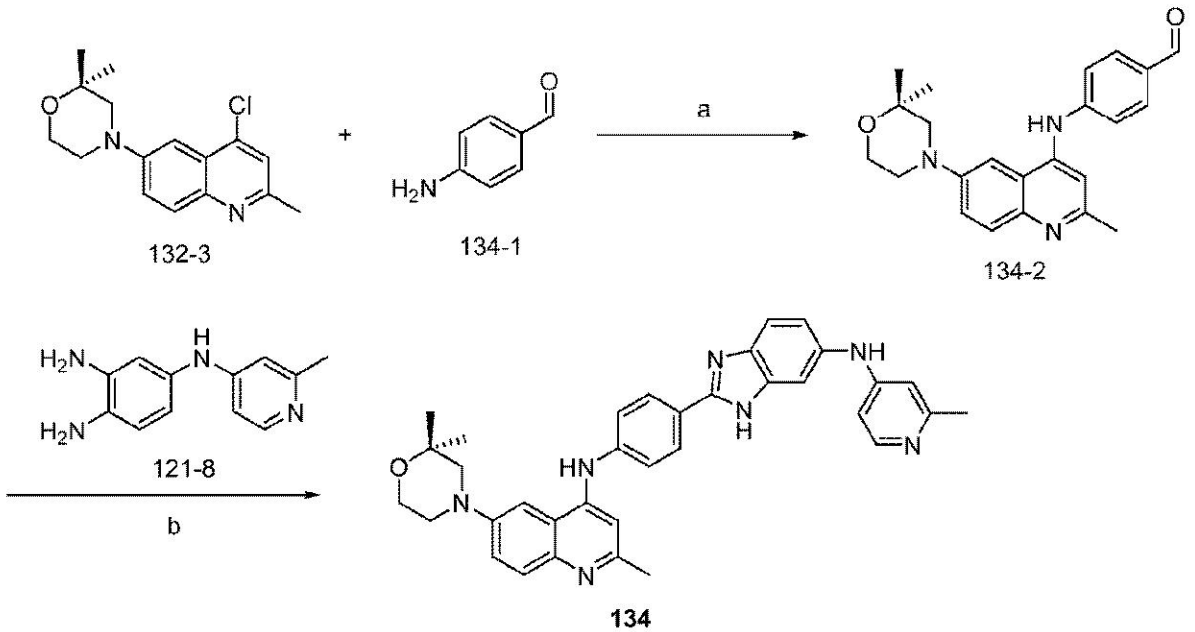
【０６３８】

実施例１３４：化合物１３４(６－(２,２－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化９８４】



134

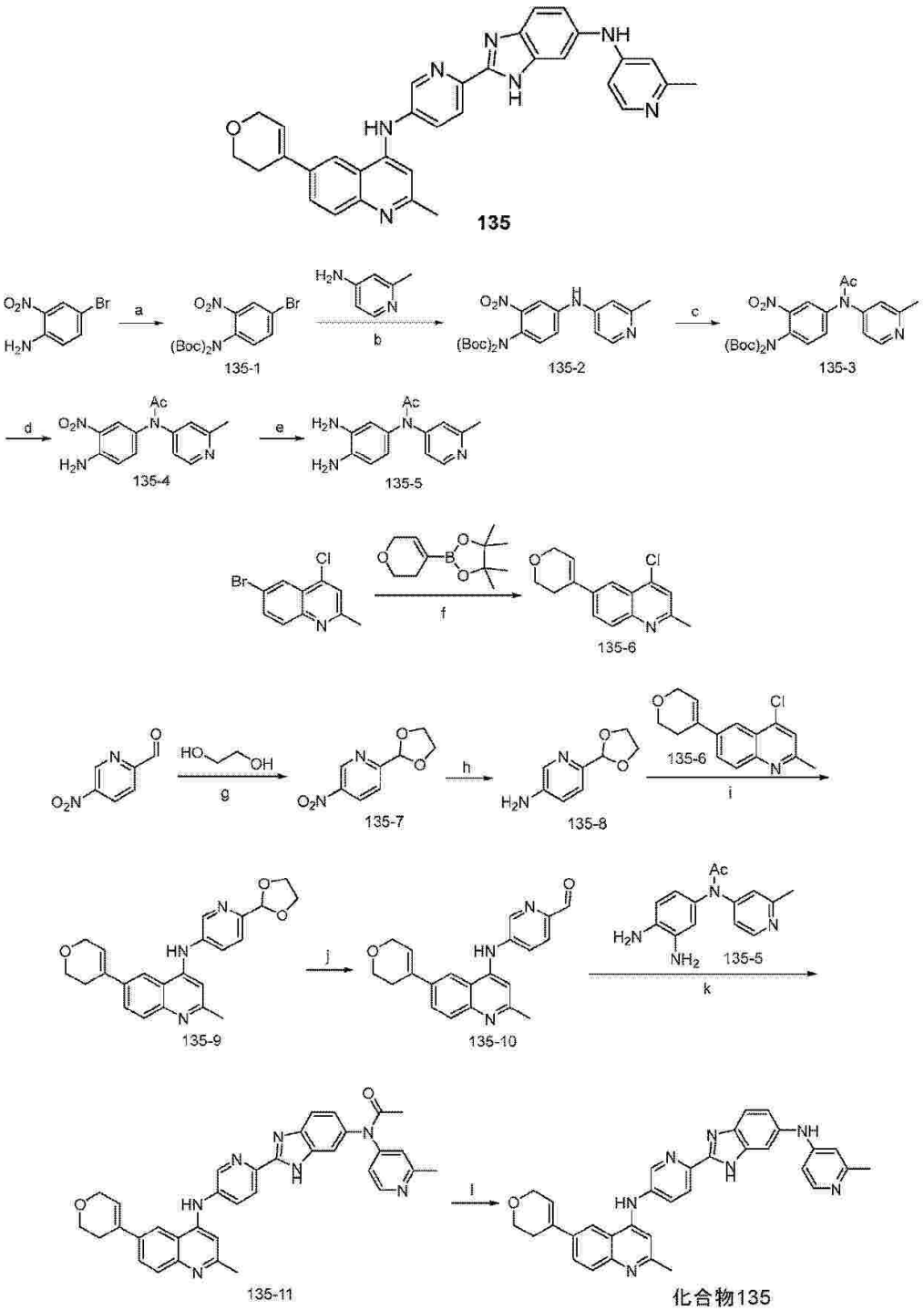


スキーム121

実施例１２１に記載されている形式と類似の形式で化合物１２１－８を合成した。

【０６３９】
実施例１３２に記載されている形式と類似の形式で化合物１３２－３を合成した。
【０６４０】
工程ａ：化合物１３２－３(５８ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１ｍＬ)中混合物に、化合物１３４－１(２４ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９.１ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)、キサントホス(６ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１３０ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物１３４－２を黄色の固体として得た(５３ｍｇ、収率：７１％)。
【０６４１】
工程ｂ：化合物１３４－２(４５ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)および化合物１２１－８(３９ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中混合物を、１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１３４(６－(２,２－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を黄色の固体として得た(４２ｍｇ、収率：６２％)：$C_{35}H_{35}N_7O$；５６９.７１ｇ／モル；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５７０$[M+H]^+$；ＲＴ＝１.４８分、＞９８.００％(２１４ｎｍ)。
【０６４２】
実施例１３５：化合物１３５(６－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－２－メチル－Ｎ－(６－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

【化９８５】



スキーム122

スキーム１２２に示されている方法で化合物１３５を調製した。

【０６４３】

工程ａ：４－ブロモ－２－ニトロアニリン(１.５ｇ、６.９ｍｍｏｌ)、$(Boc)_2O$(４.５ｇ、２０.８ｍｍｏｌ)およびEt_3N(２.１ｇ、２０.８ｍｍｏｌ)の３０ｍＬのＤＣＭ中混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル)で精製して、化合物１３５－１を黄色の固体として得た(２ｇ、収率６９％)。

【０６４４】

工程ｂ：化合物１３５－１(２ｇ、４.８ｍｍｏｌ)、２－メチルピリジン－４－アミン(

７７８ｍｇ、７.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(５５０ｍｇ、０.６ｍｍｏｌ)、ｘ－ｐｈｏｓ(４７６ｍｇ、１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(３.１２ｇ、９.６ｍｍｏｌ)の２０ｍＬのトルエン中混合物を１００℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(１０～６０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル)で精製して、化合物１３５－２を黄色の固体として得た(１.２ｇ、収率５６％)。

【０６４５】

工程ｃ：化合物１３５－２(１.２ｇ、２.７ｍｍｏｌ)およびEt_3N(８１８ｍｇ、８.１ｍｍｏｌ)の１５ｍＬのＤＣＭ中混合物に、塩化アセチル(３１６ｍｇ、５ｍｍｏｌ)を０℃で加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、水し(１０ｍＬ)でクエンチ、ＤＣＭで(３×２０ｍＬ)抽出した。合わせた有機溶媒を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル)で精製して、化合物１３５－３を黄色の固体として得た(１ｇ、収率７６％)。

【０６４６】

工程ｄ：ＴＦＡ(２ｍＬ)を化合物１３５－３(１ｇ、２ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(８ｍＬ)中撹拌混合物に加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮乾燥させた。残渣を水(１０ｍＬ)に溶解し、K_2CO_3水溶液でｐＨ８に中和した。混合物をＥｔＯＡｃ(３×１５ｍＬ)で抽出した。合わせた有機溶媒をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、化合物１３５－４を黄色の固体として得た(４５０ｍｇ、収率７８％)。

【０６４７】

工程ｅ：化合物１３５－４(４５０ｍｇ、１.６ｍｍｏｌ)およびＰｄ／Ｃ(１００ｍｇ、活性炭上１０％)の混合物をH_2下で３時間撹拌した。混合物を濾過し、次いで濾液を濃縮して、化合物１３５－５を黄色の固体として得た(３８０ｍｇ、収率７４％)。

【０６４８】

工程ｆ：６－ブロモ－４－クロロ－２－メチルキノリン(２５６ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)、２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(１３７ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(１８３ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ)、ＢＩＮＡＰ(２４８ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ)およびｔ－ＢｕＯＮａ(１６８ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)の２０ｍＬのジオキサン中混合物を１００℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル)で精製して、化合物１３５－６を黄色の油として得た(２２０ｍｇ、収率７５％)。

【０６４９】

工程ｇ：４－ニトロベンズアルデヒド(１.０ｇ、６.６７ｍｍｏｌ)、エタン－１,２－ジオール(０.６２ｇ、１０.０ｍｍｏｌ)およびＴｓＯＨ(０.１９ｇ、１.０ｍｍｏｌ)の３０ｍＬのトルエン中混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル)で精製して、化合物１３５－７を黄色の油として得た(１.２ｇ、収率９３％)。

【０６５０】

工程ｈ：化合物１３５－７(１.２ｇ、６.１２ｍｍｏｌ)、Ｐｄ／Ｃ(０.６ｇ)およびＴｓＯＨ(０.１９ｇ、１.０ｍｍｏｌ)の３０ｍＬのエタノール中混合物をH_2下、室温で１６時間撹拌した。触媒を濾過し、濾過濃縮して、化合物１３５－８を得た(８００ｍｇ、収率７９％)。

【０６５１】

工程ｉ：化合物１３５－６(２００ｍｇ、０.６９ｍｍｏｌ)、化合物１３５－８(１１５ｍｇ、０.６９ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(１４６ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)、Ｘ－Ｐｈｏｓ(１５２ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(５２２ｍｇ、１.６ｍｍｏｌ)の１０ｍＬのジオキサン中混合物を１１０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～６０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ)で精製して、化合物１３５－９を黄色の固体として得た(１６０ｍｇ、収率５５％)。

【０６５２】

工程ｊ：化合物１３５－９(１６０ｍｇ、０.３８ｍｍｏｌ)の６ｍＬのＴＨＦおよび６

ｍＬの３Ｎ　ＨＣｌ中混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、K_2CO_3でｐＨを８に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮して、化合物１３５－１０を黄色の固体として得た(１４０ｍｇ、収率９７％)。

【０６５３】

工程ｋ：化合物１３５－１０(７０ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)、化合物１３５－５(４８ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)およびＴｓＯＨ(１９ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)の５ｍＬのＤＭＦ中混合物を１００℃で２時間撹拌した。混合物を逆相ＨＰＬＣ(NH_4HCO_3)で精製して、化合物１３５－１１を黄色の固体として得た(６０ｍｇ、収率５２％)。

【０６５４】

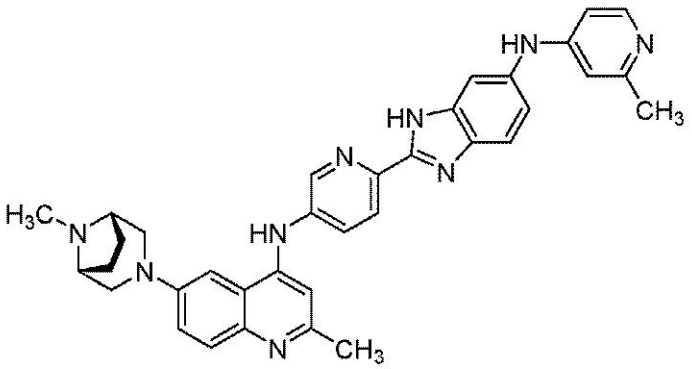
工程ｌ：化合物１３５－１１(６０ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(４５ｍｇ、０.３２６ｍｍｏｌ)の２ｍＬのＭｅＯＨ中混合物を室温で２時間撹拌した。水(２０ｍＬ)を加え、固体を収集し、真空下で乾燥させて、黄色の固体として化合物１３５を得た(２０ｍｇ、収率３５％)。

化合物１３５(６－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－２－メチル－Ｎ－(６－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)：$C_{33}H_{29}N_7O$；５３９.６４ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４０.３$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０６５５】

実施例１３６：化合物１３６(２－メチル－６－((１Ｒ,５Ｓ)－８－メチル－３,８－ジアザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イル)－Ｎ－(６－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

【化９８６】



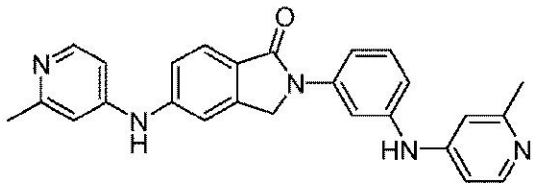
136

当技術分野で公知の方法でおよび／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で化合物１３６を調製した。化合物１３６(２－メチル－６－((１Ｒ,５Ｓ)－８－メチル－３,８－ジアザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イル)－Ｎ－(６－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)：$C_{35}H_{35}N_9$；５８１.７３ｇ／モル；１６ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５８２$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.１６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

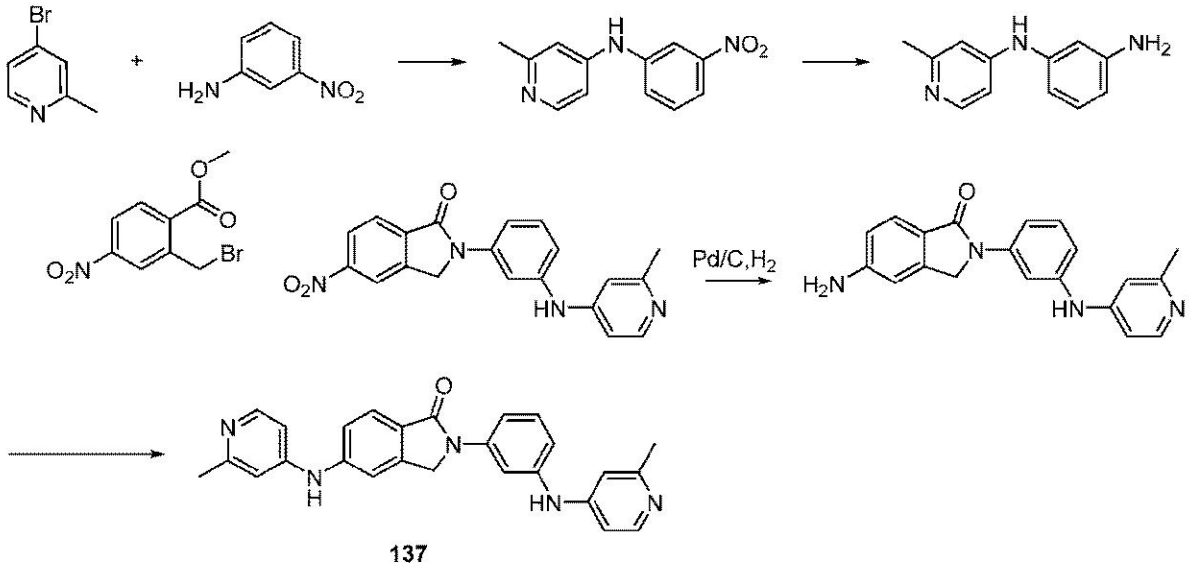
【０６５６】

実施例１３７：化合物１３７(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－２－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化９８７】



137



137

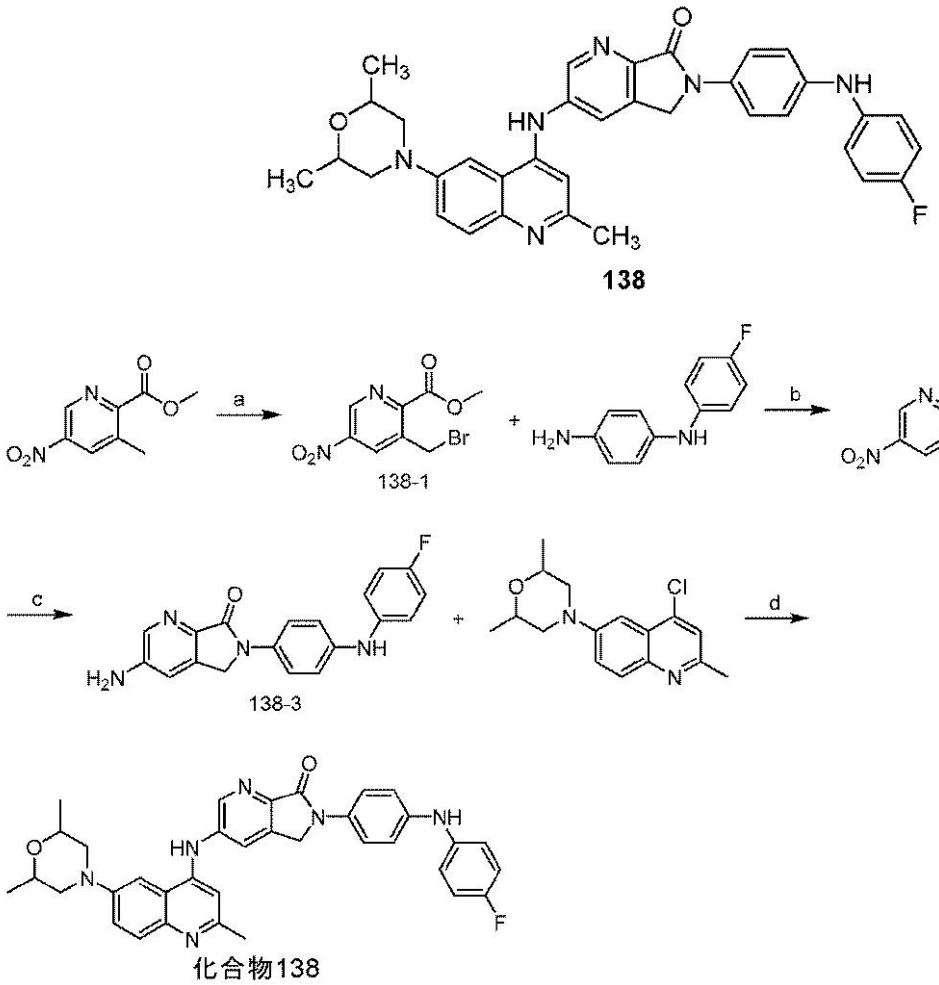
スキーム123

スキーム１２３に示されている方法で化合物１３７(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－２－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)：$C_{26}H_{23}N_5O$；４２１.４９ｇ／モル；７.１ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４２２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.２９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０６５７】

実施例１３８：化合物１３８(３－((６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－６－(４－((４－フルオロフェニル)アミノ)フェニル)－５,６－ジヒドロ－７Ｈ－ピロロ[３,４－ｂ]ピリジン－７－オン)

【化９８８】



スキーム124

スキーム１２４に示されている方法で化合物１３８を調製した。

【０６５８】

工程ａ：メチル３－メチル－５－ニトロピコリネート(５ｇ、２５.５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２０ｍＬ)中溶液に、ＮＢＳ(４.５４ｇ、２５.５ｍｍｏｌ)およびＡＩＢＮ(４.１８ｇ、２５.５ｍｍｏｌ)を室温で加え、混合物を８０℃で６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、ＤＣＭ(２×５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶媒除去後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(２０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル)で精製して、化合物１３８－１を黄色の固体として得た(５.０ｇ、収率３０％)。

【０６５９】

工程ｂ：化合物１３８－１(１.０５ｇ、２.００ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(２０ｍＬ)中溶液に、Ｎ１－(４－フルオロフェニル)ベンゼン－１,４－ジアミン(４８０ｍｇ、２.３７ｍｍｏｌ)およびピリジン(２ｍＬ)を加えた。混合物を８０℃で４時間撹拌し、次いで濾過して、化合物１３８－２を黄色の固体として得た(５８０ｍｇ、収率８０％)。

【０６６０】

工程ｃ：化合物１３８－２(２６０ｍｇ、０.７１ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(３０ｍＬ)中溶液に、Ｐｄ／Ｃ(１０％、１３０ｍｇ)を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、次いで濾過して、化合物１３８－３を黄色の固体として得た(１６９ｍｇ、収率７１％)。

【０６６１】

工程ｄ：化合物１３８－３(１００ｍｇ、０.３０ｍｍｏｌ)、４－(４－クロロ－２－メ

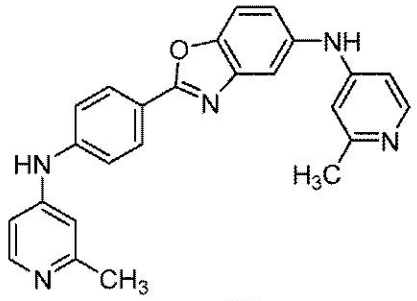
チルキノリン－６－イル)－２,６－ジメチルモルホリン(８７ｍｇ、０.３０ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(１４ｍｇ、０.０６ｍｍｏｌ)、キサントホス(６９ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(１９５ｍｇ、０.６０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０ｍＬ)中混合物を、１００℃で３時間撹拌し、次いで濃縮した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶媒除去後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ)で精製して、化合物１３８を薄黄色の固体として得た(１２ｍｇ、収率７％)。

化合物１３８(３－((６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－６－(４－((４－フルオロフェニル)アミノ)フェニル)－５,６－ジヒドロ－７Ｈ－ピロロ[３,４－ｂ]ピリジン－７－オン)：Ｃ$_{35}$Ｈ$_{33}$ＦＮ$_6$Ｏ$_2$；５８８.６７ｇ／モル；１２ｍｇ；薄黄色の固体。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５８９.０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５６分、＞９５.００％(２１４および２５４ｎｍ)。

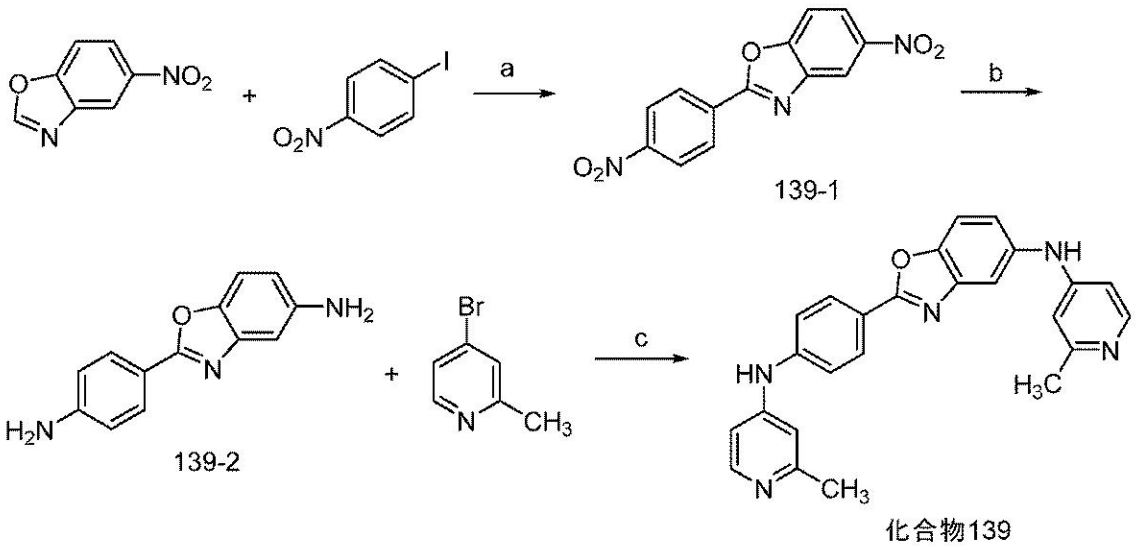
【０６６２】

実施例１３９：化合物１３９(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－５－アミン)

【化９８９】



139



スキーム125

スキーム１２５に示されている方法で化合物１３９を調製した。

【０６６３】

工程ａ：５－ニトロベンゾ[ｄ]オキサゾール(５００ｍｇ、３.０５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２０ｍＬ)中溶液に、１－ヨード－４－ニトロベンゼン(９１０ｍｇ、３.６５ｍｍｏｌ)、リチウムｔ－ブトキシド(４９０ｍｇ、６.１０ｍｍｏｌ)およびＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(１７５ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物をＡｒ下、１００℃で終夜撹拌した。水(６０ｍＬ)を加え、混合物をＤＣＭ(３×６０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をブ

ライン(１０ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物化合物１３９－１を得た。粗生成物(１.２ｇ)を次の工程でそのまま使用した。

【０６６４】

工程ｂ：粗生成物化合物１３９－１(１.２ｇ)のエタノール(１５ｍＬ)中溶液に、スプーン１杯のラネーニッケルおよびN_2H_4・H_2O(３ｍＬ)を加えた。混合物をN_2下、室温で１時間撹拌した。混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物を分取ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、２５４ｎｍ、シリカ)で精製して、化合物１３９－２を褐色の固体として得た(５００ｍｇ、収率３５％)。

【０６６５】

工程ｃ：化合物１３９－２(１４０ｍｇ、０.６２ｍｍｏｌ)のエタノール(６ｍＬ)中溶液に、４－ブロモ－２－メチルピリジン(０.０３ｍＬ、０.６２ｍｍｏｌ)、Pd_2dba_3(５６ｍｇ、０.０６２ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(９５ｍｇ、０.６４ｍｍｏｌ)およびＸ－Ｐｈｏｓ(１４６ｍｇ、０.２９ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１００℃で終夜撹拌した。水(２０ｍＬ)を加え、混合物を酢酸エチル(２×２０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をブライン(５ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１３９を白色の固体として得た(６０ｍｇ、収率６３％)。

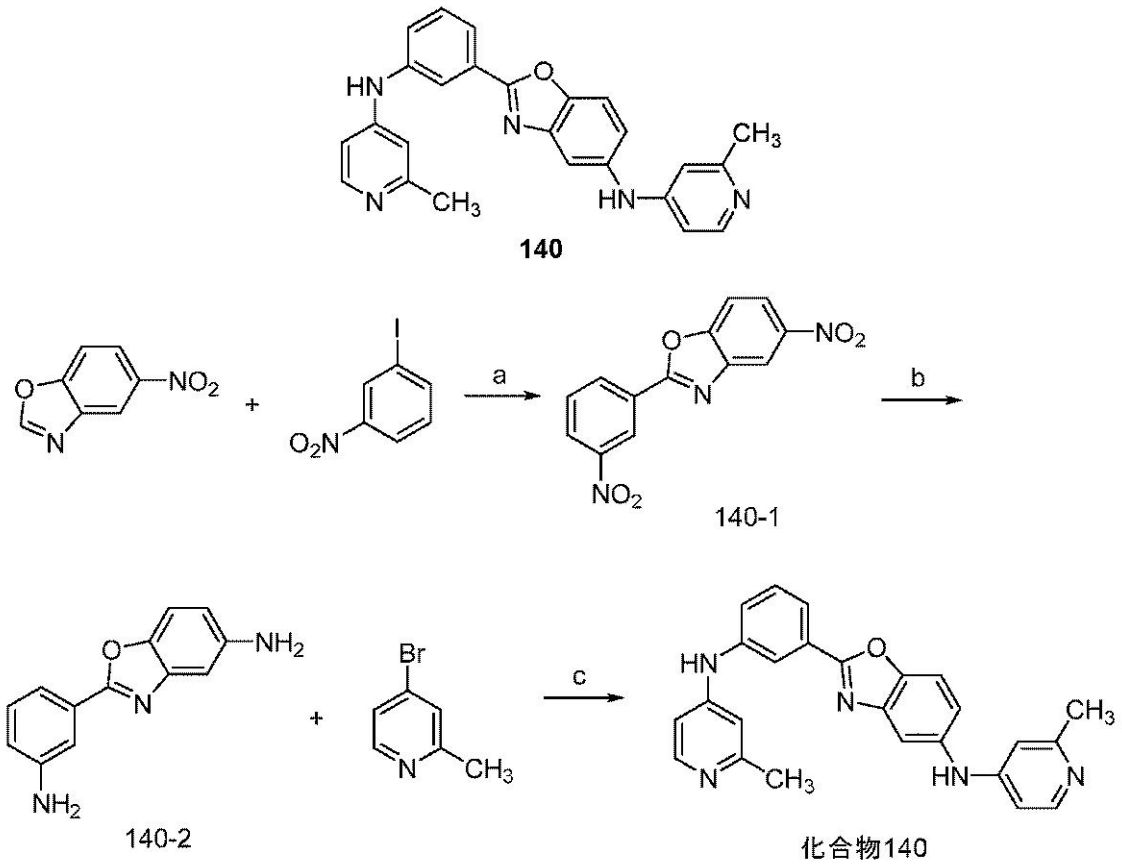
【０６６６】

化合物１３９(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－５－アミン)：$C_{25}H_{21}N_5O$；４０７.４７ｇ／モル；６０ｍｇ；白色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４０８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６７分、＞９５.００％(２１４および２５４ｎｍ)。

【０６６７】

実施例１４０：化合物１４０(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－５－アミン)

【化９９０】



スキーム126

スキーム１２６に示されている方法で化合物１４０を調製した。

【０６６８】

工程ａ：５－ニトロベンゾ[ｄ]オキサゾール(５００ｍｇ、３.０５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２０ｍＬ)中溶液に、１－ヨード－４－ニトロベンゼン(９１０ｍｇ、３.６５ｍｍｏｌ)、リチウムｔ－ブトキシド(４９０ｍｇ、６.１０ｍｍｏｌ)およびＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(１７５ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物をＡｒ下、１００℃で終夜撹拌した。水(６０ｍＬ)を加え、混合物をＤＣＭ(３×６０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をブライン(１０ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の化合物１４０－１を得た。粗生成物(１.１ｇ)を次の工程そのまま使用した。

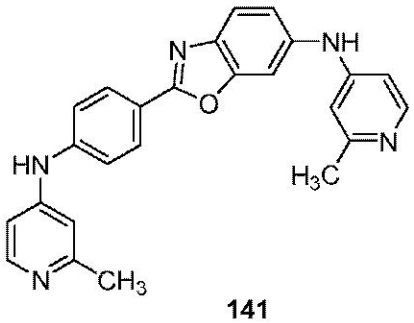
【０６６９】

工程ｂ：粗製の化合物１４０－１(１.１ｇ)のエタノール(１５ｍＬ)中溶液に、スプーン１杯のラネーニッケルおよびＮ$_2$Ｈ$_4$・Ｈ$_2$Ｏ(３ｍＬ)を加えた。混合物をＮ$_2$下、室温で１時間撹拌した。混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物を分取ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、２５４ｎｍ、シリカ)で精製して、化合物１４０－２を褐色の固体として得た(４７５ｍｇ、収率３３％)。

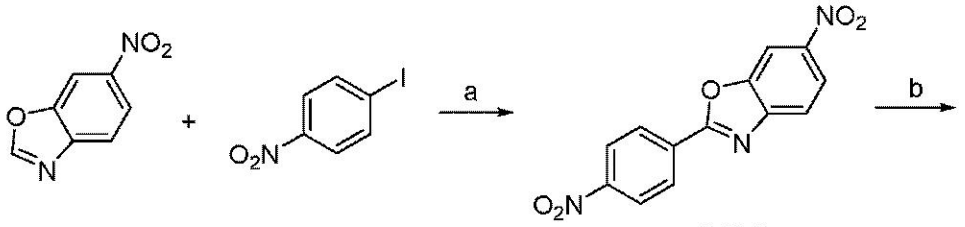
【０６７０】

工程ｃ：化合物１４０－２(２５０ｍｇ、１.１ｍｍｏｌ)のエタノール(６０ｍＬ)中溶液に、４－ブロモ－２－メチルピリジン(０.０６ｍＬ、１.１ｍｍｏｌ)、Ｐｄ$_2$ｄｂａ$_3$(１００ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$(１７０ｍｇ、１.２ｍｍｏｌ)およびＸ－Ｐｈｏｓ(２６１ｍｇ、０.５５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１００℃で終夜撹拌した。水(１５０ｍＬ)を加え、混合物を酢酸エチル(２×１５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をブライン(２０ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４０を白色の固体と

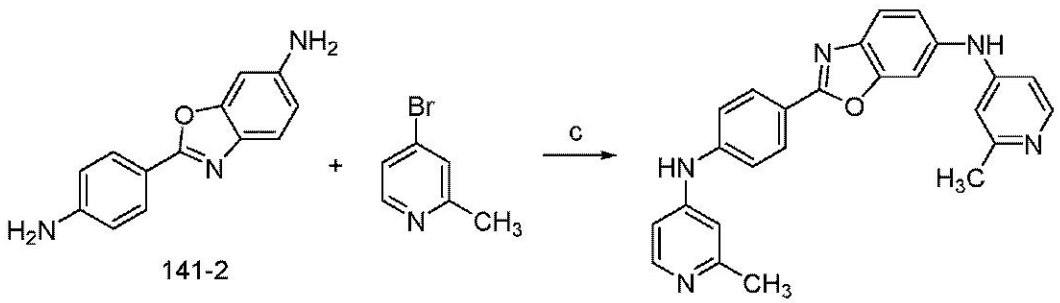
して得た(８０ｍｇ、収率６７％)。
【０６７１】
化合物１４０(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－５－アミン)：Ｃ$_{25}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{5}$Ｏ；４０７.４７ｇ／モル；８０ｍｇ；白色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４０８[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７５分、＞９５.００％(２１４および２５４ｎｍ)。
【０６７２】
実施例１４１：化合物１４１(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－６－アミン)
【化９９１】



141



141-1



141-2

化合物141

スキーム127

スキーム１２７に示されている方法で化合物１４１を調製した。
【０６７３】
工程ａ：６－ニトロベンゾ[ｄ]オキサゾール(５００ｍｇ、３.０５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２０ｍＬ)中溶液に、１－ヨード－４－ニトロベンゼン(９１０ｍｇ、３.６５ｍｍｏｌ)、リチウムｔ－ブトキシド(４９０ｍｇ、６.１０ｍｍｏｌ)およびＰｄ(ＰＰｈ$_{3}$)$_{4}$(１７５ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物をＡｒ下、１００℃で終夜撹拌した。水(６０ｍＬ)を加え、混合物をＤＣＭ(３×６０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をブライン(１０ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の化合物１４１－１を得た。粗生成物(１.５ｇ)を次の工程でそのまま使用した。
【０６７４】

工程ｂ：粗製の化合物１４１－１(１.５ｇ)のエタノール(１５ｍＬ)中溶液に、スプーン１杯のラネーニッケルおよびN_2H_4・H_2O(３ｍＬ)を加えた。混合物をN_2下、室温で１時間撹拌した。混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物を分取ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、２５４ｎｍ、シリカ)で精製して、化合物１４１－２を褐色の固体として得た(３２１ｍｇ、収率３０％)。

【０６７５】

工程ｃ：化合物１４１－２(１７０ｍｇ、０.６０ｍｍｏｌ)のエタノール(８ｍＬ)中溶液に、４－ブロモ－２－メチルピリジン(０.０４ｍＬ、０.６０ｍｍｏｌ)、Pd_2dba_3(６８ｍｇ、０.０６０ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(１１６ｍｇ、０.７１ｍｍｏｌ)およびＸ－Ｐｈｏｓ(１７７ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１００℃で終夜撹拌した。水(２０ｍＬ)を加え、混合物を酢酸エチル(２×２０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をブライン(５ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４１を白色の固体として得た(３２ｍｇ、収率５７％)。

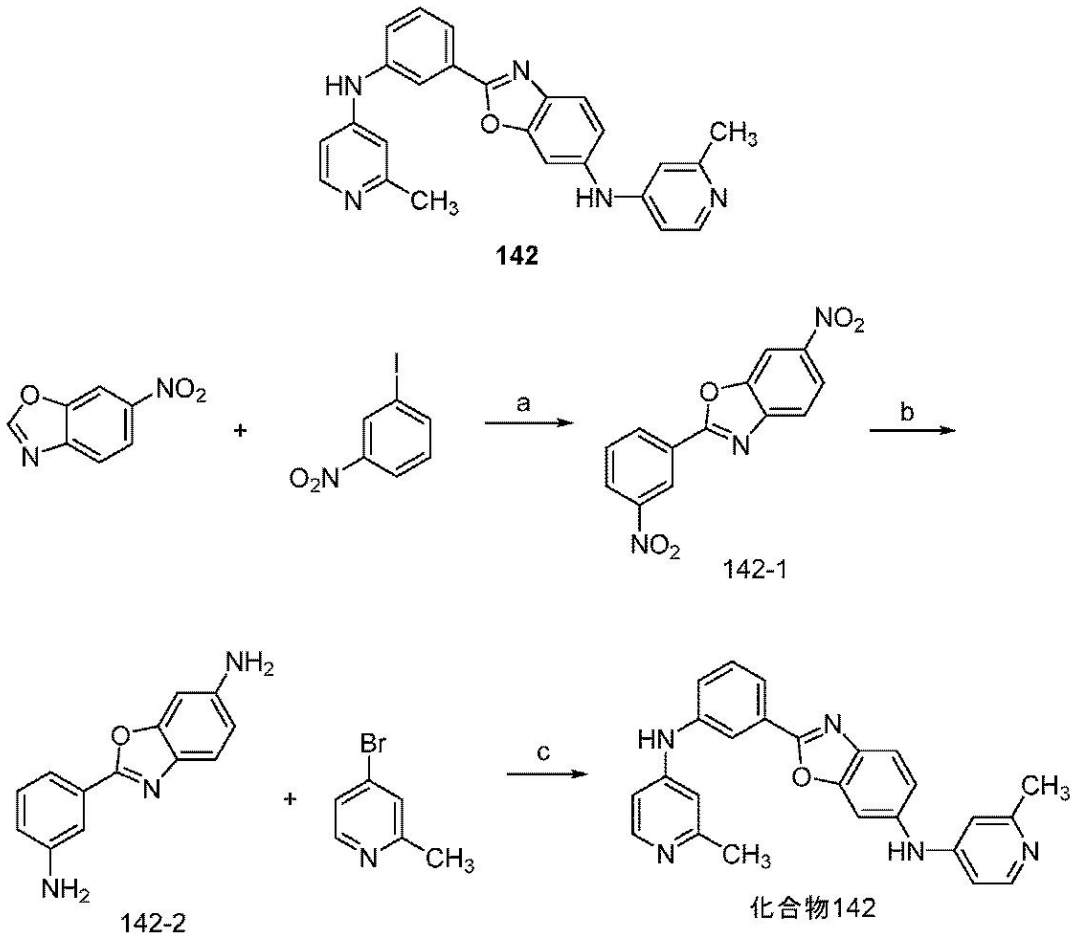
【０６７６】

化合物１４１(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－６－アミン)：$C_{25}H_{21}N_5O$；４０７.４７ｇ／モル；３２ｍｇ；白色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４０８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６５分、＞９５.００％(２１４および２５４ｎｍ)。

【０６７７】

実施例１４２：化合物１４２(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－６－アミン)

【化９９２】



スキーム128

スキーム１２８に示されている方法で化合物１４２を調製した。

【０６７８】

工程ａ：６－ニトロベンゾ[ｄ]オキサゾール(５００ｍｇ、３.０５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２０ｍＬ)中溶液に、１－ヨード－４－ニトロベンゼン(９１０ｍｇ、３.６５ｍｍｏｌ)、リチウムｔ－ブトキシド(４９０ｍｇ、６.１０ｍｍｏｌ)およびＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(１７５ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物をＡｒ下、１００℃で終夜撹拌した。水(６０ｍＬ)を加え、混合物ＤＣＭ(３×６０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をブライン(１０ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物化合物１４２－１を得た。粗生成物(１.２ｇ)を次の工程でそのまま使用した。

【０６７９】

工程ｂ：粗製の化合物１４２－１(１.２ｇ)のエタノール(１５ｍＬ)中溶液に、スプーン１杯のラネーニッケルおよびＮ$_2$Ｈ$_4$・Ｈ$_2$Ｏ(３ｍＬ)を加えた。混合物をＮ$_2$下、室温で１時間撹拌した。混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物を分取ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、２５４ｎｍ、シリカ)で精製して、化合物１４２－２を褐色固体として得た(５６３ｍｇ、収率４２％)。

【０６８０】

工程ｃ：化合物１４２－２(２５０ｍｇ、１.１ｍｍｏｌ)のエタノール(６０ｍＬ)中溶液に、４－ブロモ－２－メチルピリジン(０.０６ｍＬ、１.１ｍｍｏｌ)、Ｐｄ$_2$ｄｂａ$_3$(１００ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$(１７０ｍｇ、１.２ｍｍｏｌ)およびＸ－Ｐｈｏｓ(２６１ｍｇ、０.５５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１００℃で終夜撹拌した。水(１５０ｍＬ)を加え、混合物を酢酸エチル(２×１５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相を

ブライン(２０ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４２を白色の固体として得た(４０ｍｇ、収率５３％)。

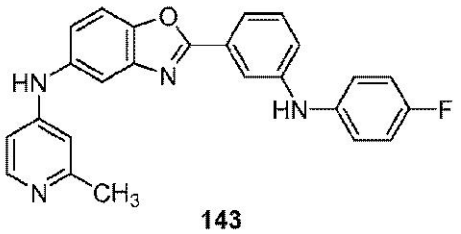
【０６８１】

化合物１４２(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－６－アミン)：$C_{25}H_{21}N_5O$；４０７.４７ｇ／モル；４０ｍｇ；白色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４０８[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５３分、＞９５.００％(２１４および２５４ｎｍ)。

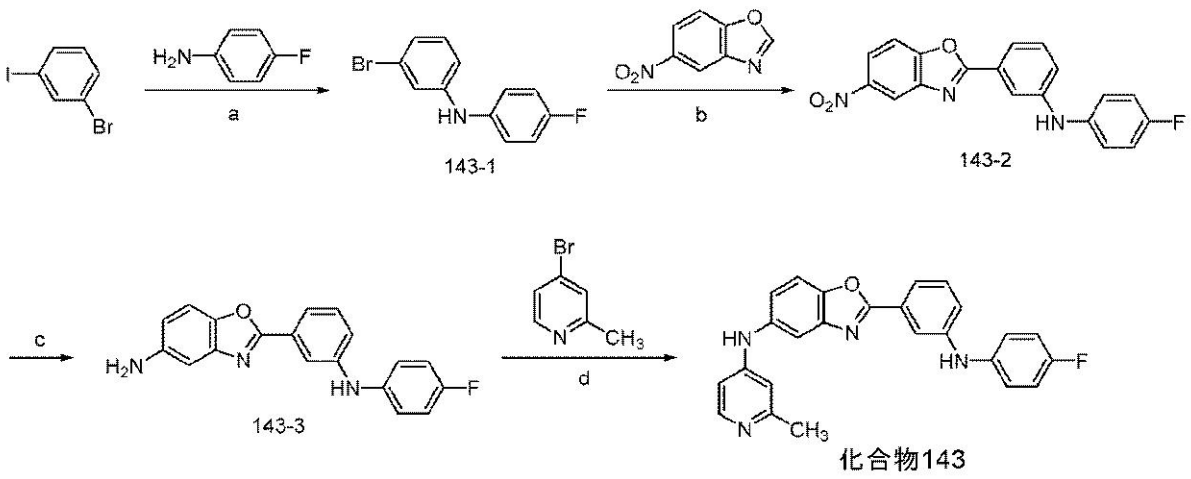
【０６８２】

実施例１４３：化合物１４３(２－(３－((４－フルオロフェニル)アミノ)フェニル)－Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－５－アミン)

【化９９３】



143



スキーム129

スキーム１２９に示されている方法で化合物１４３を調製した。

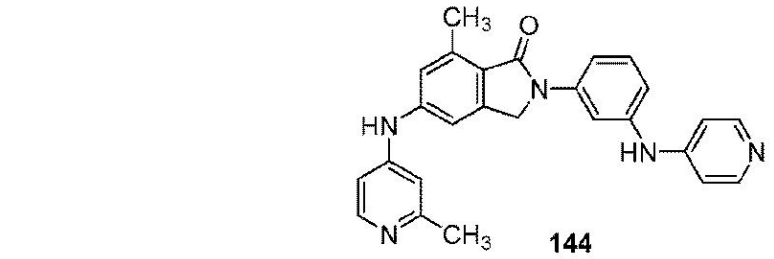
【０６８３】

工程ａ：１－ブロモ－３－ヨードベンゼン(２００ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)のキシレン(１０ｍＬ)中溶液に、Ａｒ下で４－フルオロアニリン(４０ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)、Ｐｄ($PPh_3)_2Cl_2$(２５ｍｇ、０.０３６ｍｍｏｌ)、ＰＰｈ(１０ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ)およびｔ－ＢｕＯＮａ(１２０ｍｇ、１.０８ｍｍｏｌ)を加えた。混合物をＡｒ下、１４０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をＥＡ／ＰＥ(０％～１０％)で精製して、化合物１４３－１を黄色の固体として得た(１５０ｍｇ、収率８０％)。

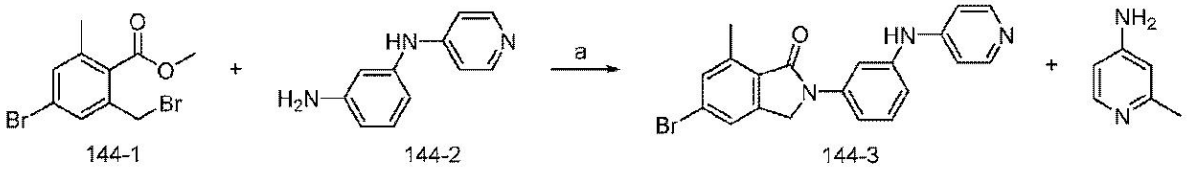
【０６８４】

工程ｂ：化合物１４３－１(１６０ｍｇ、０.６ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(５ｍＬ)中溶液に、Ａｒ下、室温で５－ニトロベンゾ[ｄ]オキサゾール(７５ｍｇ、０.５ｍｍｏｌ)、Ｐｄ($Ph_3)_4$(５７ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)およびｔ－ＢｕＬｉ(６０ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)を加えた。混合物をＡｒ下、１００℃で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をＥＡ／ＰＥ(０％～１０％)で精製して、化合物１４３－２を黄色の固体として得た(５０ｍｇ、収率５０％)。

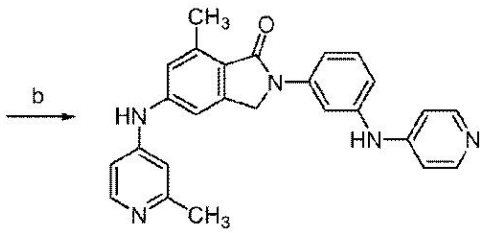
【０６８５】
工程ｃ：化合物１４３－２(５０ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(６ｍＬ)およびＤＣＭ(３ｍＬ)中溶液に、Ｈ$_2$下、室温でＮＨ$_2$ＮＨ$_2$・Ｈ$_2$Ｏ(１４ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ)およびラネーＮｉ(１０ｍｇ)を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液を濃縮して、化合物１４３－３を黄色の固体として得た(５０ｍｇ、収率１００％)。
【０６８６】
工程ｄ：化合物１４３－３(１００ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(３ｍＬ)中溶液に、Ａｒ下、室温で４－ブロモ－２－メチルピリジン(１００ｍｇ、０.６ｍｍｏｌ)、Ｘ－ｐｈｏｓ(７４ｍｇ、０.０６２ｍｍｏｌ)、Ｐｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$(３０ｍｇ、０.０３１ｍｍｏｌ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(２００ｍｇ、１.５５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物をＡｒ下、１００℃で終夜撹拌した。反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$／Ｈ$_2$Ｏ／ＭｅＣＮ)で精製して、化合物１４３を黄色の固体として得た(３８.２ｍｇ、収率３０％)。
【０６８７】
化合物１４３(２－(３－((４－フルオロフェニル)アミノ)フェニル)－Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－５－アミン)：Ｃ$_{25}$Ｈ$_{19}$ＦＮ$_4$Ｏ；４１０.４５ｇ／モル；３８.２ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４１１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.１０６分、＞９５.００％(２１４および２５４ｎｍ)。
【０６８８】
実施例１４４：化合物１４４(７－メチル－５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)
【化９９４】



144



144-1　144-2　144-3



化合物144

スキーム130

スキーム１３０に示されている方法で化合物１４４を調製した。
【０６８９】
工程ａ：化合物１４４－１(６４０ｍｇ、２ｍｍｏｌ)および化合物１４４－２(４０７

ｍｇ、２.２ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(１０ｍＬ)中混合物に、ＴＥＡ(６０６ｍｇ、６ｍｍｏｌ)を加え、混合物を８５℃で１６時間撹拌した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ＤＣＭ中０～２０％ＭｅＯＨ)で精製して、化合物１４４－３を固体として得た(４００ｍｇ、収率５０.８％)。

【０６９０】

工程ｂ：化合物１４４－３(１５０ｍｇ、０.３８ｍｍｏｌ)のｔ－ＢｕＯＨ(５ｍＬ)／トルエン(５ｍＬ)中混合物に、２－メチルピリジン－４－アミン(５０ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(２０ｍｇ、０.０２ｍｍｏｌ)、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ(２０ｍｇ、０.０２ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(２４７ｍｇ、０.７６ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４４を黄色の固体として得た(１５ｍｇ、収率１０％)。

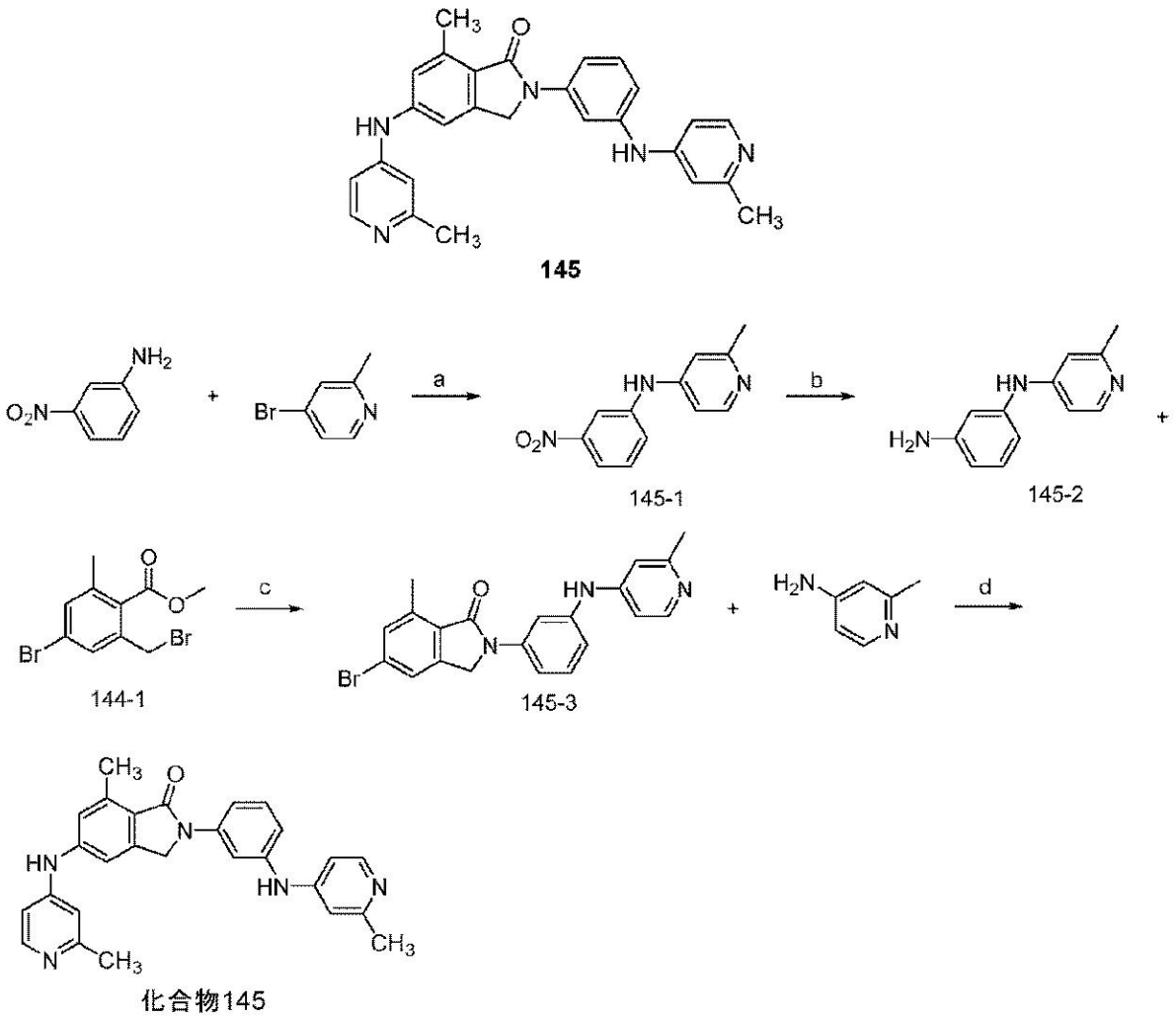
【０６９１】

化合物１４４(７－メチル－５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)：$C_{26}H_{23}N_5O$；４２１.４９ｇ／モル；１５ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４２２[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３０分、＞９５.００％(２１４および２５４ｎｍ)。

【０６９２】

実施例１４５：化合物１４５(７－メチル－５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－２－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化９９５】



スキーム131

スキーム１３１に示されている方法で化合物１４５を調製した。

【０６９３】

工程ａ：３－ニトロアニリン(２.７６ｇ、０.０２モル)の１,４－ジオキサン(３０ｍＬ)中撹拌混合物に、N_2下、４－ブロモ－２－メチルピリジン(３.４２ｇ、０.０２モル)、Cs_2CO_3(１３ｇ、０.０４モル)、$Pd_2(dba)_3$(２８０ｍｇ、０.２５ｍｍｏｌ)およびキサントホス(２８０ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ)を加えた。生成した混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応物を水(６０ｍＬ)でクエンチし、ＥｔＯＡｃ(３×５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃ)で精製して、化合物１４５－１を黄色の固体として得た(４ｇ、収率８７％)。

【０６９４】

工程ｂ：化合物１４５－１(４ｇ、１７.５ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(１００ｍＬ)中混合物に、Ｐｄ／Ｃ(４００ｍｇ)を加え、混合物をH_2下、室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を珪藻土で濾過して、化合物１４５－２を黄色の固体として得た(３ｇ、収率８８.７％)。

【０６９５】

工程ｃ：化合物１４４－１(４００ｍｇ、１.２５ｍｍｏｌ)および化合物１４５－２(２７３ｍｇ、１.３ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(１０ｍＬ)中混合物に、ＴＥＡ(２５３ｍｇ、２.５ｍｍｏｌ)を加え、混合物を８５℃で１６時間撹拌した。合わせた有機相を濃縮した。残

渣をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ＤＣＭ中０～２０％ＭｅＯＨ)で精製して、化合物１４５－３を固体として得た(３００ｍｇ、収率５９％)。

【０６９６】

工程ｄ：化合物１４５－３(１５０ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)のｔ－ＢｕＯＨ(５ｍＬ)／トルエン(５ｍＬ)中混合物に、２－メチルピリジン－４－アミン(３９ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(２０ｍｇ、０.０２ｍｍｏｌ)、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ(２０ｍｇ、０.０２ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(２３４ｍｇ、０.７２ｍｍｏｌ)を加え、混合物をN_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮したおよび粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４５を黄色の固体として得た(１８ｍｇ、収率１１％)。

【０６９７】

化合物１４５(７－メチル－５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－２－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)：$C_{27}H_{25}N_5O$；４３５.５３ｇ／モル；１８ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４３６$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４１分、＞９５.００％(２１４および２５４ｎｍ)。

【０６９８】

実施例１４６：生物学的アッセイ

Ｆｏｘｐ３誘導アッセイ

Ｃ５７／Ｂｌ６マウス由来の、ソートまたは濃縮した(Miltenyi磁気分離)ＣＤ４の慣例的Ｔ細胞(Ｔｃｏｎｖｓ－ＣＤ４＋／ＣＤ２５)をｉＴｒｅｇの誘導に使用した。１０μｇ／ｍＬプレートに結合した抗ＣＤ３抗体(１ウェル当たり５０μｌ、９６－ウェルプレート)、２.５μｇ／ｍＬの溶解性抗ＣＤ２８抗体、１００ＩＵ／ｍＬのＩＬ２および５ｎｇ／ｍＬのＴＧＦ－βを、異なる濃度の薬物(通常０.０１ｕＭ～１０ｕＭに滴定)の非存在下または存在下で使用した。誘導に対する陰性対照として、ＴＧＦ－βを含まない試料を使用した。

【０６９９】

刺激、ＴＧＦ－βおよび薬物の存在下での３日間の培養後、ゲーティングおよび有毒性用量の排除のため、固定可能な生存／死滅細胞染色(Life Technologies, NY)を用いて細胞を染色した。マウス　Ｆｏｘｐ３緩衝液キットを使用して、製造者の指示書(BD Bioscience, San Jose, CA)に従い細胞を固定し、透過性にした。抗ＣＤ４抗体および抗Ｆｏｘｐ３抗体を使用して、細胞を染色した。染色後、フローサイトメーターを使用して細胞を取得した。

【０７００】

Ｊｕｒｋａｔ－ＦｏｘＰ３リポーターアッセイ(BPS Bioscience, Cat#60628による)

細胞培養プロセス：５０ｍｌコニカルチューブおよび５ｍｌの予め温めたThaw Medium2(Ｇ４１８なし)を有するＴ－２５培養物フラスコを準備する。絶え間なくかつゆっくりと撹拌しながら、細胞を３７℃水槽内ですばやく解凍する。Thaw Medium2(Ｇ４１８なし)を有するコニカルチューブに全内容物を直ちに移し、細胞を２００ｘｇで３分間遠心分離する。細胞を６ｍｌの予め温めたThaw Medium2(Ｇ４１８なし)に再懸濁させ、Thaw Medium2(Ｇ４１８なし)を含有するＴ２５培養フラスコに全内容物を移す。５％ＣＯ２を有する、加湿した３７℃インキュベーター内で細胞をインキュベートする。インキュベーションから４８時間後、細胞を２５０ｘｇで５分間遠心分離し、新鮮なThaw Medium2(Ｇ４１８なし)に再懸濁させる。２～３日間成長を継続してモニターし、培地を変えて、死滅したデブリを除去する。多数の細胞コロニー(凝集塊で)が出現し始めた後(健康な細胞分裂を示す)、Growth Medium2B(Ｇ４１８を含有)に切り替える。

【０７０１】

アッセイプロトコール後：(ＣＤ３／ＣＤ２８)

１.白色の遮光性３８４－ウェルプレート内で、Ｊｕｒｋａｔ－ＦｏｘＰ３－ルシフェラーゼリポーター細胞、約２.５×１０３個の細胞／ウェル(１ウェル当たり１０μＬ)を、１％ペニシリン／ストレプトマイシン)を補充した、アッセイ培地(ＲＰＭＩ　１６４０

培地(Thermo Fisher, Cat.#A1049101)内で、Human T-ActivatorCD3/CD28 Dynabead(Thermo Fisher, Cat.No.11161D)の非存在下および存在下で(比：１：５)培養した。

【０７０２】

２.段階希釈範囲１～６０,０００ｎＭの薬物を生成し、１０μＬの薬物を加え、これにより１～３０,０００ｎＭの範囲が生じ、穏やかにサッキングしながらこれを混合する。一部の実験では範囲は１０～２０,０００ｎＭである。薬物の存在下および非存在下、５％CO_2を用いて、細胞を３７℃で１２時間培養した。

【０７０３】

３.プロトコールに従い、ONE-Step(商標)Luciferase Assay System(BPS Bioscience, Cat.#60690)を各ウェルに加える。等容量のルシフェラーゼアッセイ作業用溶液(構成成分Ａ＋構成成分Ｂ)を各ウェルの培地に加える。一例として、２０μｌの培地を有する３８４ウェルプレートは、１ウェル当たり２０μｌのルシフェラーゼアッセイ作業用溶液を必要とする。

【０７０４】

４.プレートを室温で≧１５分間穏やかに振動させる。照度計を使用してホタル発光を測定する。

【０７０５】

本明細書で開示されている、選択された化合物のＡｋｔ３阻害および活性化の活性が表１および２にそれぞれ示されている。

【０７０６】

ホスホ－Ａｋｔアイソフォーム特異性アッセイ

ヒトのＣＤ４＋／ＣＤ４５ＲＡ＋／ＣＤ２５－未刺激のＴ細胞を、誘導条件下(ＩＬ－２／抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８＋ＴＧＦβ)、化合物の非存在下または存在下で７２時間プレーティングした。各ホスホ－ＡＫＴアイソフォームに対する化合物の特異性を決定するため、ホスホ－ＡＫＴ細胞のＨＴＲＦキット(Cisbioカタログ番号63ADK078PEG(ｐＡＫＴ１)、63ADK080PEG(ｐ－ＡＫＴ２)および63ADK082PEG(ｐＡＫＴ３))を製造業者の仕様に従い使用した。簡単に説明すると、上清の除去後、細胞を溶解し、全タンパク質濃度を測定し、すべての試料に対して正規化した。細胞溶解物を３８４ウェルプレートに移し、Ｅｕクリプテート抗体＋ｄ２抗体混合物を加えた。このプロセスは各アイソフォームに対して同じであったが、各キットからそれぞれ対応するアイソフォーム抗体を利用した。陽性および陰性対照(キットで供給)を各実験に組み込んだ。プレートを終夜インキュベートした。ＴＲＦ蛍光プロトコールに対する設定を利用して、Varioskan Luxリーダーでデータ収集を実施した。データは、ＤＭＳＯで処理した対照に対する変化のパーセントとして提示された。各試験条件を２回反復で実行し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０７０７】

このアッセイプロトコールを少なくとも部分的に使用して、図６により例示されているデータを得た。

【０７０８】

ＩＬ－１０　ＥＬＩＳＡアッセイ

刺激条件(ＩＬ－２／抗－ＣＤ３／抗－ＣＤ２８)下、化合物の非存在下または存在下で、ヒトＣＤ４＋／ＣＤ２５＋天然Ｔｒｅｇ細胞をプレーティングした。インキュベーションから２４および４８時間後、上清を収集し、製造業者の仕様(Invitrogen BMS215-2)に従い、ヒトＩＬ－１０ＥＬＩＳＡキットを使用して、ＩＬ－１０濃度を決定した。簡単に説明すると、上清を、プレコートした９６－ウェルＥＬＩＳＡプレートに加え、インキュベートし、これに続いてビオチン－コンジュゲート検出抗体およびストレプトアビジン－ＨＲＰを加えた。インキュベーション後、基質を加え、酸の添加により反応を停止した。Varioskan Luxリーダーを使用して吸光度を４５０ｎｍで測定した。公知の濃度のＩＬ－１０(キットで提供)を使用して、標準曲線を作成し、上清中のＩＬ－１０の濃度

を計算した。データは、未処理の刺激した細胞対照に対する変化のパーセントとして提示された。各試験条件を３連で実行し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０７０９】

このアッセイプロトコールを少なくとも部分的に使用して、図７および８により例示されているデータを得た。

【０７１０】

ＦｏｘＰ３　ＥＬＩＳＡアッセイ

ヒトＣＤ４＋／ＣＤ４５ＲＡ＋／ＣＤ２５－未刺激のＴ細胞を、誘導条件(ＩＬ－２／抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８＋ＴＧＦβ)下、化合物の非存在下または存在下で７２時間プレーティングした。インキュベーション後、細胞を溶解し、製造業者の仕様(LSBio, LS-F5047)に従い、Human FoxP3 ELISAキットを使用して、ＦｏｘＰ３タンパク質を溶解物中で測定した。簡単に説明すると、溶解物を、プレコートした９６－ウェルＥＬＩＳＡプレートに加え、インキュベートし、これに続いてビオチン－コンジュゲート検出抗体およびストレプトアビジン－ＨＲＰと共にインキュベートした。インキュベーション後、基質を加え、酸の添加により反応を停止した。Varioskan Luxリーダーを使用して、吸光度を４５０ｎｍで測定した。公知の濃度のＦｏｘＰ３(キットで提供)を使用して、標準曲線を作成し、溶解物中のＦｏｘＰ３の濃度を計算した。データは、化合物の非存在下で誘導された細胞に対する変化のパーセントとして提示された。各試験条件を２回反復で実行し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０７１１】

このアッセイプロトコールを少なくとも部分的に使用して、図５により例示されているデータを得た。

【０７１２】

ｉＴｒｅｇ誘導アッセイ

ソートしたヒトＣＤ４Ｔ細胞をｉＴｒｅｇの誘導のために使用した。異なる濃度の薬物の非存在下または存在下で、ヒトＴ細胞活性化ビーズ(Gibco Dynabeads CD3/CD28)、１００ＩＵ／ｍＬのＩＬ２および５ｎｇ／ｍＬのＴＧＦ－βを使用した。誘導に対する陰性対照として、ＴＧＦ－βを有さない試料を使用した。ＴＧＦ－βおよび薬物による刺激の存在下で、３日間の培養後、ゲーティングおよび有毒性用量の排除のため、細胞を固定可能な生存／死滅細胞染色(Life Technologies)で染色し、製造業者の仕様(BD Bioscience)に従い、Ｆｏｘｐ３緩衝液キットを使用して、固定し、透過性にし、抗Ｆｏｘｐ３抗体で染色した。染色後、フローサイトメーターを使用して、細胞を取得した。各試験条件を２回反復で実行し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０７１３】

このアッセイプロトコールを少なくとも部分的に使用して、図１～４により例示されているデータを得た。

【０７１４】

図１～４は、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２／ＴＧＦβの存在下、本明細書に記載されているある化合物で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。図５は、本明細書に記載されている化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞におけるＦｏｘＰ３タンパク質レベルの評価を示す。図６は、本明細書に記載されている化合物１３１、２４、６９、８７、９０、９７および１０２のＡｋｔアイソフォーム特異性の評価を示す。図７は、抗ＣＤ３／抗－ＣＤ２８／ＩＬ－２刺激の存在下、本明細書に記載されている化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２で２４時間処置したヒトｎＴｒｅｇ細胞からの上清におけるＩＬ－１０の評価を示す。図８は、抗ＣＤ３／抗－ＣＤ２８／ＩＬ－２刺激の存在下、本明細書に記載されている化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２で４８時間処置したヒトｎＴｒｅｇ細胞からの上清におけるＩＬ－１０の評価を示す。図９は、本明細書に記載されている化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２を用いたＰＯ処置(１０ｍｇ／ｋｇ)後０日目～４日目

のマウス脾臓内のＴｒｅｇのインビボ変化を示す。図１０は、本明細書に記載されている化合物１３１、２４、６９、７０、８７、９０、９７および１０２を用いたIV処置(１ｍｇ／ｋｇ)後０日目～３日目のマウス脾臓内のＴｒｅｇのインビボ変化を示す。

【０７１５】

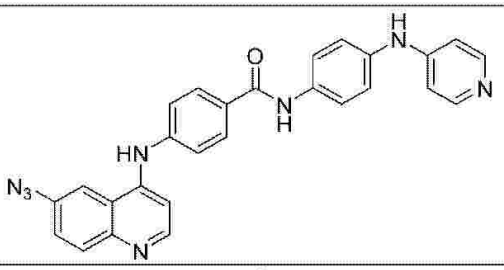
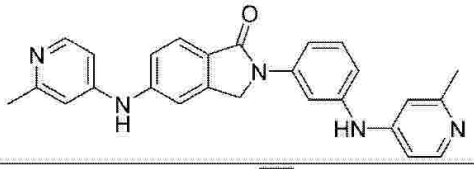
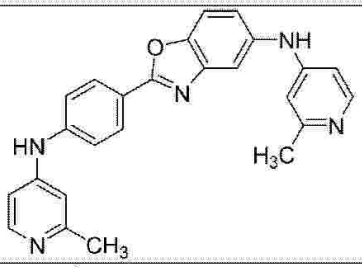
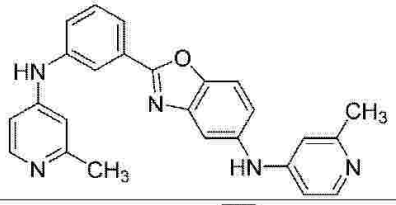
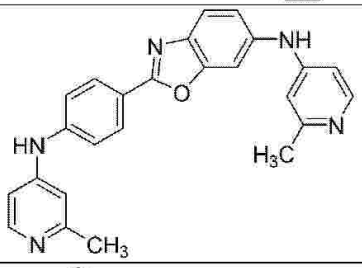
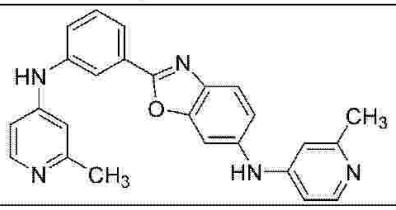
示された用量の小分子の強制経口投与を介して、ＴＣ－１腫瘍保持マウスを処置した。単回の治療から２日後、脾臓を単離し、フローサイトメトリーを使用して、Ｔｒｅｇの％を評価した。％Ｔｒｅｇを未処理の対照に対して正規化した。図１１は、化合物１３１～１３４を用いた単回強制経口投与による処置から２日後のＣ５７／Ｂｌ６マウスの単離した脾臓におけるＴｒｅｇ活性化(未処置の対照に対して正規化；フローサイトメトリーで測定)の評価を示す。図１２は、化合物１３１、１２１および１２７を用いた単回強制経口投与による処置から２日後のＣ５７／Ｂｌ６マウスの単離した脾臓におけるＴｒｅｇ活性化(未処置の対照に対して正規化；フローサイトメトリーで測定)の評価を示す。図１３は、処置(化合物１３１、１２３、１２６および１２９を用いたＰＯ)から２日後のＣ５７／Ｂｌ６マウスの単離した脾臓におけるＴｒｅｇ活性化(未処置の対照に対して正規化；フローサイトメトリーで測定)の評価を示す。

【０７１６】

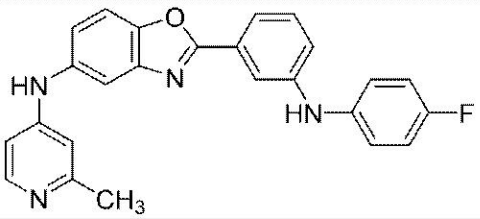
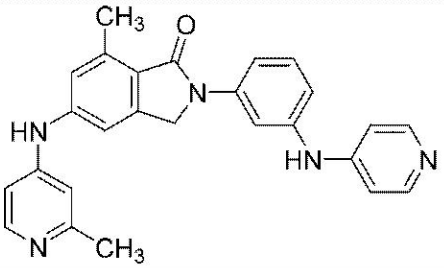
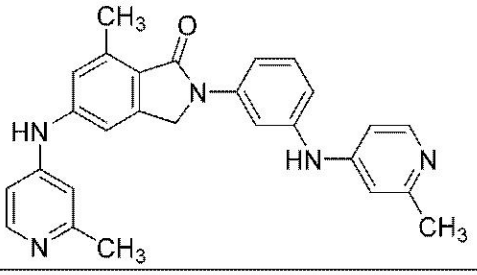
選択された、本明細書で開示されている化合物のＡｋｔ３阻害および活性化活性が表１および２にそれぞれ示されている。

【表１－１】

表 1. 選択された化合物の Akt3 阻害活性

化合物番号	構造	IC_{50} (μM)
3		< 0.5
137		< 0.5
139		<5
140		<2
141		<5
142		<5

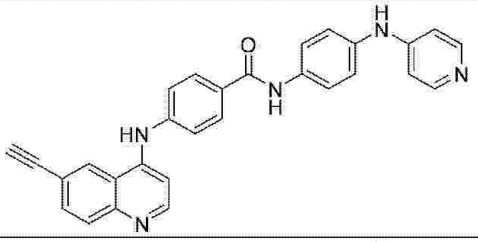
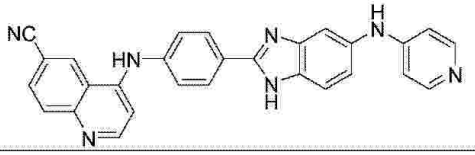
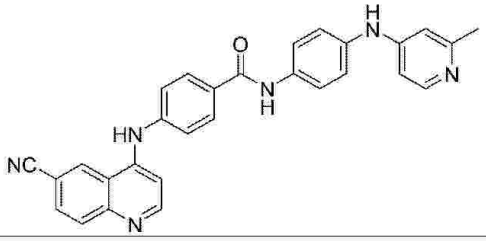
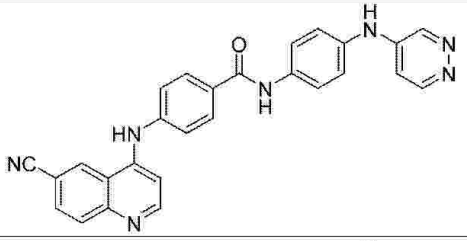
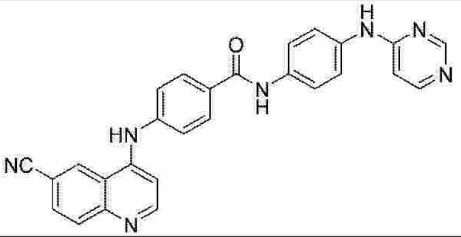
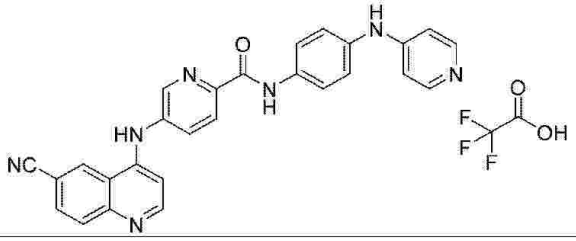
【表１－２】

143		<5
144		<1
145		<1

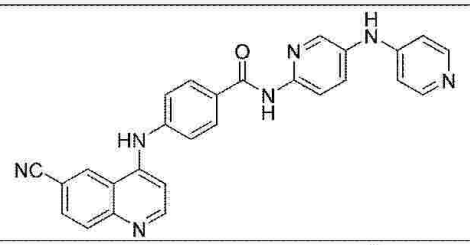
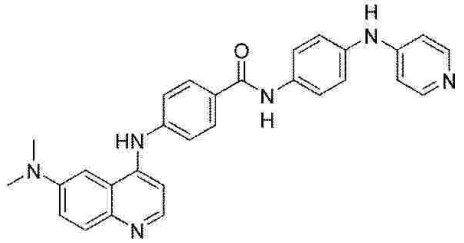
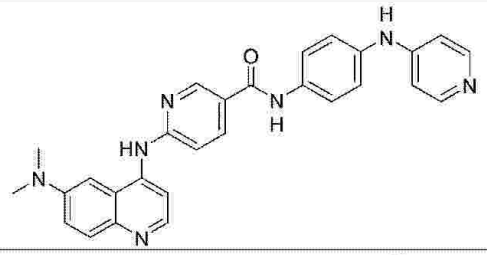
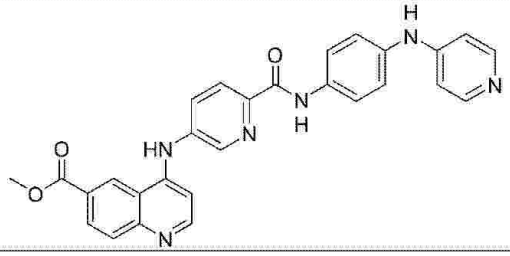
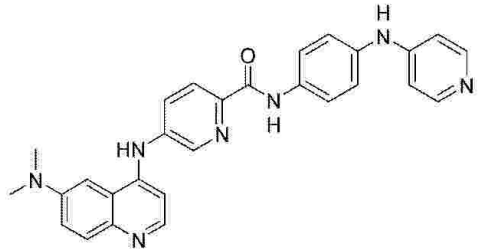
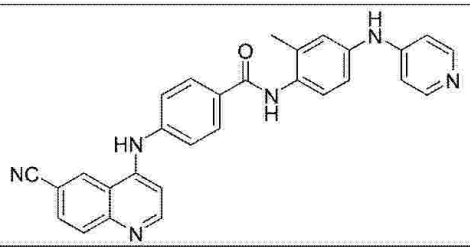
【０７１７】

【表２－１】

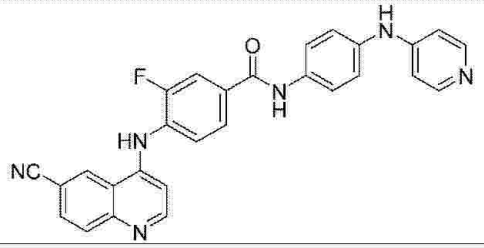
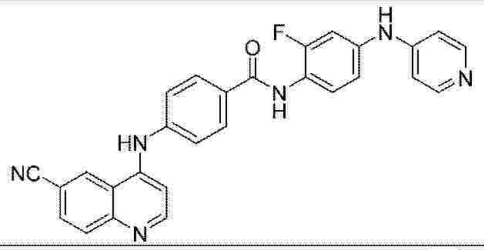
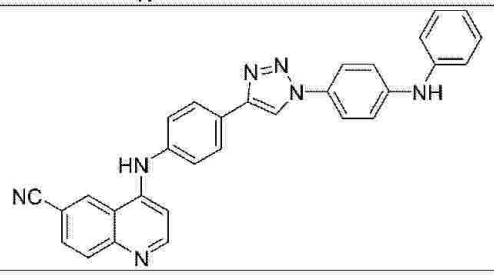
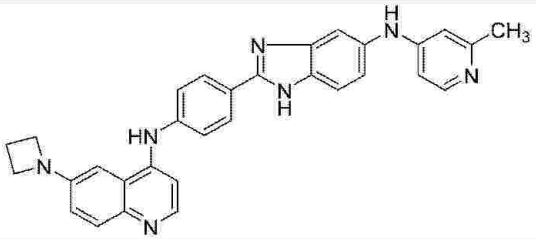
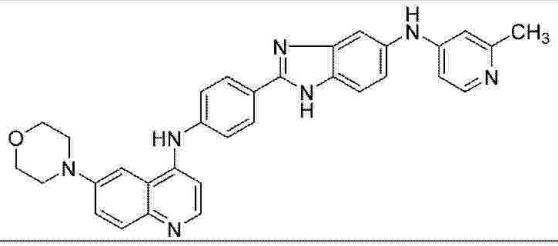
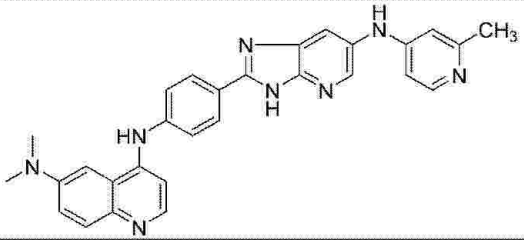
表 2. 選択された化合物の Akt3 活性化活性

化合物番号	構造	EC_{50} (μM)
2		< 2
4		< 5
5		< 5
6		< 5
7		< 5
10		< 2

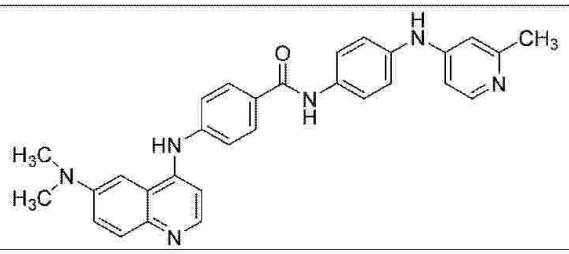
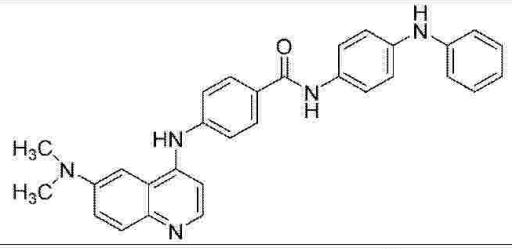
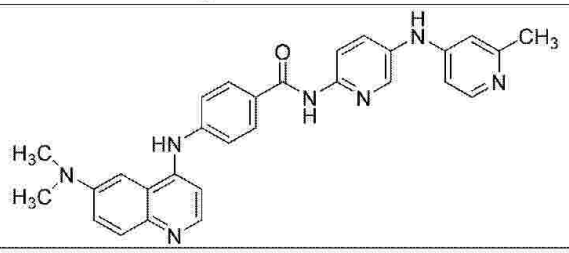
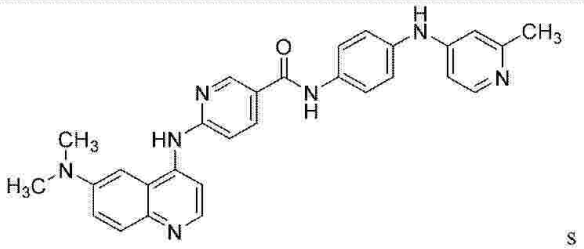
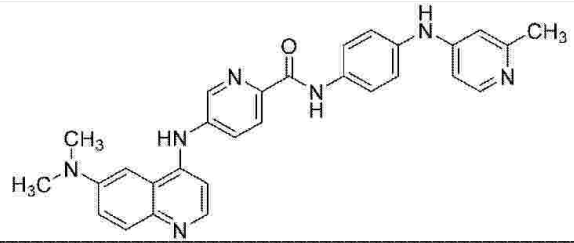
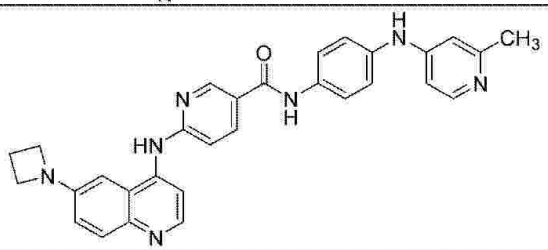
【表２－２】

11		< 0.5
15		< 1
18		< 0.5
19		< 1
24		< 0.5
53		< 2

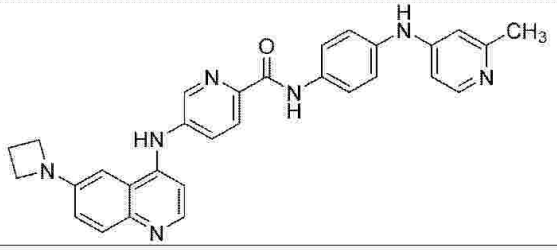
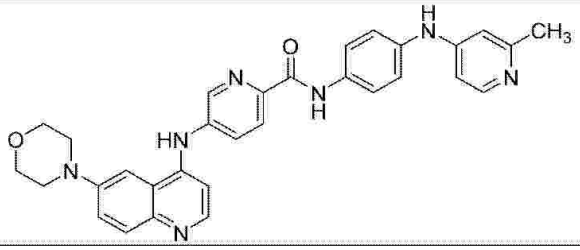
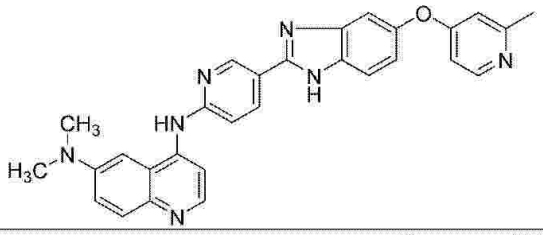
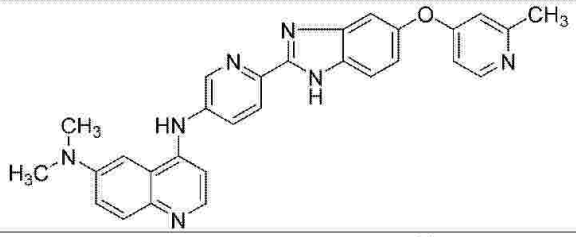
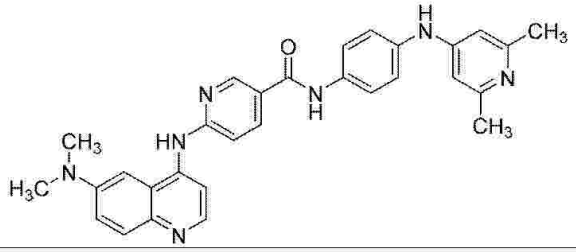
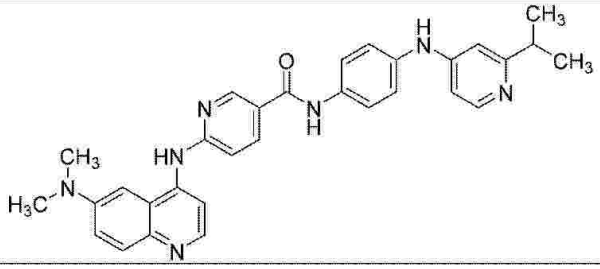
【表２－３】

55		< 5
57		< 1
62		< 0.5
68		< 1
69		< 0.5
70		< 1

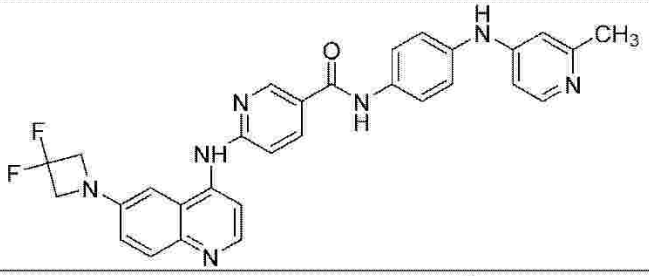
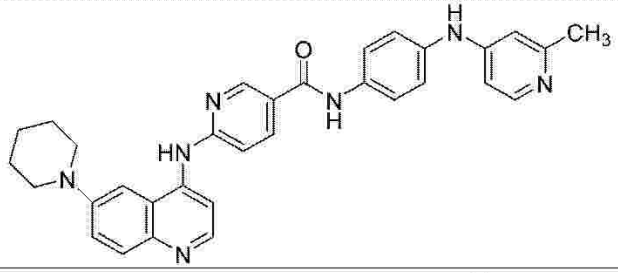
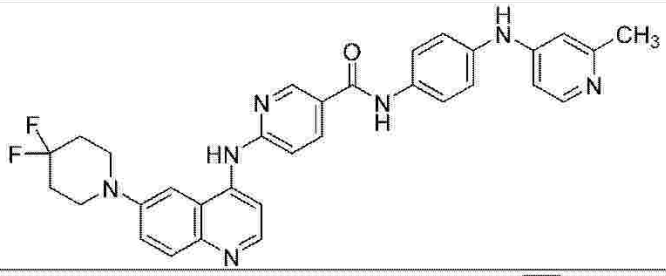
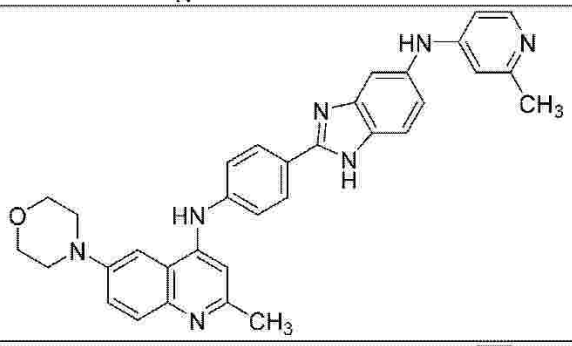
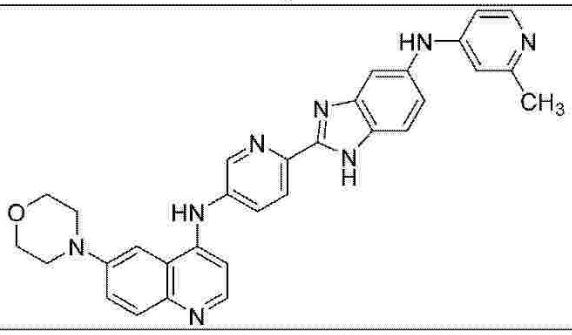
【表２－４】

77		< 1
78		< 0.5
79		< 1
83		< 0.5
84		< 0.5
87		< 0.5

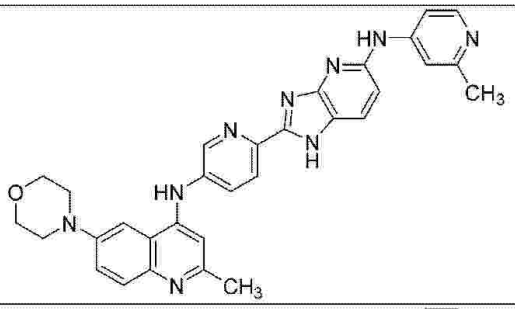
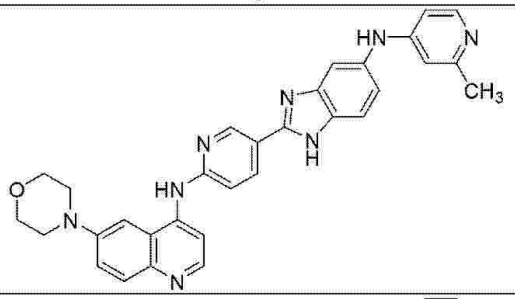
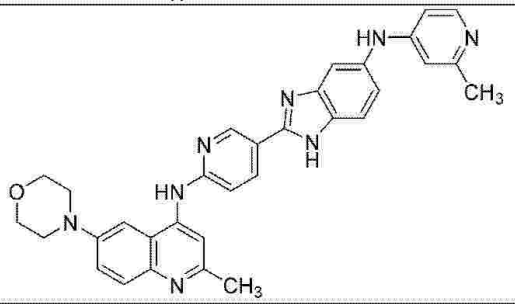
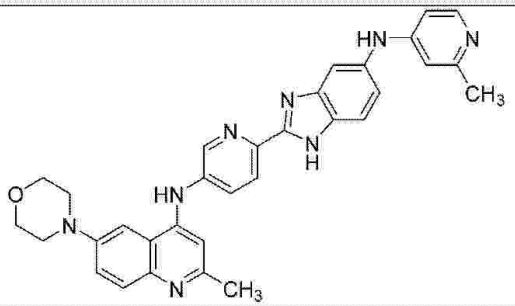
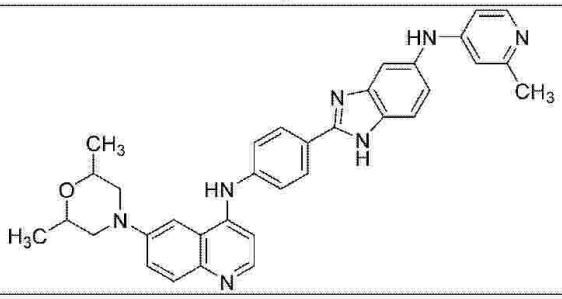
【表２－５】

88		< 0.5
90		< 0.5
91		< 0.5
92		< 1
96		< 1
97		< 0.5

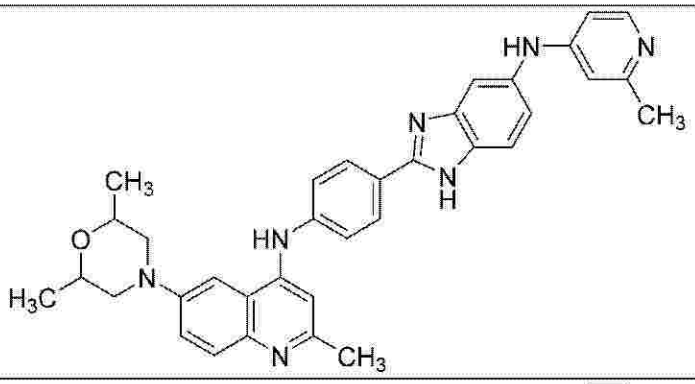
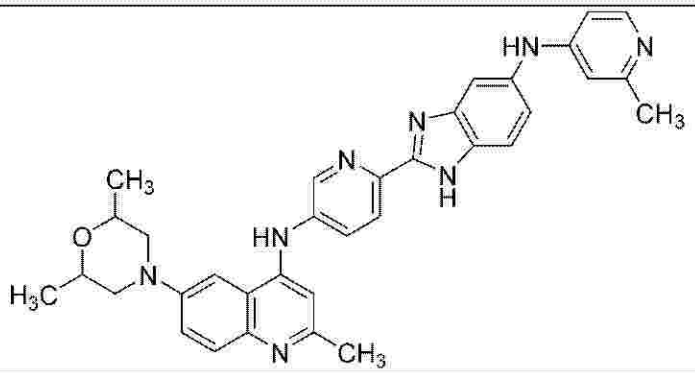
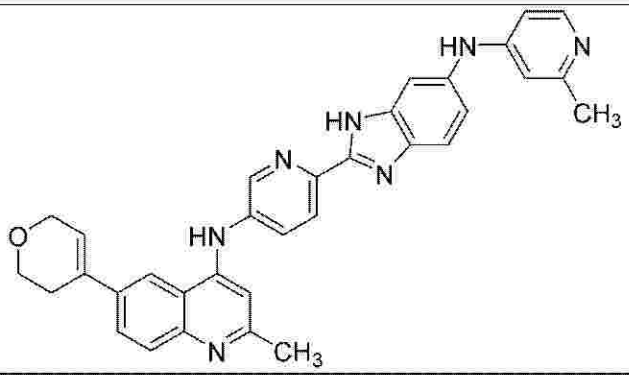
【表２－６】

102		< 0.5
110		< 0.5
111		< 0.5
120		< 0.1
121		< 0.02

【表２－７】

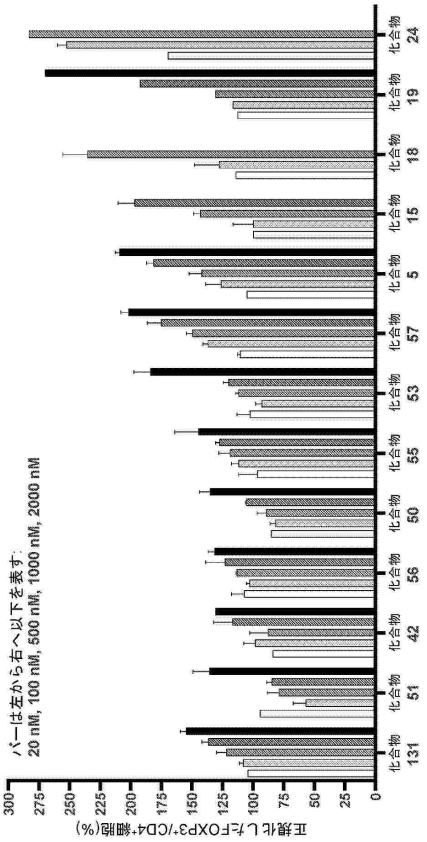
122		< 2
123		< 0.05
125		< 0.05
126		< 0.05
127		< 0.02

【表２－８】

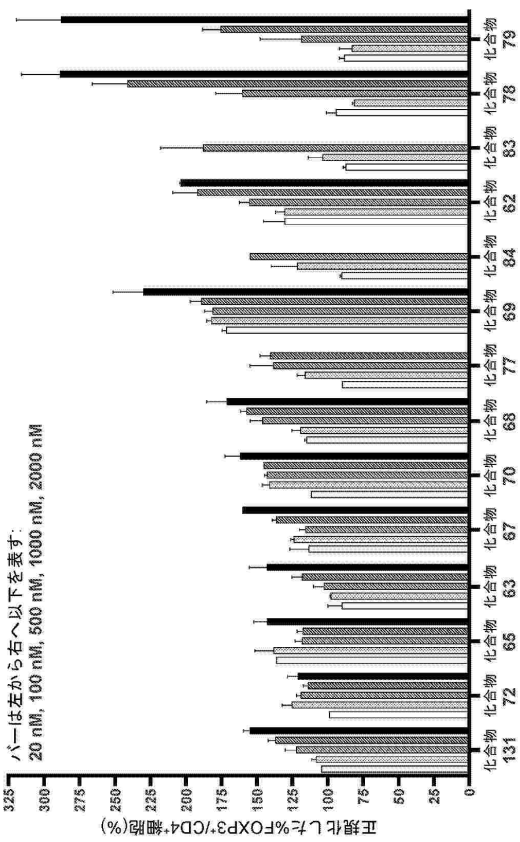
128		< 0.05
129		< 0.05
135		< 0.5

【図面】

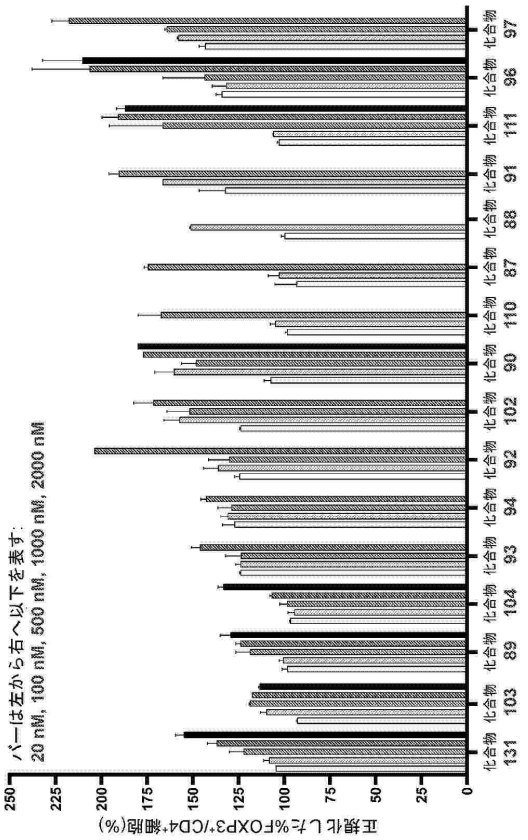
【図１】


正規化した%FOXP3+/CD4+細胞(%)
バーは左から右へ以下を表す:
20 nM, 100 nM, 500 nM, 1000 nM, 2000 nM
化合物 131 51 42 56 50 55 53 57 5 15 18 19 24

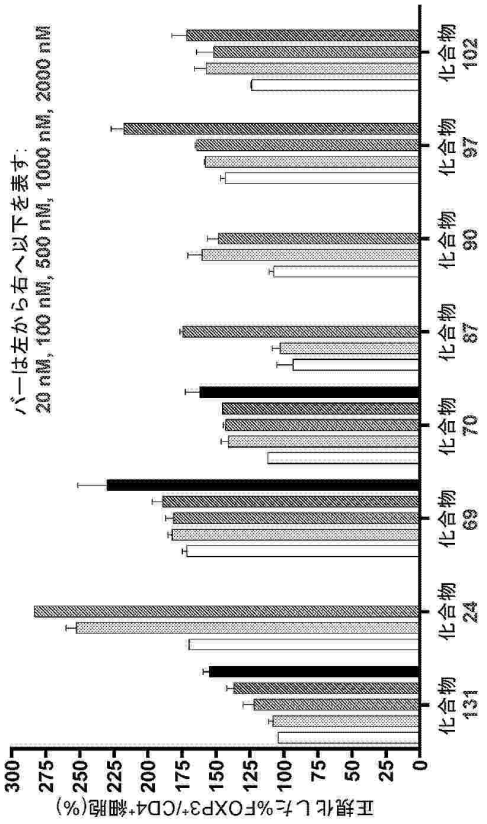
【図２】


正規化した%FOXP3+/CD4+細胞(%)
バーは左から右へ以下を表す:
20 nM, 100 nM, 500 nM, 1000 nM, 2000 nM
化合物 131 72 65 63 67 70 68 77 69 84 62 83 78 79

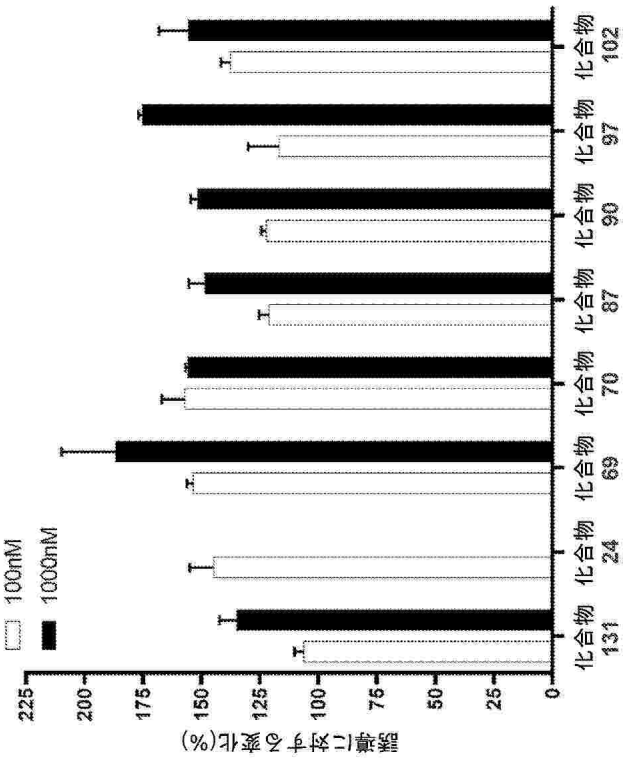
【図３】


正規化した%FOXP3+/CD4+細胞(%)
バーは左から右へ以下を表す:
20 nM, 100 nM, 500 nM, 1000 nM, 2000 nM
化合物 131 103 89 104 93 94 92 102 90 110 87 88 91 111 96 97

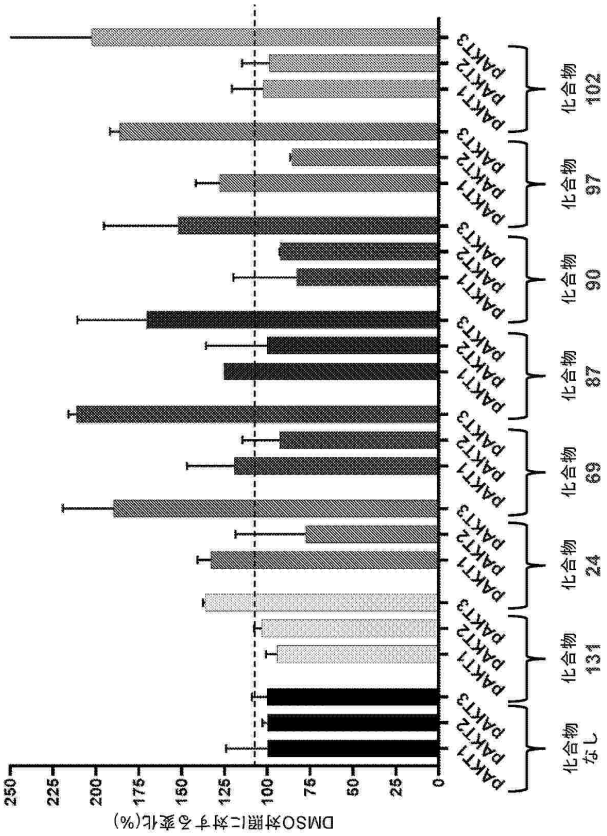
【図４】


正規化した%FOXP3+/CD4+細胞(%)
バーは左から右へ以下を表す:
20 nM, 100 nM, 500 nM, 1000 nM, 2000 nM
化合物 131 24 69 70 87 90 97 102

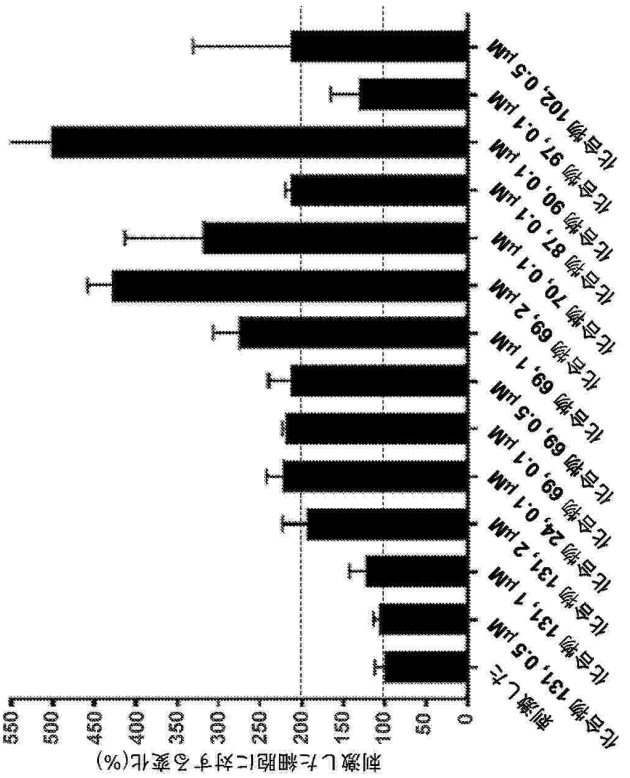
【図５】


100nM
1000nM
誘導に対する変化(%)
化合物 131
化合物 24
化合物 69
化合物 70
化合物 87
化合物 90
化合物 97
化合物 102

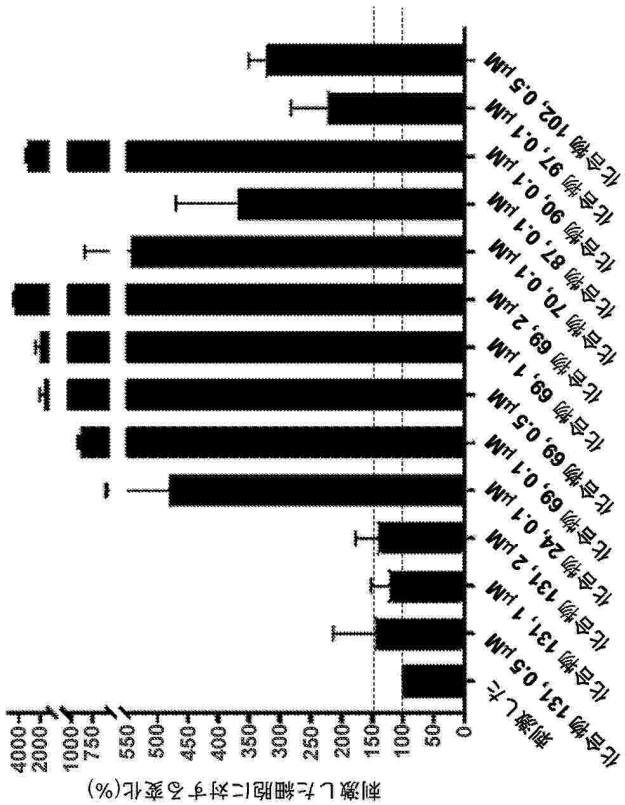
【図６】


DMSO対照に対する変化(%)
化合物 なし
化合物 131
化合物 24
化合物 69
化合物 70
化合物 87
化合物 90
化合物 97
化合物 102
pAKT1
pAKT2
pAKT3

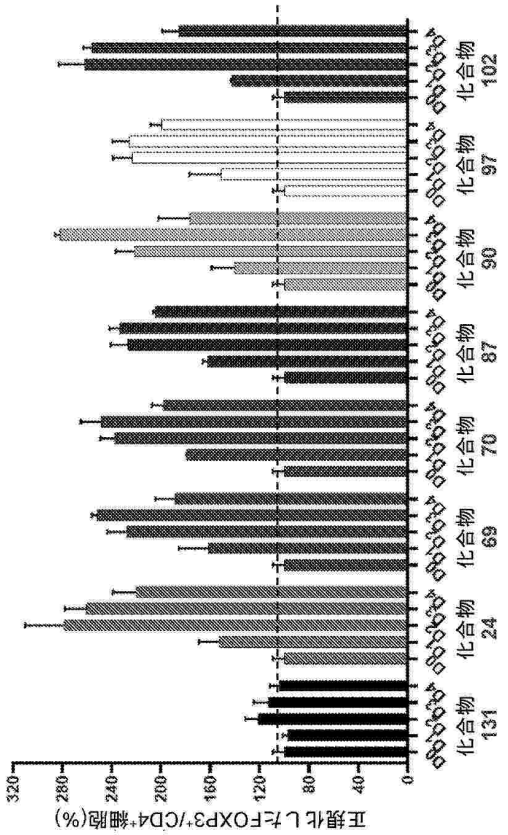
【図７】


刺激した細胞に対する変化(%)
刺激した
化合物 131, 0.5 μM
化合物 131, 1 μM
化合物 131, 2 μM
化合物 24, 0.1 μM
化合物 69, 0.1 μM
化合物 69, 0.5 μM
化合物 69, 1 μM
化合物 69, 2 μM
化合物 70, 0.1 μM
化合物 87, 0.1 μM
化合物 90, 0.1 μM
化合物 97, 0.1 μM
化合物 102, 0.5 μM

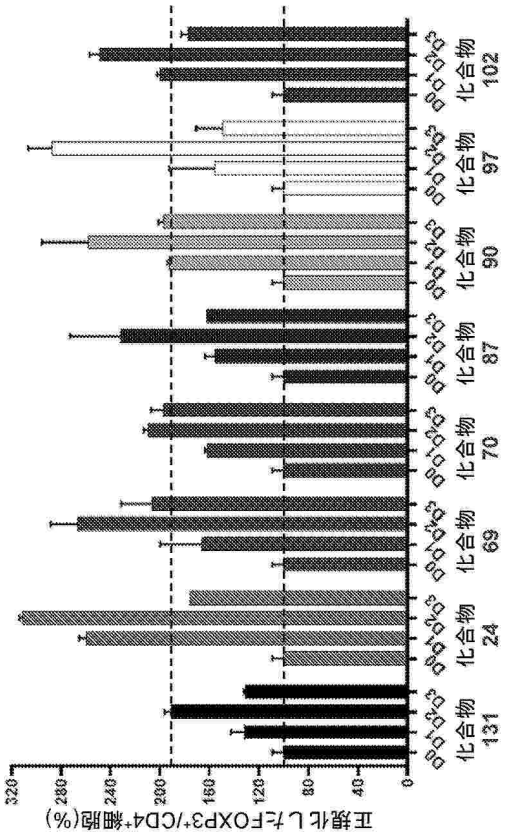
【図８】


刺激した細胞に対する変化(%)
刺激した
化合物 131, 0.5 μM
化合物 131, 1 μM
化合物 131, 2 μM
化合物 24, 0.1 μM
化合物 69, 0.1 μM
化合物 69, 0.5 μM
化合物 69, 1 μM
化合物 69, 2 μM
化合物 70, 0.1 μM
化合物 87, 0.1 μM
化合物 90, 0.1 μM
化合物 97, 0.1 μM
化合物 102, 0.5 μM

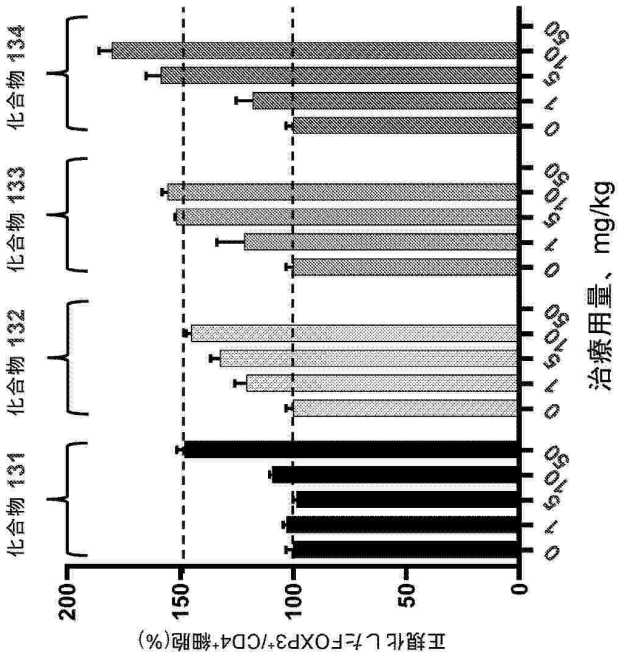
【図９】



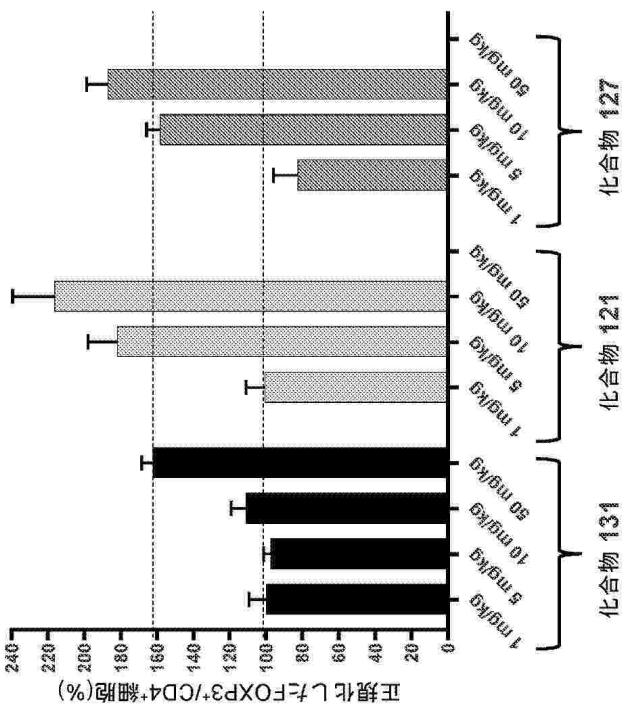
【図１０】



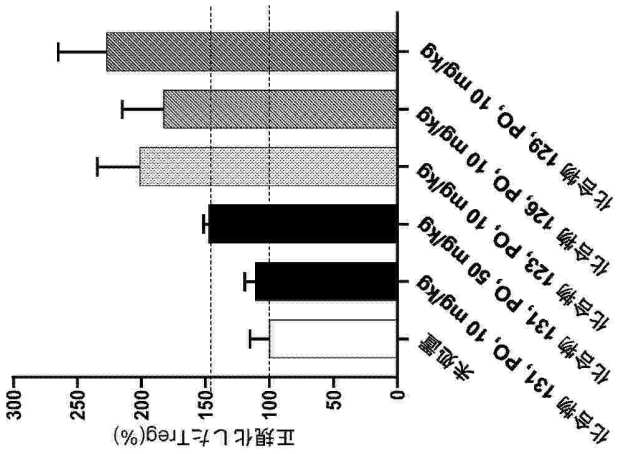
【図１１】



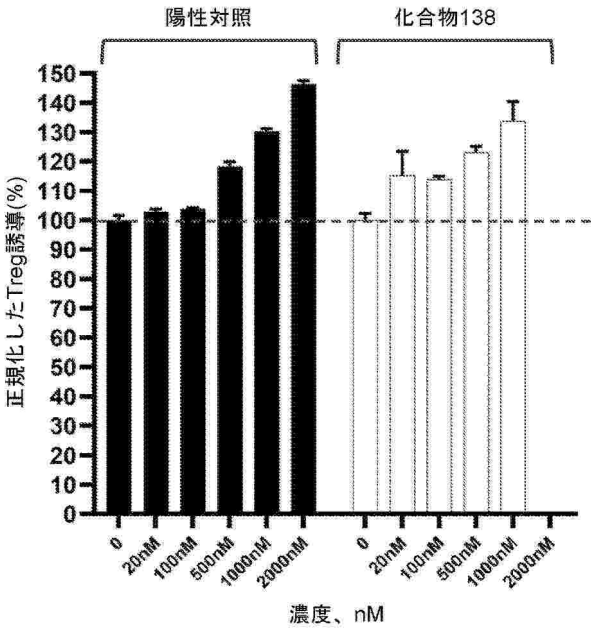
【図１２】



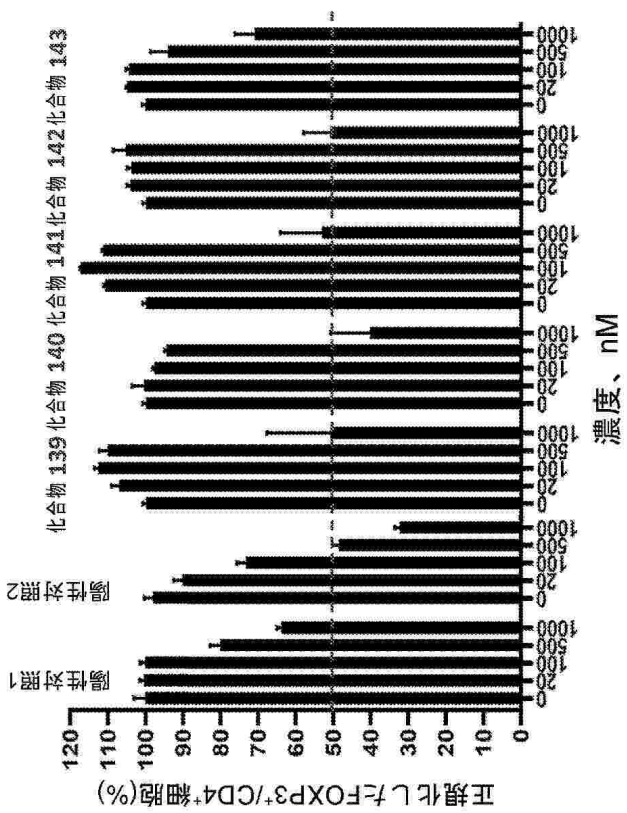
【図１３】



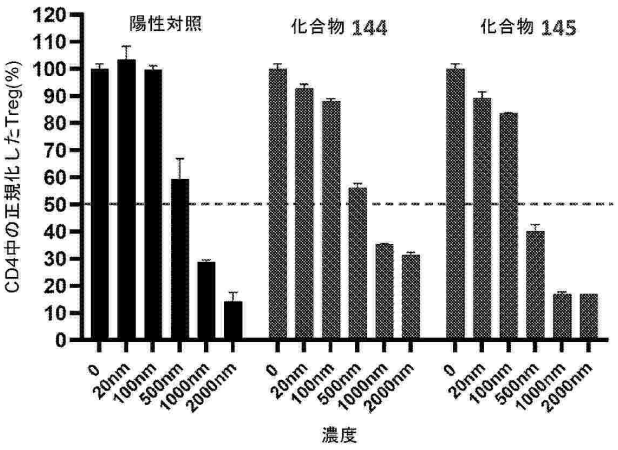
【図１４】



【図１５】



【図１６】



【配列表】

2024541995000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/79344

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/167, C07D 213/74, C07D 401/12 (2022.01)
ADD. C07D 401/14 (2022.01)
CPC - INV. A61K 31/167, C07D 213/74, C07D 401/12
ADD. C07D 401/14
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	WO 2009/049132 A1 (SUPERGEN, INC.) 16 April 2009 (16.04.2009) abstract; pg 150, ln 1-4	1, 3/1, 49, 109, 110/(1,109)
A	US 2017/0202829 A1 (AUGUSTA UNIVERSITY RESEARCH INSTITUTE, INC.) 20 July 2017 (20.07.2017) para [0057]	1, 3/1, 49, 109, 110/(1,109)
A	PUBCHEM-SID:244652007 Deposit Date: 17 March 2015 (17.03.2015) pages 1-7; pg 2	1, 3/1, 49, 109, 110/(1,109)
A	US 2011/0201602 A1 (GEUNS-MEYER et al.) 18 August 2011 (18.08.2011) para [0033], pg 70, compound 138	1, 3/1, 49, 109, 110/(1,109)

☐ 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
16 December 2022	MAR 03 2023
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 Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/79344

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.: 4-48, 54-56, 58-71, 75, 77, 79, 85, 86, 88-91, 97, 98, 100-104, 111-117 and 136-167
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:
--Please see attached 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, 3/1, 49, 109 and 110/(1,109)

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 22/79344

Attachment to Box No. III:

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 1-3, 49-53, 57, 72-74, 76, 78, 80-84, 87, 92-96, 99, 105-110 and 118-135, directed to a compound of Formula Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, or IVc, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as described n the claims and selected from the compounds specified in claims 127-135.
The compound will be searched to the extent that the compound encompasses the first species of claim 1, represented by Formula Ia, wherein A is the first moiety specified in claim 1, wherein each occurrence of Xl, X2, X3, X4, X5, X6, X7 is CR1, wherein each R1 is H; Q is C(Ra)2, wherein each occurrence of Ra is H;
Y1, Y2, Y3, Y4 are each N;
-E-G- is -C(=O)NRx-, wherein Rx is H;
Z1, Z2, Z3, Z4 are each N;
V is absent; and R4 is C1-alkyl, which is unsubstituted.
It is believed that claims 1, 3/1, 49, 109, 110/(1,109), read on 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, described above. 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 compound(s) 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 the first -listed compound of claim 127, represented by Formula Ia, wherein
A is the first moiety specified in claim 1, wherein each occurrence of X1, X3, X4, X5, X6, X7 is CR1, wherein each R1 is independently H or halo; X2 is N; Q is NRa, wherein Ra is H;
Y1, Y2, Y3, Y4 are each CR2, wherein each R2 is H;
-E-G- is -C(=O)NRx-, wherein Rx is H;
Z1, Z2, Z3, Z4 are each CR3, wherein each R3 is H; V is NRa, wherein Ra is H; and R4 is heteroaryl, substituted with one R5, wherein R5 is C1-alkyl, which is unsubstituted (i.e., claims 1-3, 49, 53/(1,49), 72/(1,49), 106, 110/(1,106), 118-119, and 127).

The group 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, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical features of a compound having the core structure of Formula Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, or IVc, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2017/0202829 A1 to Augusta University Research Institute, Inc. (hereinafter Augusta), which discloses a compound of formula IIa, wherein
A is the first moiety specified in claim 1, wherein each occurrence of X1, X3, X4, X5, X6, X7 is CR1, wherein each R1 is independently H or NO2; and X2 is N;
Q is NRa, wherein Ra is H;
Y1, Y2, Y3, Y4 are each CR2, wherein each R2 is H;
-E-G- is -C(=O)NRx-, wherein Rx is H;
Z1, Z2, Z3, Z4 are each CR3, wherein each R3 is H;
V is NRa, wherein Ra is H; and R4 is heteroaryl, which is unsubstituted, such that the compound s other than the excluded compounds of claim 1 (para [0057], compound (5)).
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 Groups I+, thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4(contd): Claims 4-48, 54-56, 58-71, 75, 77, 79, 85, 86, 88-91, 97, 98, 100-104, 111-117 and 136-167 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

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）
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	113
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	471/04	104H
C07D 491/08 (2006.01)	C07D	413/14	
C07D 498/04 (2006.01)	C07D	491/08	
C07D 487/04 (2006.01)	C07D	498/04	101
C07D 405/14 (2006.01)	C07D	487/04	145
C07D 451/02 (2006.01)	C07D	487/04	146
C07D 493/08 (2006.01)	C07D	405/14	
C07D 471/08 (2006.01)	C07D	451/02	
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	493/08	
A61K 31/4709(2006.01)	C07D	471/08	
A61K 31/501(2006.01)	C07D	471/04	101
A61K 31/506(2006.01)	C07D	413/12	
A61K 31/4706(2006.01)	A61K	31/4709	
A61K 31/4725(2006.01)	A61K	31/501	
A61K 31/5377(2006.01)	A61K	31/506	
A61K 31/444(2006.01)	A61K	31/4706	
A61K 31/5386(2006.01)	A61K	31/4725	
A61K 31/5025(2006.01)	A61K	31/5377	
A61K 31/661(2006.01)	A61K	31/444	
C07D 519/00 (2006.01)	A61K	31/5386	
A61K 31/4995(2006.01)	A61K	31/5025	
A61K 45/00 (2006.01)	A61K	31/661	
A61P 25/00 (2006.01)	C07D	519/00	301
A61P 1/14 (2006.01)	C07D	519/00	311
A61P 3/04 (2006.01)	A61K	31/4995	
A61P 29/00 (2006.01)	A61K	45/00	
A61P 31/12 (2006.01)	A61P	25/00	
A61P 27/02 (2006.01)	A61P	1/14	
A61P 37/06 (2006.01)	A61P	3/04	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	29/00	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P	31/12	
A61P 17/00 (2006.01)	A61P	27/02	
A61P 25/16 (2006.01)	A61P	37/06	
A61P 25/14 (2006.01)	A61P	35/00	
A61P 21/00 (2006.01)	A61P	9/10	
A61P 25/02 (2006.01)	A61P	17/00	
A61P 3/08 (2006.01)	A61P	25/16	
A61P 1/16 (2006.01)	A61P	25/14	
A61P 3/06 (2006.01)	A61P	21/00	
A61P 37/08 (2006.01)	A61P	25/02	
A61P 11/06 (2006.01)	A61P	3/08	
A61P 35/02 (2006.01)	A61P	1/16	
A61P 17/14 (2006.01)	A61P	3/06	
A61P 13/12 (2006.01)	A61P	37/08	
A61P 13/10 (2006.01)	A61P	11/06	
A61P 1/04 (2006.01)	A61P	35/02	
A61P 1/18 (2006.01)	A61P	17/14	
A61P 3/10 (2006.01)	A61P	13/12	

(51)国際特許分類
Ａ６１Ｐ　5/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　15/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　21/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/16 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00 (2006.01)
Ｃ０７Ｆ　9/6561(2006.01)

ＦＩ
Ａ６１Ｐ　13/10
Ａ６１Ｐ　1/04
Ａ６１Ｐ　1/18
Ａ６１Ｐ　3/10
Ａ６１Ｐ　5/14
Ａ６１Ｐ　15/00
Ａ６１Ｐ　17/04
Ａ６１Ｐ　17/06
Ａ６１Ｐ　19/02
Ａ６１Ｐ　21/04
Ａ６１Ｐ　27/16
Ａ６１Ｐ　31/04
Ａ６１Ｐ　37/02
Ａ６１Ｐ　29/00　１０１
Ａ６１Ｐ　43/00　１０５
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ｃ０７Ｆ　9/6561　Ｚ
Ｃ０７Ｄ　471/04　１０７Ｋ

テーマコード（参考）

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,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

(72)発明者　ムクルティチャン，ミカエル
アメリカ合衆国９１０４２カリフォルニア州タジャンガ、タジャンガ・キャニオン・ブールバード９４５０
(72)発明者　マッコス，マルコム
アメリカ合衆国２９４５５サウスカロライナ州シーブルック・アイランド、シーブルック・アイランド・ロード２５５６

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 MA02 NA05 NA14 ZA011 ZA012 ZA021 ZA032 ZA052 ZA062 ZA122 ZA151 ZA161 ZA182 ZA201 ZA221 ZA292 ZA331 ZA341 ZA361 ZA511 ZA531 ZA551 ZA591 ZA661 ZA681 ZA691 ZA692 ZA701 ZA751 ZA811 ZA891 ZA921 ZA941 ZA961 ZB051 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB131 ZB151 ZB211 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB331 ZB351 ZC061 ZC202 ZC331 ZC351 ZC541 ZC551 ZC75
4C086　AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 BC30 BC39 BC41 BC42 BC60 BC70 BC73 CB05 CB09 CB15 CB22 DA38 GA02 GA07 GA08 GA09 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA51 ZA53 ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA69 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC06 ZC33 ZC35 ZC54 ZC55 ZC75
4H050　AA01 AA03 AB20