

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-517600

(P2020-517600A)

(43) 公表日 令和2年6月18日 (2020.6.18)

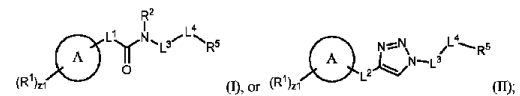
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|---------------------|-------------|
| C 0 7 D 305/12 (2006.01) | C 0 7 D 305/12 | 4 C 0 4 8 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01) | A 6 1 P 35/02 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | |
| A 6 1 K 31/4192 (2006.01) | A 6 1 K 31/4192 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 301 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|--------------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2019-556175 (P2019-556175) | (71) 出願人 | 507127440 |
| (86) (22) 出願日 | 平成30年4月20日 (2018.4.20) | | ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシ |
| (85) 翻訳文提出日 | 令和1年12月13日 (2019.12.13) | | ティー・オブ・カリフォルニア |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2018/028593 | | アメリカ合衆国、カリフォルニア・946 |
| (87) 国際公開番号 | W02018/195439 | | 07-5200、オークランド、フランク |
| (87) 国際公開日 | 平成30年10月25日 (2018.10.25) | | リン・ストリート・1111、トゥエルブ |
| (31) 優先権主張番号 | 62/487,756 | | ス・フロアー |
| (32) 優先日 | 平成29年4月20日 (2017.4.20) | (71) 出願人 | 517384800 |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US) | | ライドス・バイオメディカル・リサーチ・ |
| | | | インコーポレイテッド |
| | | | アメリカ合衆国、メリーランド・2170 |
| | | | 2、フレデリック、ボイルズ・ストリート |
| | | | ・1050、ピー・オー・ボックス・ビー |
| | | (74) 代理人 | 110001173 |
| | | | 特許業務法人川口国際特許事務所 |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 K-R a s モジュレーター

(57) 【要約】

とりわけ、K-R a s を調節するため及びがんを治療するための方法及び化合物が本明細書に提供される。

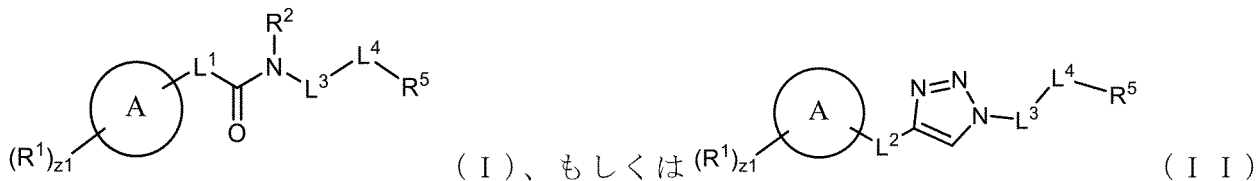


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

環 A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n-1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v-1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

20

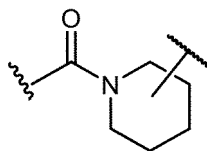
z_1 が、0 ~ 4 の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^{2A}$ 、 $-C(O)OR^{2A}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

30

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または

【化 2】



であり、

ここで、環 A がアリールであるとき、 L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換シクロアルキレンであり、

40

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^{3A}$ 、 $-C(O)OR^{3A}$ 、 $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

50

換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリーレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、または E であり、

E が、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレンを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレンを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレンを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリーレンを形成してもよく、

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

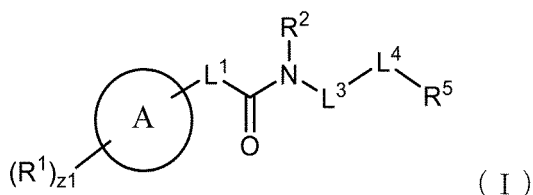
n_1 が独立して、0 ~ 4 の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、1 または 2 である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 (I)：

【化 3】



のもの、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環 A が、アリールまたはヘテロアリーレンであり、

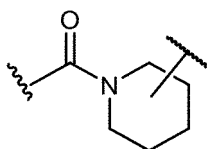
R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n-1}R^1D$ 、 $-SO_{v-1}NR^1AR^1B$ 、 $-NHN R^1AR^1B$ 、 $-ONR^1AR^1B$ 、 $-NHC=(O)NHN R^1AR^1B$ 、 $-NHC(O)NR^1AR^1B$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^1AR^1B$ 、 $-C(O)R^1C$ 、 $-C(O)-OR^1C$ 、 $-C(O)NR^1AR^1B$ 、 $-OR^1D$ 、 $-NR^1ASO_2R^1D$ 、 $-NR^1AC(O)R^1C$ 、 $-NR^1AC(O)OR^1C$ 、 $-NR^1AOR^1C$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

z が、0～4の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^2A$ 、 $-C(O)OR^2A$ 、 $-C(O)NR^2AR^2B$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または
【化4】



であり、

ここで、環Aがアリールであるとき、 L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換シクロアルキレンであり、

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^3A$ 、 $-C(O)OR^3A$ 、 $-C(O)NR^3AR^3B$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^4A$ 、 $-C(O)OR^4A$ 、 $-C(O)NR^4AR^4B$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリールであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または E であり、

E が、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

10

同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

20

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、0 ~ 4 の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A が、ヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m_1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

30

2 つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

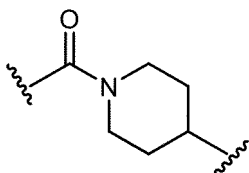
40

z_1 が、0 ~ 4 の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^{2A}$ 、 $-C(O)OR^{2A}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または

【化 5】



であり、

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NH$
 $C(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレ
 ン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換
 もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換も
 しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

10

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^{3A}$
 $-C(O)OR^{3A}$ 、 $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換
 もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置
 換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテ
 ロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NH$
 $C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレ
 ン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換
 もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換も
 しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

20

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$
 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換
 もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置
 換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテ
 ロアリールであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアル
 キル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、
 置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはEであり、

30

E が、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び
 R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、
 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換も
 しくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは
 非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは
 非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよ
 く、

40

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは
 非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよ
 く、

同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは
 非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよ
 く、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは
 非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよ
 く、

50

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

環 A が、ヘテロアリールであり、

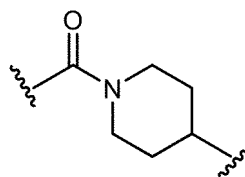
R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^1D$ 、 $-SO_{v_1}NR^1AR^1B$ 、 $-ONR^1AR^1B$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^1AR^1B$ 、 $-OR^1D$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

z_1 が、 $0 \sim 4$ の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、または置換もしくは非置換アルキルであり、

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、または

【化 6】



であり、

L^3 が、結合または置換もしくは非置換アルキレンであり、

L^4 が、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、または $-C(O)-$ であり、

R^4 が、水素または置換もしくは非置換アルキルであり、

R^5 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 、及び R^1D が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 X 、 X^1 、及び X^2 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記化合物が、式 (I) のもの、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環 A が、アリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^1D$ 、 $-SO_{v_1}NR^1AR^1B$ 、 $-NHNHNR^1AR^1B$ 、 $-ONR^1AR^1B$ 、 $-NHC=(O)NHNHNR^1AR^1B$ 、 $-NHC(O)NR^1AR^1B$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^1AR^1B$ 、 $-C(O)R^1C$ 、 $-C(O)-OR^1C$ 、 $-C(O)NR^1AR^1B$ 、 $-OR^1D$ 、 $-NR^1ASO_2R^1D$ 、 $-NR^1AC(O)R^1C$ 、 $-NR^1AC(O)OR^1C$ 、 $-NR^1AOR^1C$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

z が、0～4の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^{2A}$ 、 $-C(O)OR^{2A}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換シクロアルキレンであり、

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^{3A}$ 、 $-C(O)OR^{3A}$ 、 $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはEであり、

Eが、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

10

20

30

40

50

く、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

環 A が、アリールであり、

10

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

z_1 が、 $0 \sim 4$ の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、または置換もしくは非置換アルキルであり、

L^1 が、結合、または置換もしくは非置換アルキレンであり、

20

L^3 が、結合または置換もしくは非置換アルキレンであり、

L^4 が、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、または $-C(O)-$ であり、

R^4 が、水素または置換もしくは非置換アルキルであり、

R^5 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、及び R^{1D} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

30

各 X 、 X^1 、及び X^2 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

L^1 が非置換アルキレンである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

L^1 が、シクロアルキルで置換されたアルキレンである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

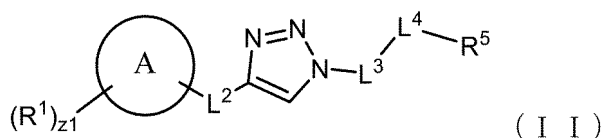
【請求項 9】

L^1 が結合である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記化合物が、式 (II) :

【化 7】



50

のもの、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環 A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n-1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v-1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

z が、0 ~ 4 の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^{2A}$ 、 $-C(O)OR^{2A}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^{3A}$ 、 $-C(O)OR^{3A}$ 、 $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または E であり、

E が、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアリールであり、

10

20

30

40

50

非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

環 A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

z_1 が、 $0 \sim 4$ の整数であり、

L^2 が、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロアルキレンであり、

L^3 が、結合または置換もしくは非置換アルキレンであり、

L^4 が、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、または $-C(O)-$ であり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-X_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 X 、 X^1 、 X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

L^2 が、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロアルキレンである、請求項 1 に記載

10

20

30

40

50

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

L^2 が置換ヘテロアルキレンである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

L^2 が $-S(O)_2-$ または $-C(O)NHCH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

各 R^1 が独立して、ハロゲン、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-CN$ 、または置換もしくは非置換アルキルであり、式中、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、及び R^{1D} が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 16】

各 R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OR^{1D}$ 、または $-NR^{1A}R^{1B}$ であり、式中、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、及び R^{1D} が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換アリールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 17】

R^5 が、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換 5 ～ 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R^5 が、 R^{13} 置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、式中、 R^{13} が独立して、 $-OR^{14}$ 、オキソ、及び $-S(O)_2R^{14}$ からなる群から選択され、式中、各 R^{14} が独立して、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換アリールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

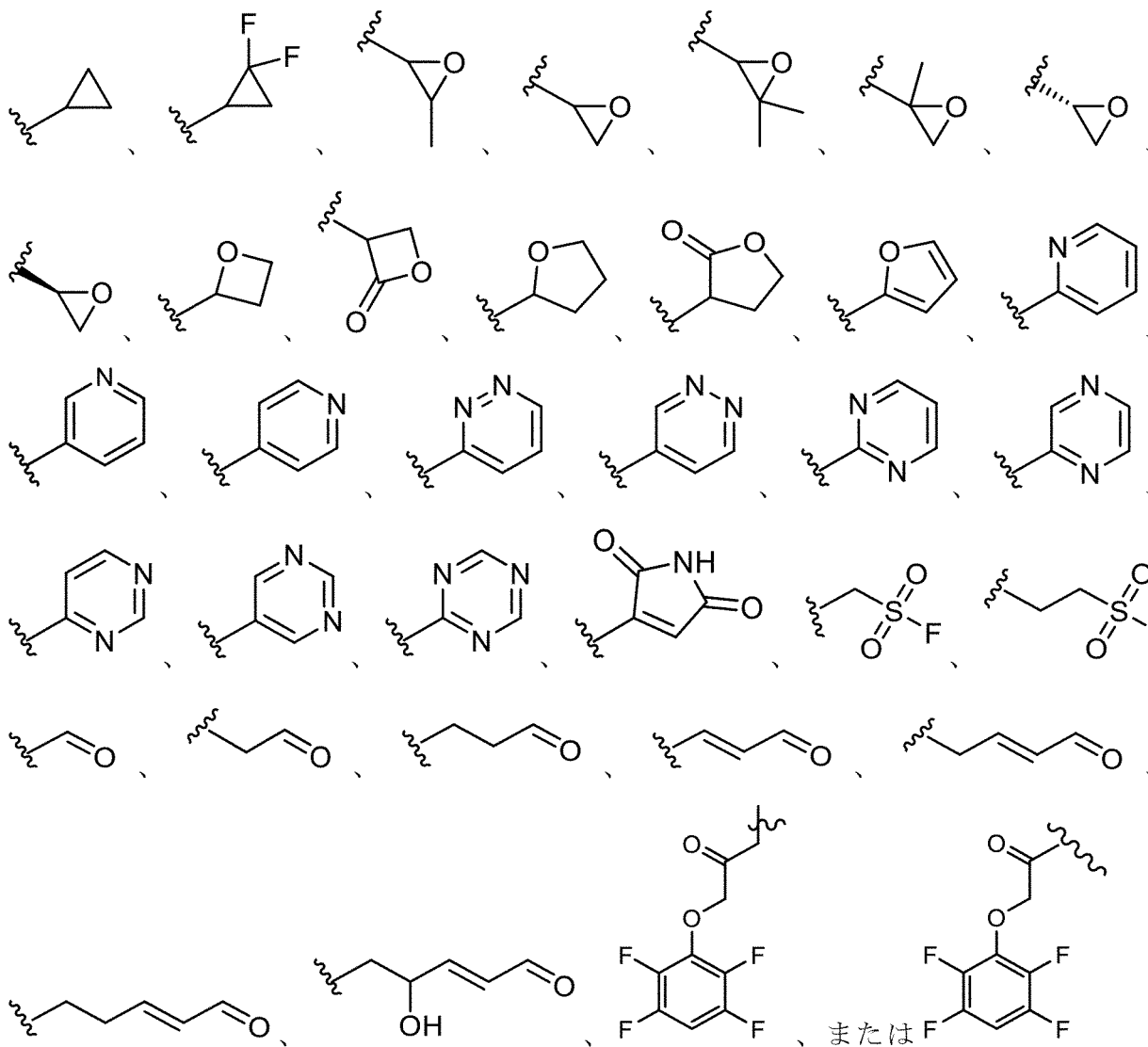
R^5 が、置換もしくは非置換 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 20】

R^5 が、

【化 8】



10

20

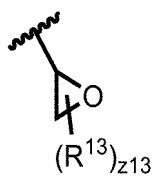
30

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

R⁵が、

【化 9】



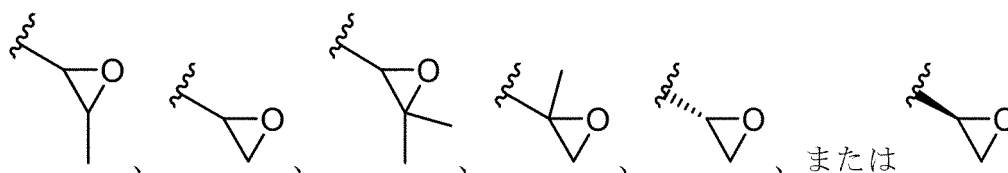
40

であり、式中、 R^{1-3} が、水素、ハロゲン、置換または非置換アルキルであり、 z^{1-3} が、 $0 \sim 3$ の整数である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R⁵が、

【化 1 0】



50

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

環 A がアリールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

環 A がフェニルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

環 A が 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

環 A が、インドリニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザインドリル、プリニル、インドリル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、またはベンゾチエニルである、請求項 25 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 27】

環 A がインドリルである、請求項 26 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

L³ が、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₈ アルキレンである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

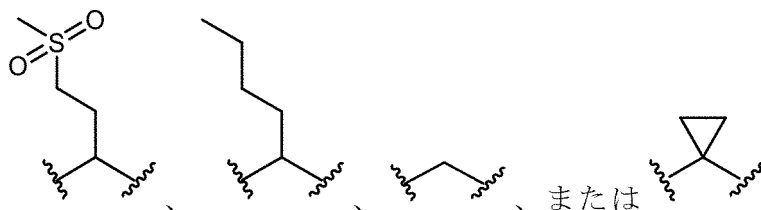
20

L³ が非置換メチレンである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

L³ が、

【化 11】



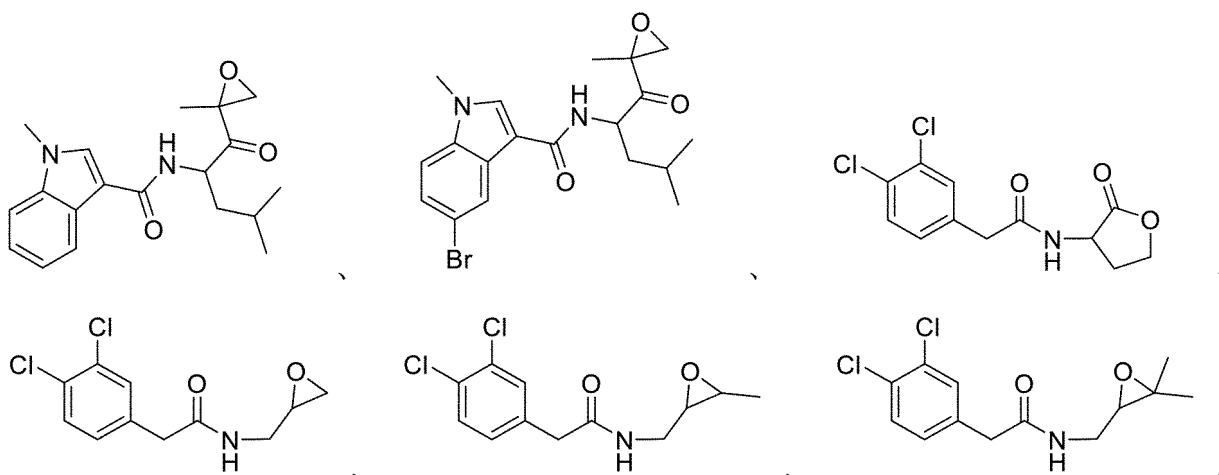
30

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

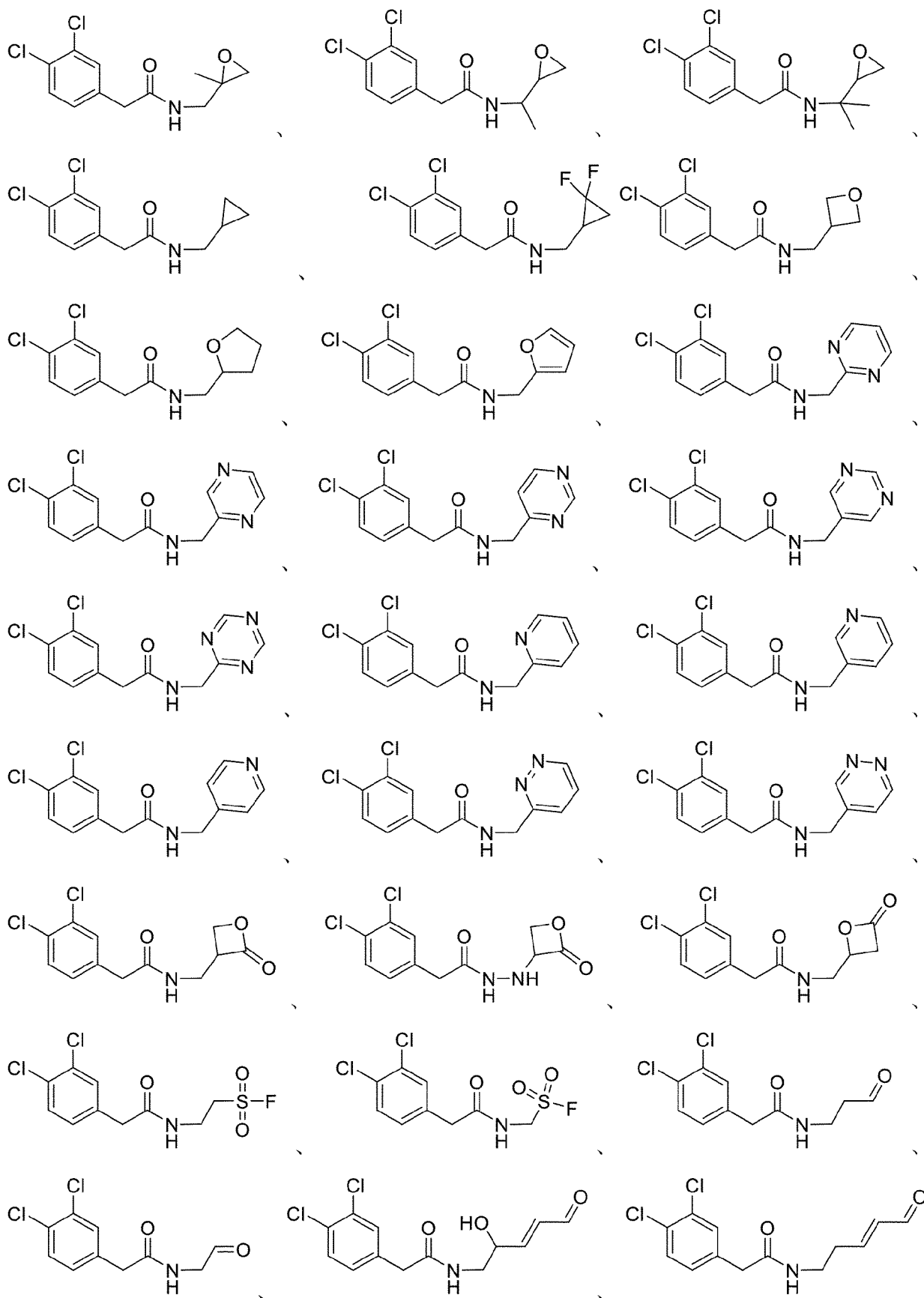
【請求項 31】

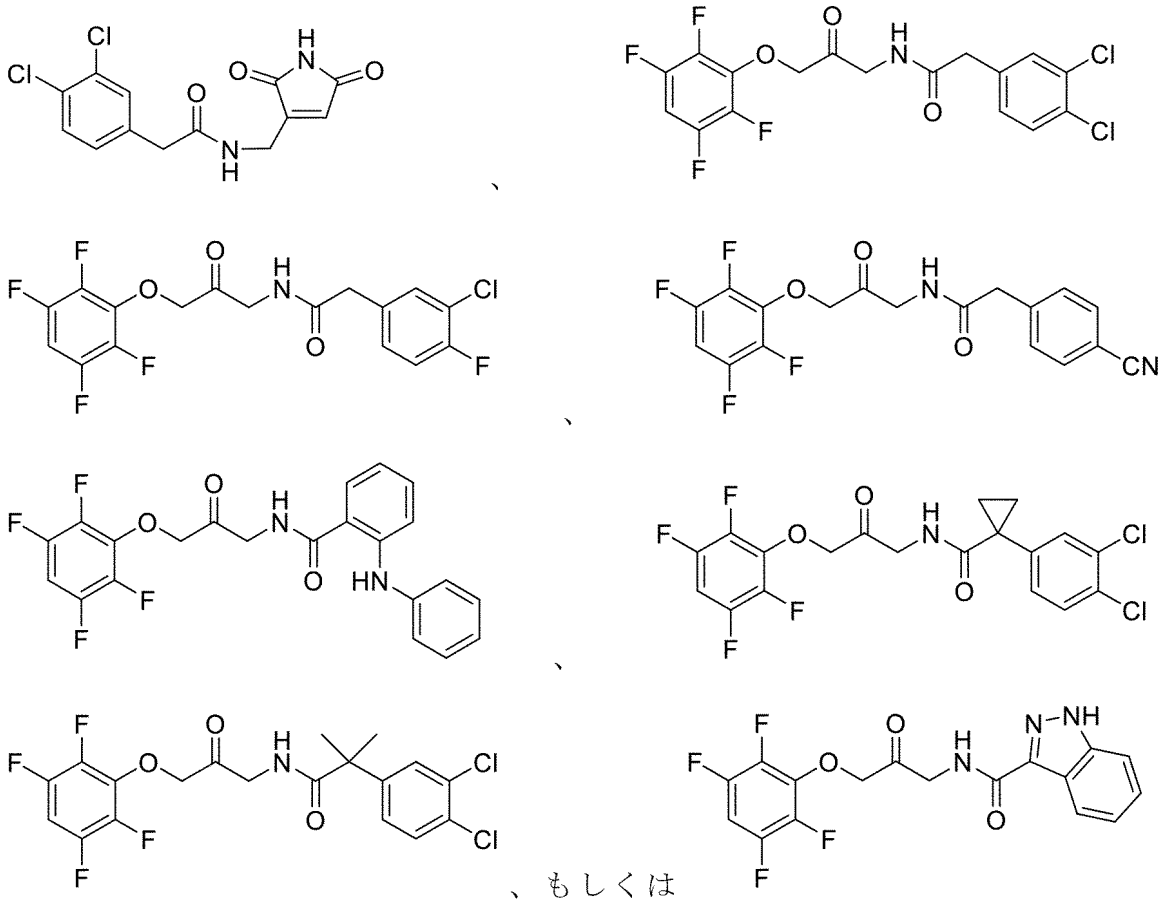
前記化合物が、

【化 12】



40





10

20

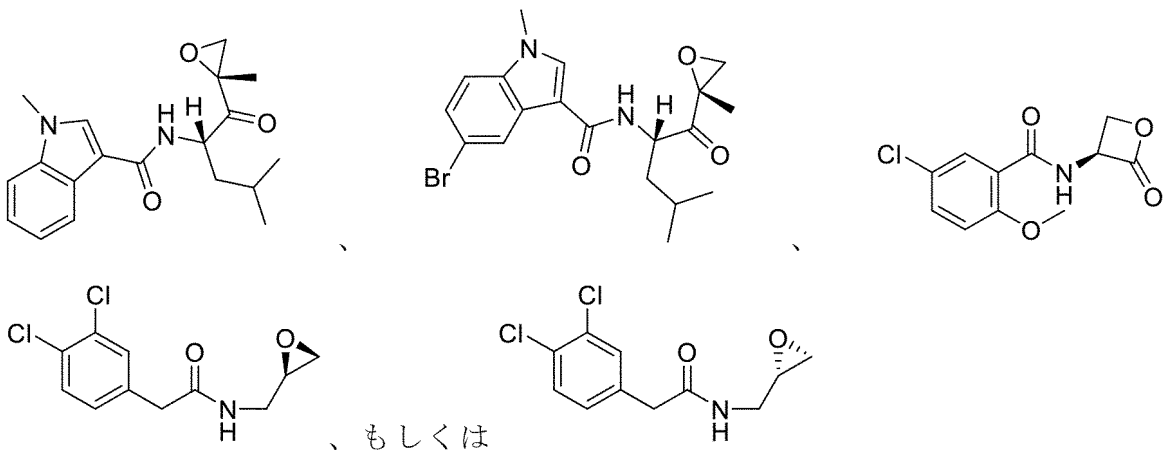
、またはこれらのうちのいずれかの薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

前記化合物が、

【化 1 3】

30



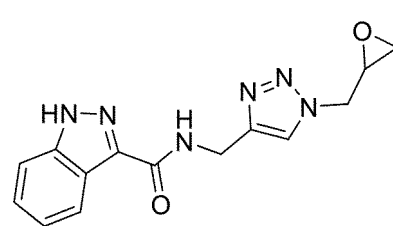
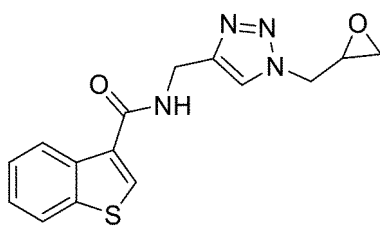
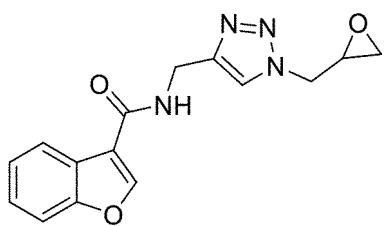
40

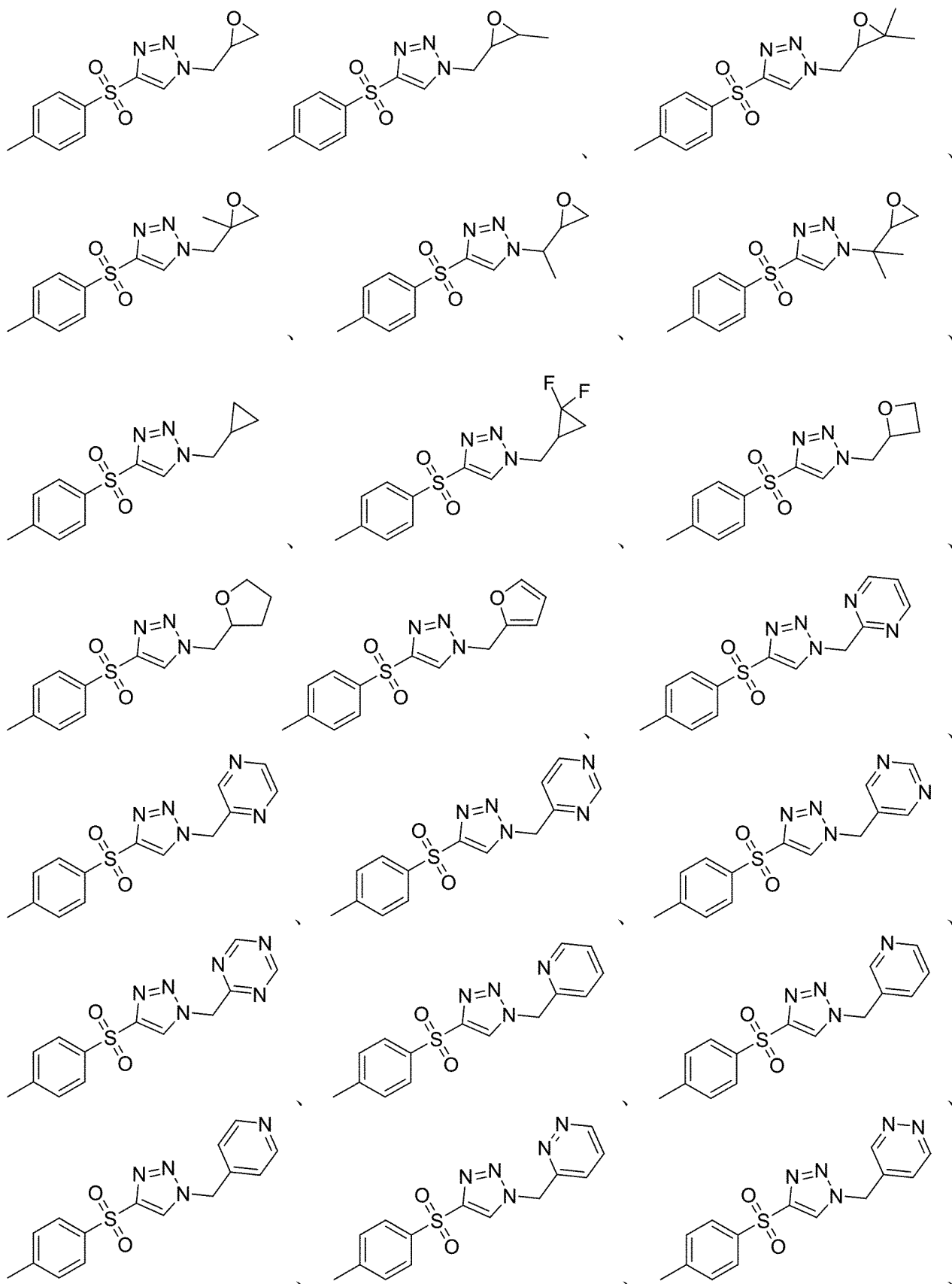
、またはこれらのうちのいずれかの薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

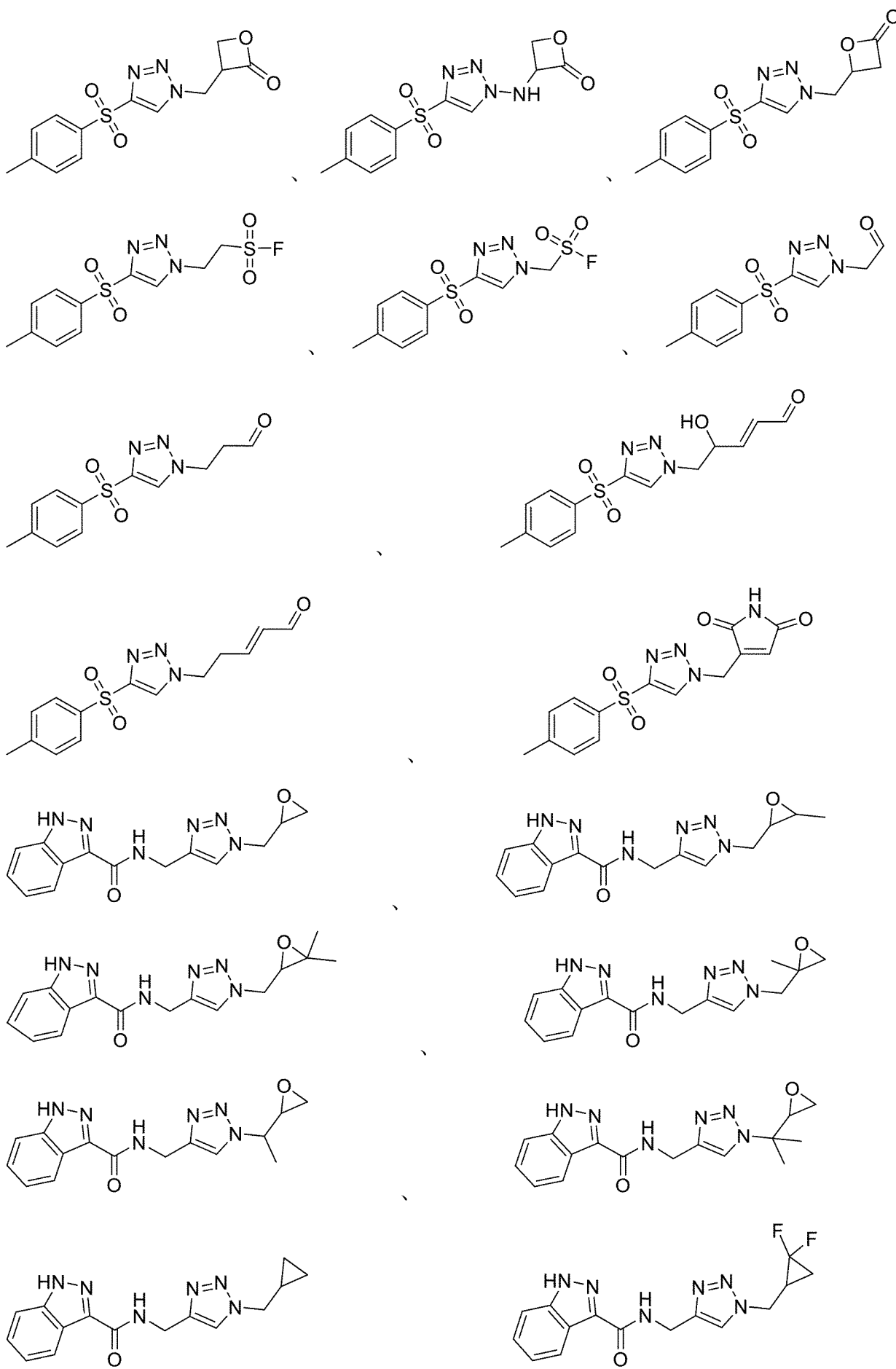
【請求項 3 3】

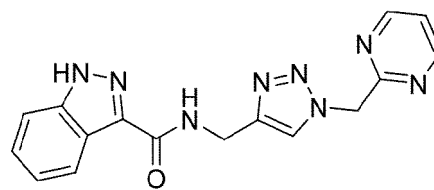
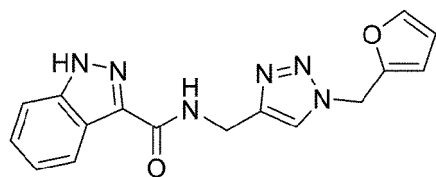
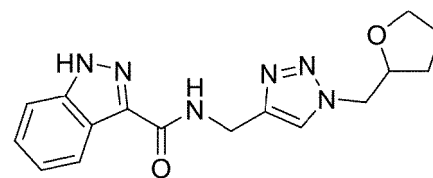
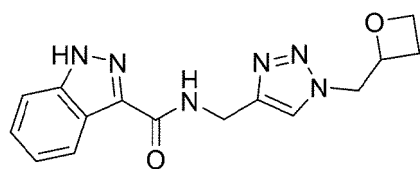
前記化合物が、

【化 1 4】

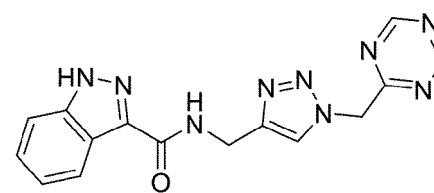
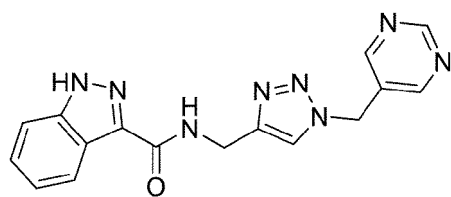
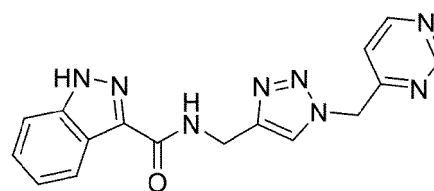
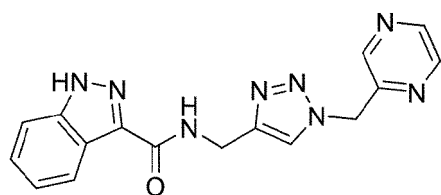




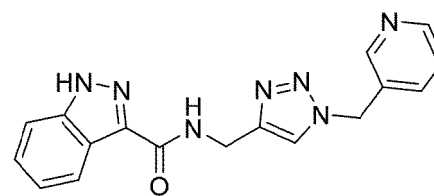
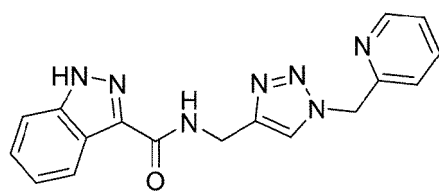




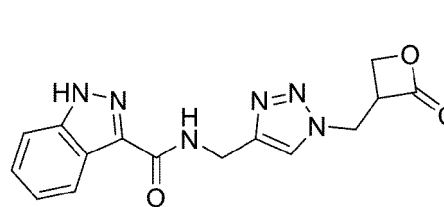
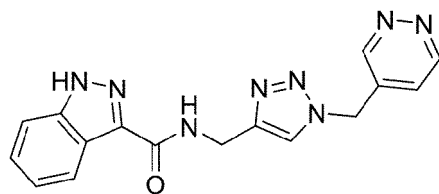
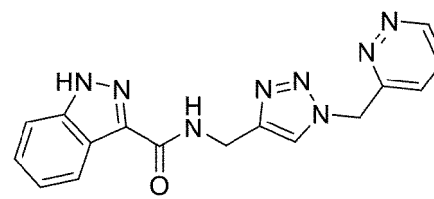
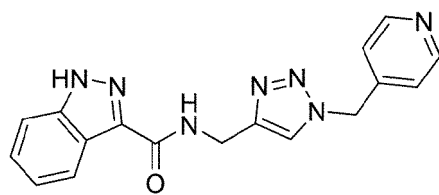
10



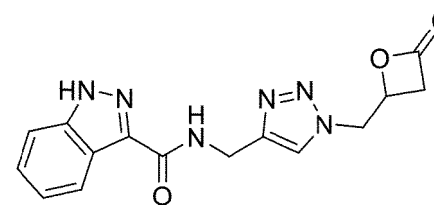
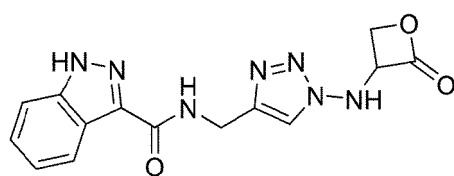
20

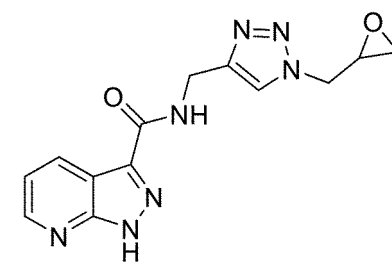
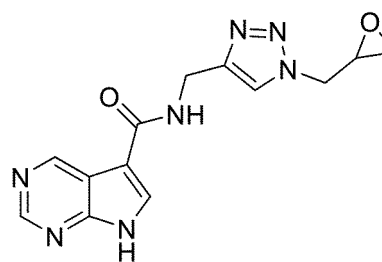
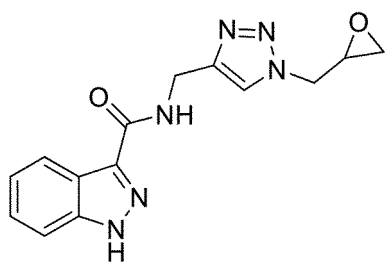
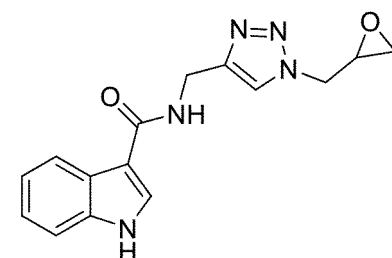
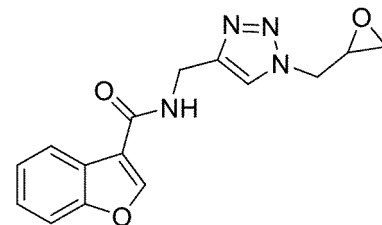
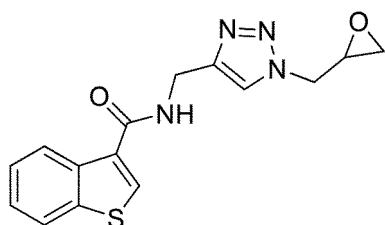
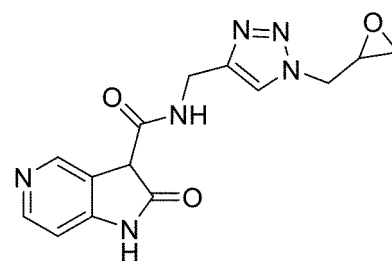
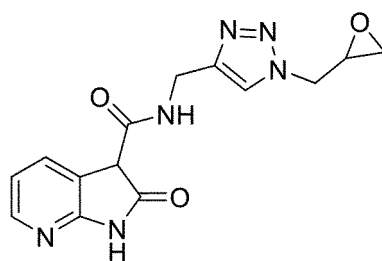
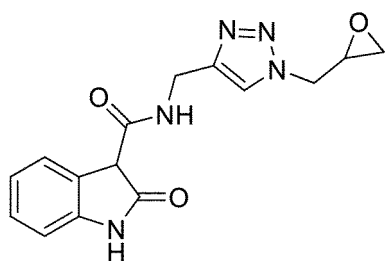
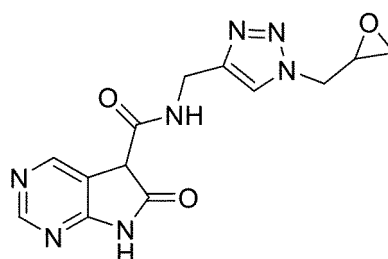
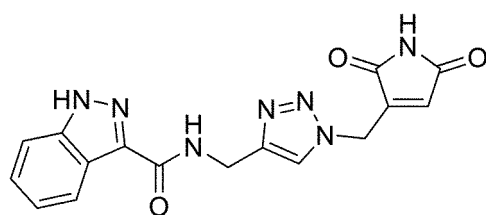
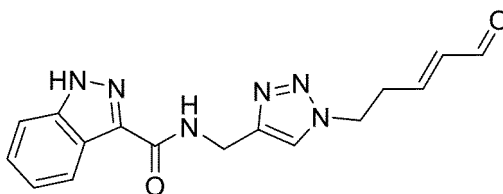
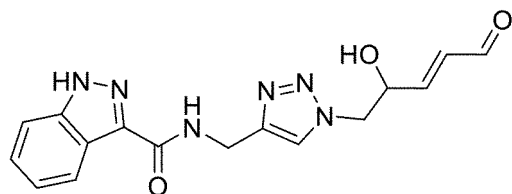
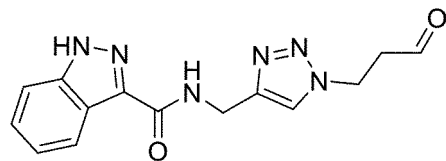
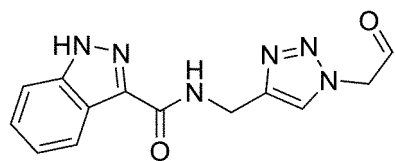
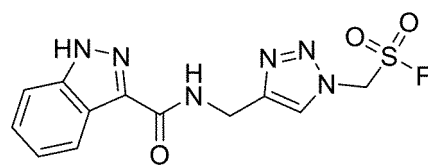


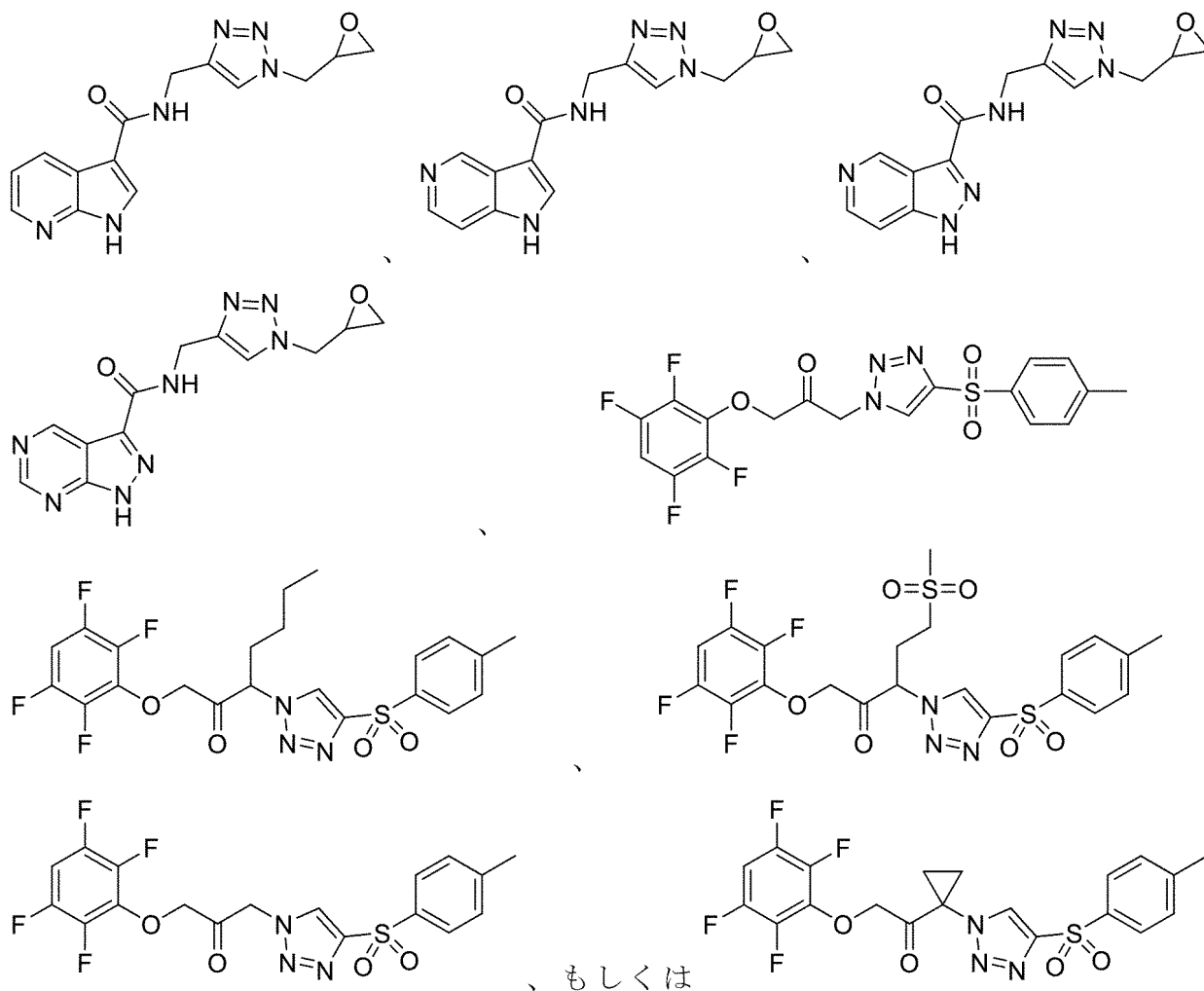
30



40





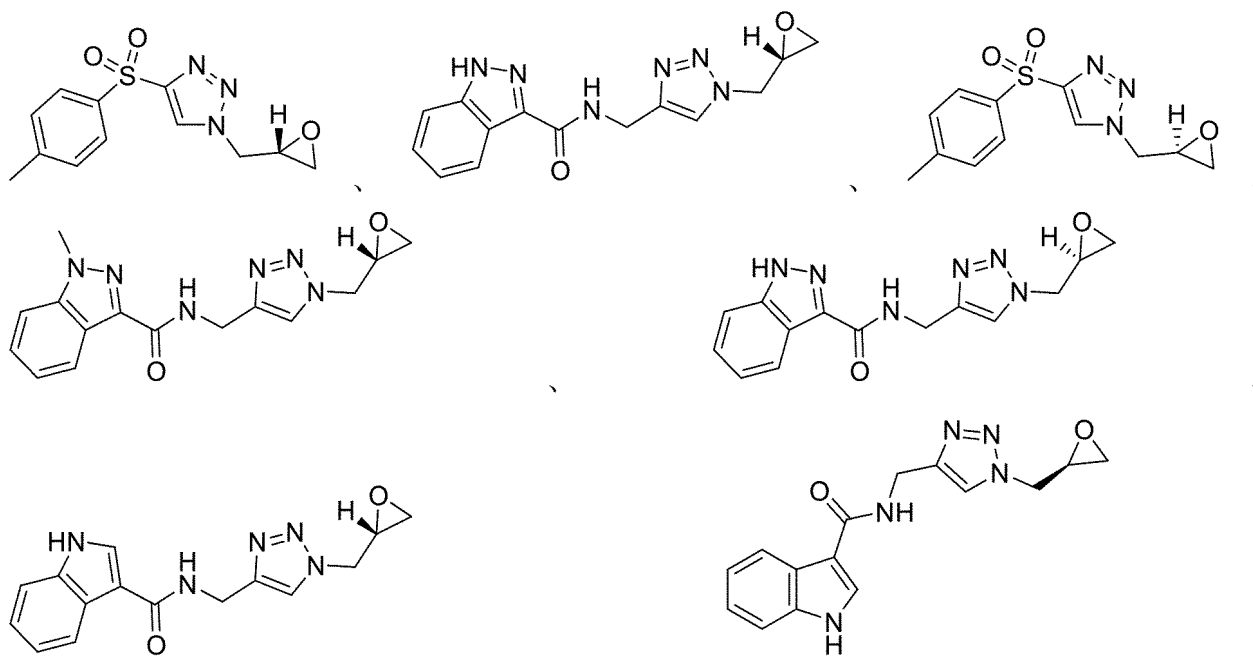


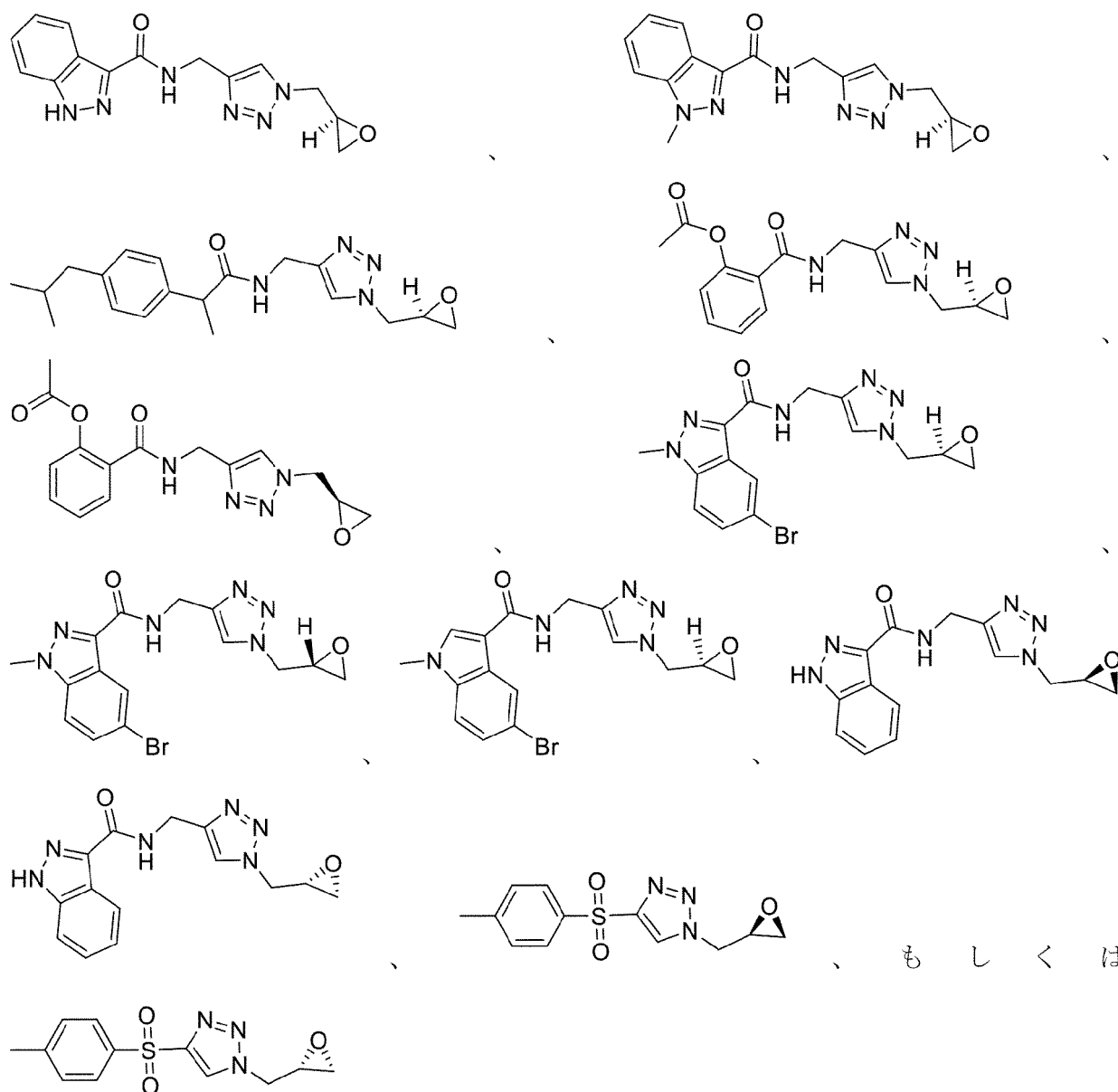
10

20

30

【化 1 5】





10

20

30

、またはこれらのうちのいずれかの薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

請求項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 3 6】

K - R a s タンパク質のレベルの低減を必要とする対象における前記 K - R a s タンパク質のレベルの低減方法であって、前記対象に、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 3 7】

K - R a s タンパク質の活性レベルの低減を必要とする対象における前記 K - R a s タンパク質の活性レベルの低減方法であって、前記対象に、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 8】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、ヒト K - R a s の H 9 5 に対応するアミノ酸と接触する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 9】

50

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、ヒト K - R a s の H 9 5 に対応するアミノ酸に共有結合する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 A である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 B である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 2】

ヒト K - R a s 4 A 及びヒト K - R a s 4 B の両方のレベルを低減することを含む、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 3】

ヒト K - R a s 4 A 及びヒト K - R a s 4 B の両方の活性レベルを低減することを含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 4】

障害の治療を必要とする対象における前記障害の治療方法であって、前記対象に、治療上有効量の、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 5】

前記障害ががんである、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記がんが、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、視神経路グリオーマ、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、悪性末梢神経鞘腫瘍、消化管間質腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、褐色細胞腫、または乳がんである、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記障害が、神経線維腫症 1 型、ヌーナン症候群、心臓・顔・皮膚症候群、またはレジウス症候群である、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記障害が、K - R a s の変異に関連する、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 9】

K - R a s タンパク質のレベルの低減を必要とする対象における前記 K - R a s タンパク質のレベルの低減用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 5 0】

K - R a s タンパク質の活性レベルの低減を必要とする対象における前記 K - R a s タンパク質の活性レベルの低減用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 5 1】

前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 B である、請求項 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 2】

障害の治療を必要とする対象における前記障害の治療用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 5 3】

前記障害ががんである、請求項 5 2 に記載の使用。

【請求項 5 4】

前記がんが、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、視神経路グリオーマ、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、悪性末梢神経鞘腫瘍、消化管間質腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、褐色細胞腫、または乳がんである、請求項 5 3 に記載の使用。

【請求項 5 5】

前記障害が、神経線維腫症 1 型、ヌーナン症候群、心臓・顔・皮膚症候群、またはレジウス症候群である、請求項 5 2 に記載の使用。

【請求項 5 6】

10

20

30

40

50

前記障害が、K - R a s の変異に関連する、請求項 5 2 に記載の使用。

【請求項 5 7】

K - R a s タンパク質のレベルの低減を必要とする対象における前記 K - R a s タンパク質のレベルの低減方法において使用するための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 8】

K - R a s タンパク質の活性レベルの低減を必要とする対象における前記 K - R a s タンパク質の活性レベルの低減方法において使用するための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 9】

前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 B である、請求項 5 7 に記載の使用のための化合物。

【請求項 6 0】

障害の治療を必要とする対象における前記障害の治療方法において使用するための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

前記障害ががんである、請求項 6 0 に記載の使用のための化合物。

【請求項 6 2】

前記がんが、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、視経路グリオーマ、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、悪性末梢神経鞘腫瘍、消化管間質腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、褐色細胞腫、または乳がんである、請求項 6 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 6 3】

前記障害が、神経線維腫症 1 型、ヌーナン症候群、心臓・顔・皮膚症候群、またはレジウス症候群である、請求項 6 0 に記載の使用のための化合物。

【請求項 6 4】

前記障害が、K - R a s の変異に関連する、請求項 6 0 に記載の使用のための化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2017年4月20日に提出された米国仮出願第62/487,756号の利益を主張するものであり、同仮出願の開示は参照によりその全体が援用される。

【0002】

A S C I I ファイルとして提出された「配列表」、表、またはコンピュータプログラム一覧表付録への参照

2018年4月18日に作成された、4,781バイト、機械形式IBM-PC、MS Windowsオペレーティングシステムのファイル048536-592001WO-ST25.TXTに記載された配列表は、参照により本明細書に援用される。

【0003】

連邦政府による資金提供を受けた研究開発の下で行われた発明の権利に関する陳述

本発明は、国立衛生研究所により授与された契約第HHSN261200800001E号ならびに助成金第R35CA197709号及び同第U01CA168370号の下で政府の支援を受けて行われた。政府は本発明において一定の権利を有する。

【背景技術】

【0004】

K - R a s は、ヒトがんにおいて最も高頻度で変異するがん遺伝子である。この酵素の活性を直接調節しようとするこれまでの試みは不成功に終わっている。R a s タンパク質は、小さいグアニンヌクレオチド結合タンパク質であり、活性なGTP結合型立体配座と不活性なGDP結合型立体配座との間を行き来することによって分子スイッチとして作用

10

20

30

40

50

する。R a s タンパク質は、細胞の増殖、分化、及び生存の制御において必要不可欠な役割を果たす。R a s シグナル伝達経路の異常制御はほぼ例外なく疾患に関連する。R a s における過剰活性化体細胞変異は、ヒトがんにおいて見出される最もよく見られる病変の1つである。3つのR a s アイソフォーム (K - R a s 、 N - R a s 、 または H - R a s) のうちのいずれか1つの変異でも発がん性形質転換につながることが示されているが、K - R a s 変異がヒトがんにおいてはるかに最もよく見られる。例えば、K - R a s 変異は、膵臓がん、結腸直腸がん、及び非小細胞肺癌にしばしば関連することが知られている。当該技術分野において、有効なR a s 阻害剤及び抗がん化合物が必要とされている。当該技術分野におけるこれらの問題及び他の問題に対する解決策が本明細書に開示される。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

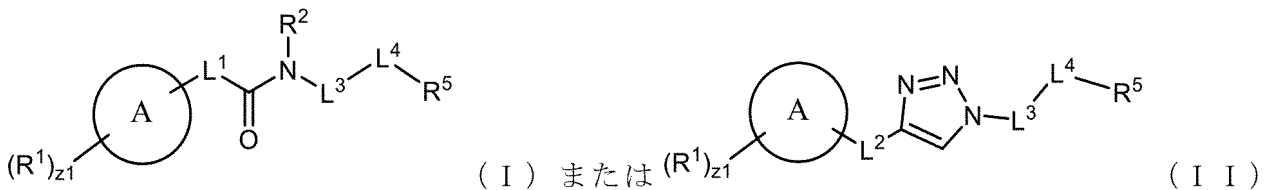
【0005】

とりわけ、K - R a s 阻害剤の使用 (例えば、がんの治療のため) が本明細書に記載される。

【0006】

ある態様では、式：

【化1】



20

を有する化合物が提供される。

【0007】

環Aは、アリールまたはヘテロアリールである。

【0008】

R¹ は独立して、ハロゲン、- C X¹₃、- C H X¹₂、- C H₂ X¹、- C N、- S O_n、R^{1D}、- S O_v、N R^{1A} R^{1B}、- N H N R^{1A} R^{1B}、- O N R^{1A} R^{1B}、- N H C = (O) N H N R^{1A} R^{1B}、- N H C (O) N R^{1A} R^{1B}、- N (O)_m、- N R^{1A} R^{1B}、- C (O) R^{1C}、- C (O) - O R^{1C}、- C (O) N R^{1A} R^{1B}、- O R^{1D}、- N R^{1A} S O₂ R^{1D}、- N R^{1A} C (O) R^{1C}、- N R^{1A} C (O) O R^{1C}、- N R^{1A} O R^{1C}、- O C X¹₃、- O C H X¹₂、- O C H₂ X¹、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2つの隣接したR¹置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよい。

30

40

【0009】

記号z1は、0 ~ 4の整数である。

【0010】

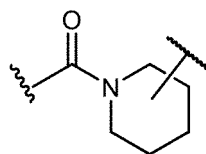
R² は独立して、水素、- C X²₃、- C H X²₂、- C H₂ X²、- C (O) R^{2A}、- C (O) O R^{2A}、- C (O) N R^{2A} R^{2B}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0011】

L¹ は、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン

50

、または
【化 2】



である。

【0012】

L^2 は、結合、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)OCH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロアルキレンである。

10

【0013】

L^3 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンである。

20

【0014】

R^3 は独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^3A$ 、 $-C(O)OR^3A$ 、 $-C(O)NR^3AR^3B$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0015】

L^4 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンである。

30

【0016】

R^4 は独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^4A$ 、 $-C(O)OR^4A$ 、 $-C(O)NR^4AR^4B$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

40

【0017】

R^5 は独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはEである。

【0018】

E は、ヒスチジン結合部分である。

【0019】

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、

50

- CH_2X 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した $\text{R}^{1\text{A}}$ 及び $\text{R}^{1\text{B}}$ 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合した $\text{R}^{2\text{A}}$ 及び $\text{R}^{2\text{B}}$ 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合した $\text{R}^{3\text{A}}$ 及び $\text{R}^{3\text{B}}$ 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合した $\text{R}^{4\text{A}}$ 及び $\text{R}^{4\text{B}}$ 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよい。

10

【0020】

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 は独立して、-F、-Cl、-Br、または-Iである。

【0021】

記号 n_1 は独立して、0～4の整数である。

【0022】

記号 m_1 及び v_1 は独立して、1または2である。

【0023】

実施形態では、環Aがアリールであるとき、 L^1 は、結合、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換シクロアルキレンである。

20

【0024】

別の態様では、本明細書に記載される化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物が提供される。

【0025】

別の態様では、がんの治療を必要とする患者におけるがんの治療方法が提供される。

【0026】

ある態様では、K-Rasタンパク質の活性レベルの低減方法が提供され、該方法は、K-Rasタンパク質を本明細書に記載される化合物と接触させることを含む。

【0027】

別の態様では、K-Rasタンパク質の調節方法が提供され、該方法は、K-Rasタンパク質を本明細書に記載される化合物と接触させることを含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】K-RasのGドメインに位置するH95、ならびにこの部位でのK、N、及びHRasの配列比較。H95を標的とすることによりKRasのスプライスバリエーションである4A及び4Bの両方が影響を受けるであろう。図に図示される配列は、FAINNNTKSFEDIHHYREQIKRVKD（配列番号1）、FAINNNTKSFEDIHQYREQIKRVKD（配列番号2）、及びFAINNNTKSFADINLYREQIKRVKD（配列番号3）に対応する。

40

【図2】用量反応実験によりトリアゾール966844及び966854ならびにフェニルアセトアミド917105がKRasのH95部位での強力な結合剤として特定された。

【図3】断片結合後の T_m の著しい推移を明らかにした熱融解分析により、トリアゾール966844及び966854ならびにフェニルアセトアミド917105がKRasのH95部位での強力な結合剤として特定された。

【図4】選択化合物の構造。

【図5】H95Cテザー係留スクリーニング(tethering screen)のヒット化合物のテトラフルオロフェノキシケトン類似体。

【図6】リンカー置換を伴う化合物。

50

【図 7】求電子部分による置換。

【図 8】FNL - 0012 は、KRas 誘導性マウス胚線維芽細胞 (MEF) 及び悪性細胞株における成長停止及び MAPK シグナル伝達の下方向制御を引き起こす。(図 8A) FNL - 0012 での 24 時間の処理後の KRas4b G12D MEF における増殖の阻害。(図 8B) FNL - 0010 及び FNL - 0012 の構造。(図 8C) FNL - 0012 での 45 時間の処理後の KRas4b G12D MEF における用量依存性の成長停止。(図 8D) FNL - 0012 で 45 時間後の KRas4b G12D MEF における KRas タンパク質レベル及び MAPK シグナル伝達の減少。(図 8E) FNL - 0010 ではなく FNL - 0012 で 24 時間後の HupT4 膵臓がん細胞における P-MEK 及び P-Erk における減少。(図 8F) FNL - 0012 で 24 時間処理した HupT4 細胞における成長停止。

10

【図 9】FNL - 0010 及び FNL - 0012 と 24 時間反応させた KRas4b (1~188) の MALDI - TOF 分析。

【図 10A】FNL - 0010、FNL - 0012、及び FNL - 0030 の構造。

【図 10B】FNL - 0010、FNL - 0012、及び FNL - 0030 と 24 時間反応させた KRas H95C (1~169) の MALDI - TOF 分析。

【図 11A】化合物 FNL - 0012 (12)、FNL - 0036 (36)、FNL - 0037 (37)、FNL - 0038 (38)。

【図 11B】対照化合物 (図 11A に図示される構造) ではなく FNL - 0012 で処理された HupT4 における成長停止。画像は 72 時間時点で取得した。

20

【図 11C】HupT4 を DMSO (D)、未処理のまま (-)、または 40 μ M の化合物 FNL - 0012 (12)、FNL - 0036 (36)、FNL - 0037 (37)、FNL - 0038 (38) で処理した。対照ではなく、FNL - 0012 での 24 時間の処理後の MAPK シグナル伝達の減少、ならびに 72 時間後の KRas タンパク質レベル及び MAPK シグナル伝達の減少。

【図 12A】FNL - 0012 での処理によって引き起こされた、BRAF V600E MEF においてではなく、KRas4b G12D MEF においてのみの成長停止。

【図 12B】BRAF V600E MEF においてではなく KRas MEF (G12D または G12D / H95Q) における MEK リン酸化の減少。

【図 13】化合物 FNL - 0012 で処理された HupT4 細胞における用量依存性の成長停止及び MAPK シグナル伝達の下方向制御。

30

【図 14】図 14A: 化合物 FNL - 0012 の単一の鏡像異性体の誘導体である FNL - 0042 (S) または FNL - 0044 (R)、及び FNL - 0030 の誘導体である FNL - 0043 (S) 及び FNL - 0045 (R) の構造。図 14B: MALDI - TOF MS 分析において R 鏡像異性体による著しくより高いレベルの KRAS4b H95C の共有結合標識化が示された。図 14C: HupT4 細胞を 40 μ M の単一の鏡像異性体誘導体で 48 時間処理した。いずれの場合にも、R 鏡像異性体が成長停止を引き起こし、S 異性体は不活性であった。

【図 15A】FNL - 0045 の一連の類似体を図示する。

【図 15B】化合物 FNL - 0088 (左) 及び FNL - 0090 (右) についての KRAS4b G12D、KRAS4b G12V、HRas 野生型 / P53 -, 及び SUIT - 2 を用いた細胞増殖実験のグラフを図示する。

40

【0029】

I. 定義

本明細書で使用される略号は、化学分野及び生物学分野内でのそれらの従来の意味を有する。本明細書に記載される化学構造及び式は、化学分野で既知の化学的原子価の標準規則に従って構築される。

【0030】

置換基がそれらの従来の化学式によって左から右に記述されて明記される場合、それらは、その構造を右から左に記述した場合の結果と化学的に同一の置換基を等しく包含し、

50

例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ は、 $-\text{OCH}_2-$ と同等である。

【0031】

「アルキル」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、別途定めのない限り、直鎖状（すなわち、分岐していない）または分岐状の炭素鎖（または炭素）、またはそれらの組み合わせを意味し、これは完全飽和、一価不飽和または多価不飽和であってもよく、一価、二価、及び多価ラジカルを含み得る。アルキルは、指定される数の炭素を含んでもよい（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ は、1～10個の炭素を意味する）。アルキルは、環化されていない鎖である。飽和炭化水素ラジカルの例としては、限定されないが、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、メチル、例えば、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル等の同族体及び異性体などの基が挙げられる。不飽和アルキル基は、1つまたは複数の二重結合または三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、限定されないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2,4-ペンタジエニル、3-（1,4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、ならびに高級同族体及び異性体が挙げられる。アルコキシは、酸素リンカー（ $-\text{O}-$ ）を介して分子の残りの部分に結合しているアルキルである。アルキル部分は、アルケニル部分であってもよい。アルキル部分は、アルキニル部分であってもよい。アルキル部分は、完全飽和であってもよい。アルケニルは、1つよりも多くの二重結合及び/またはその1つもしくは複数の二重結合に加えて1つもしくは複数の三重結合を含んでもよい。アルキニルは、1つよりも多くの三重結合及び/またはその1つもしくは複数の三重結合に加えて1つもしくは複数の二重結合を含んでもよい。

10

20

【0032】

「アルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、別途定めのない限り、アルキルから誘導された二価ラジカルを意味し、限定されないが、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ により例示される。通常、アルキル（またはアルキレン）基は1～24個の炭素原子を有し、このうち10個以下の炭素原子を有する基が本明細書では好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」とは、一般に8個以下の炭素原子を有する、鎖長のより短いアルキルまたはアルキレン基である。「アルケニレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、別途定めのない限り、アルケンから誘導された二価ラジカルを意味する。

30

【0033】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体または別の用語と組み合わせて、別途定めのない限り、少なくとも1個の炭素原子及び少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、N、P、Si、及びS）からなる群から選択され、ここで窒素及び硫黄原子は任意選択で酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意選択で四級化されてもよい）を含む、安定な直鎖もしくは分岐鎖、またはそれらの組み合わせを意味する。ヘテロ原子（複数可）（例えば、O、N、P、S、B、As、またはSi）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、またはアルキル基が分子の残りの部分に結合している位置に配置されてもよい。ヘテロアルキルは、環化されていない鎖である。例としては、限定されないが、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CN}$ が挙げられる。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ などのように、最大2個または3個のヘテロ原子が連続していてもよい。

40

【0034】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、別途定めのない限り、ヘテロアルキルから誘導された二価ラジカルを意味し、限定されないが、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

50

NH-CH₂-により例示される。ヘテロアルキレン基に関して、ヘテロ原子はまた鎖末端のどちらかまたは両方を占有し得る（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノ等）。依然としてさらに、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基に関して、連結基の式が記述される方向によって連結基の向きが黙示されるものではない。例えば、式-C(O)₂R'-は、-C(O)₂R'-及び-R'C(O)₂-の両方を表す。上述したように、本明細書で使用されるヘテロアルキル基は、-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R''、-OR'、-SR'、及び/または-SO₂R'など、ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合している基を含む。「ヘテロアルキル」が列挙され、続いて具体的なヘテロアルキル基、例えば-NR'R''等が列挙される場合、ヘテロアルキル及び-NR'R''という用語は、冗長でも相互排他的でもないことが理解されよう。むしろ、それらの具体的なヘテロアルキル基は明確さを加えるために列挙される。故に、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書において、具体的なヘテロアルキル基、例えば-NR'R''等を除外するものとして解釈されるべきではない。

10

【0035】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それら自体または他の用語と組み合わせて、別途定めのない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環式バージョンを意味する。シクロアルキル及びヘテロアルキルは、芳香族ではない。追加として、ヘテロシクロアルキルに関して、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りの部分に結合している位置を占有し得る。シクロアルキルの例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル等が挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例としては、限定されないが、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル等が挙げられる。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから誘導された二価ラジカルを意味する。

20

【0036】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それら自体または別の置換基の一部として、別途定めのない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。追加として、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意図する。例えば、「ハロ(C₁~C₄)アルキル」という用語は、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピル等を含む。

30

【0037】

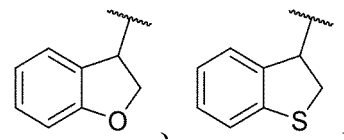
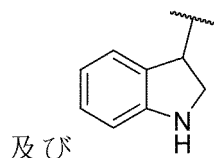
「アシル」という用語は、別途定めのない限り、-C(O)Rを意味し、式中、Rは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリー

40

【0038】

「アリール」という用語は、別途定めのない限り、多価不飽和の芳香族炭化水素置換基を意味し、それは単環であるか、または一緒に縮合した（すなわち、縮合環アリール）もしくは共有結合で連結した複数の環（好ましくは1~3つの環）であり得る。縮合環アリールは、一緒に縮合した複数の環において、この縮合環のうちの少なくとも1つがアリール環であるものを指す。一部の実施形態では、縮合環アリールは、一緒に縮合した2つ以上の環を含み、この縮合環のうちの少なくとも1つが芳香族炭化水素環であり、少なくとも1つの環がヘテロ原子を含む非芳香環であり、例えば

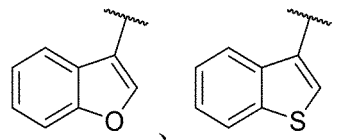
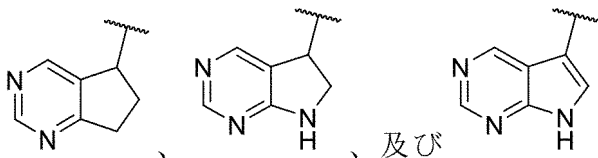
【化 3】



10

は各々、本明細書で定義されるようなアリールと見なされる。「ヘテロアリール」という用語は、N、O、またはSなどの少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、窒素及び硫黄原子が任意選択で酸化され、窒素原子（複数可）が任意選択で四級化される、アリール基（または環）を指す。故に、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリール基（すなわち、一緒に縮合した複数の環において、この縮合環のうちの少なくとも1つが複素芳香環であるもの）を含み、例えば、

【化 4】



20

は、ヘテロアリールと見なされる。5，6 - 縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2つの環において、一方の環が5員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも1つの環がヘテロアリール環であるものを指す。同様に、6，6 - 縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2つの環において、一方の環が6員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも1つの環がヘテロアリール環であるものを指す。また6，5 - 縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2つの環において、一方の環が6員を有し、他方の環が5員を有し、少なくとも1つの環がヘテロアリール環であるものを指す。ヘテロアリール基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。アリール及びヘテロアリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、フリニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾイル (benzoxazolyl)、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフェニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、4 - ピフェニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、ピラジニル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、5 - ベンゾチアゾリル、フリニル、2 - ベンズイミダゾリル、5 - インドリル、1 - イソキノリル、5 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、3 - キノリル、及び6 - キノリルが挙げられる。上述のアリール及びヘテロアリール環系の各々に対する置換基は、下記の許容される置換基の群から選択

30

40

50

される。「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」とは、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれアリール及びヘテロアリールから誘導された二価ラジカルを意味する。ヘテロアリール基の置換基は、環ヘテロ原子窒素に結合した - O - であってもよい。

【0039】

スピロ環式環は、隣接した環が単一の原子を介して結合している2つ以上の環である。スピロ環式環内の個々の環は、同一であっても異なってもよい。スピロ環式環の個々の環は、置換されていても置換されていなくてもよく、一組のスピロ環式環内の他の個々の環とは異なる置換基を有してもよい。スピロ環式環内の個々の環に対して可能な置換基は、同じ環がスピロ環式環の一部でない場合にそれに対して可能な置換基である（例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に対する置換基）。スピロ環式（Spirocylic）環は、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであってもよく、スピロ環式環基内の個々の環は、全ての環が1つの種類である（例えば、全ての環が置換ヘテロシクロアルキレンであり、ここで各環が同じまたは異なる置換ヘテロシクロアルキレンであり得る）ことを含めて、直前の一覧のうちのいずれであってもよい。スピロ環式環系に言及するとき、ヘテロ環式スピロ環式環は、少なくとも1つの環がヘテロ環式環であり、各環が異なる環であり得るスピロ環式環を意味する。スピロ環式環系に言及するとき、置換スピロ環式環は、少なくとも1つの環が置換されており、各置換基が任意選択で異なってもよいことを意味する。

10

20

【0040】

記号

【化5】

「」

は、ある化学部分の、分子または化学式の残りの部分への結合点を表す。

【0041】

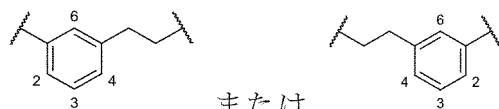
本明細書で使用される「オキソ」という用語は、炭素原子に二重結合した酸素を意味する。

【0042】

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

30

【化6】



を有する。

【0043】

アルキルアリーレン部分は、アルキレン部分またはアリーレンリンカー上で（例えば、炭素2、3、4、または6において）、ハロゲン、オキソ、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、または置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル）で（例えば置換基で）置換されていてもよい。複数の実施形態では、アルキルアリーレンは、置換されていない。

40

【0044】

上記の用語の各々（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリーレン」、及び「ヘテロアリーレン」）は、示されるラジカルの置換型及び非置換型の両方を含む。各種の

50

ラジカルに対して好ましい置換基を下記に提供する。

【0045】

アルキル及びヘテロアルキルラジカルに対する置換基（アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクロアルケニルとしばしば称される基を含む）は、ゼロから $(2m' + 1)$ の範囲の数で（ m' は、かかるラジカルにおける炭素原子の総数である）、限定されないが、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-H$ （ハロゲン）、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NRNR'R''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR'$ から選択される、様々な基のうちの1つまたは複数であり得る。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' は各々好ましくは独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール（例えば、1～3つのハロゲンで置換されたアリール）、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシ、またはチオアルコキシ基、またはアリールアルキル基を指す。例えば、本明細書に記載される化合物が1つよりも多くの R 基を含むとき、それらの R 基の各々は、これらの基のうちの1つよりも多くが存在するときの各 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' 基と同様に、独立して選択される。 R' 及び R'' が同じ窒素原子に結合しているとき、それらは窒素原子と組み合わせさせて、4員、5員、6員、または7員環を形成することができる。例えば、 $-NR'R''$ は、限定されないが、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルを含む。置換基に関する上記の考察から、当業者であれば、「アルキル」という用語が、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$ ）及びアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 等）など、水素基以外の基に結合した炭素原子を含む基を含むことを意図することを理解する。

10

20

30

【0046】

アルキルラジカルに関して記載される置換基と同様に、アリール及びヘテロアリール基に対する置換基は多様であり、ゼロから芳香環系上の可能な原子価の総数の範囲の数で、例えば、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-H$ （ハロゲン）、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NRNR'R''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、及びフルオロ($C_1 \sim C_4$)アルキル、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR'$ から選択され、式中、 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' は好ましくは独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、及び置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される。例えば、本明細書に記載される化合物が1つよりも多くの R 基を含むとき、それらの R 基の各々は、これらの基のうちの1つよりも多くが存在するときの各 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' 基と同様に、独立して選択される。

40

【0047】

50

環（例えばシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレン）に対する置換基は、環の具体的な原子上ではなく環上の置換基として図示され得る（一般に浮動置換基（floating substituent）と称される）。そのような場合、置換基は、（化学的原子価の規則に従って）環原子のうちのいずれに結合していてもよく、縮合環またはスピロ環式環の場合、縮合環またはスピロ環式環の一成員に関連するように図示される置換基（単環上の浮動置換基）は、それらの縮合環またはスピロ環式環のうちのいずれの上の置換基（複数の環上の浮動置換基）であってもよい。置換基が環に結合しているが、具体的な原子には結合しておらず（浮動置換基）、その置換基の下付き文字が2以上の整数である場合、複数の置換基が同じ原子、同じ環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環式環上にあってもよく、各置換基は任意選択で異なってもよい。分子の残りの部分への環の結合点が単一の原子に限定されない場合（浮動置換基）、結合点は、化学的原子価の規則に従いながら、その環の任意の原子であってもよく、縮合環またはスピロ環式環の場合、縮合環またはスピロ環式環のうちのいずれかの任意の原子であってもよい。ある環、縮合環、またはスピロ環式環が1個または複数の環ヘテロ原子を含有し、その環、縮合環、またはスピロ環式環がもう1つの浮動置換基（限定されないが、分子の残りの部分への結合点を含む）とともに示される場合、それらの浮動置換基は、ヘテロ原子に結合していてもよい。浮動置換基を有する構造または式中、環ヘテロ原子が1つまたは複数の水素に結合しているように示される場合において（例えば、環原子への2つの結合及び水素への3つ目の結合を有する環窒素）、そのヘテロ原子が浮動置換基に結合しているとき、その置換基は、化学的原子価の規則に従いながら、水素を置き換えることが理解されよう。

10

20

30

40

50

【0048】

2つ以上の置換基が任意選択で、連結して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。そのようないわゆる環形成置換基は、必然的ではないが通常は、環状基本構造に結合した状態で見出される。一実施形態では、環形成置換基は、基本構造の隣接した成員に結合している。例えば、環状基本構造の隣接した成員に結合した2つの環形成置換基は、縮合環構造を作り出す。別の実施形態では、環形成置換基は、基本構造の単一の成員に結合している。例えば、環状基本構造の単一の成員に結合した2つの環形成置換基は、スピロ環式構造を作り出す。なおも別の実施形態では、環形成置換基は、基本構造の隣接していない成員に結合している。

【0049】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接した原子上の置換基のうちの2つが任意選択で、式 - T - C(O) - (CRR')_q - U - の環を形成してもよく、式中、T及びUは独立して、-NR-、-O-、-CRR'-、または単結合であり、qは、0～3の整数である。代替として、アリールまたはヘテロアリール環の隣接した原子上の置換基のうちの2つが任意選択で、式 - A - (CH₂)_r - B - の置換基と置き換えられてもよく、式中、A及びBは独立して、-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-、または単結合であり、rは、1～4の整数である。そのようにして形成された新たな環の単結合のうちの1つが任意選択で、二重結合と置き換えられてもよい。代替として、アリールまたはヘテロアリール環の隣接した原子上の置換基のうちの2つが任意選択で、式 - (CRR')_s - X' - (C''R''R''')_d - の置換基と置き換えられてもよく、式中、s及びdは独立して、0～3の整数であり、X'は、-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、または-S(O)₂NR'-である。置換基R、R'、R''、及びR'''は好ましくは独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、及び置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される。

【0050】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」という用語は、酸

素（O）、窒素（N）、硫黄（S）、リン（P）、ホウ素（B）、及びケイ素（Si）を含むことを意図する。

【0051】

本明細書で使用される「置換基」は、以下の部分：

（A）オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）、ならびに

（B）アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、またはヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）から選択される基を意味し、これらは、

（i）オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）、及び

（ii）アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、またはヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）から選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、これらは、

(a) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）、及び

(b) アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、またはヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）から選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、これらは、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）から選択される少なくとも1つの置換基で置換されている。

【0052】

本明細書で使用される「サイズ限定置換基 (size-limited substituent)」または「サイズ限定置換基 (size-limited substituent group)」は、「置換基」に関して上述した置換基の全てから選択される基を意味し、ここで各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換もしくは非置換アリールは、置換もしくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各置換もしくは非置換ヘテロアリールは、置換もしくは非置換5～10員ヘテロアリールである。

【0053】

本明細書で使用される「低級置換基 (lower substituent)」または「低級置換基 (lower substituent group)」は、「置換基」に関して上述した置換基の全てから選択される基を意味し、ここで各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換もしくは非置換アリールは、置換もしくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各置換もしくは非置換ヘテロアリールは、置換もしくは非置換 5 ~ 9 員ヘテロアリールである。

10

【0054】

一部の実施形態では、本明細書の化合物において説明される各置換基は、少なくとも 1 つの置換基で置換されている。より具体的には、一部の実施形態では、本明細書の化合物において説明される各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び / または置換ヘテロアリーレンは、少なくとも 1 つの置換基で置換されている。他の実施形態では、これらの基のうちの少なくとも 1 つまたは全てが、少なくとも 1 つのサイズ限定置換基で置換されている。他の実施形態では、これらの基のうちの少なくとも 1 つまたは全てが、少なくとも 1 つの低級置換基で置換されている。

20

【0055】

本明細書の化合物の他の実施形態では、各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであってもよく、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換 2 ~ 20 員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換もしくは非置換アリールは、置換もしくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、及び / または各置換もしくは非置換ヘテロアリールは、置換もしくは非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。本明細書の化合物の一部の実施形態では、各置換もしくは非置換アルキレンは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキレンは、置換もしくは非置換 2 ~ 20 員ヘテロアルキレンであり、各置換もしくは非置換シクロアルキレンは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換もしくは非置換 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換もしくは非置換アリーレンは、置換もしくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、及び / または各置換もしくは非置換ヘテロアリーレンは、置換もしくは非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリーレンである。

30

【0056】

一部の実施形態では、各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換もしくは非置換アリールは、置換もしくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、及び / または各置換もしくは非置換ヘテロアリールは、置換もしくは非置換 5 ~ 9 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、各置換もしくは非置換アルキレンは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキレンは、置換もしくは非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキレンであり、各置換もしくは非置換シクロアルキレンは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレンであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換もしくは非置換 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換もしくは非置換アリーレン

40

50

は、置換もしくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、及び/または各置換もしくは非置換ヘテロアリーレンは、置換もしくは非置換 5 ~ 9 員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態では、本化合物は、下記の実施例の節、図、または表に記載される化学種である。

【0057】

複数の実施形態では、置換もしくは非置換部分（例えば、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、及び/または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン）は、置換されていない（例えば、それはそれぞれ、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、非置換アルキレン、非置換ヘテロアルキレン、非置換シクロアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキレン、非置換アリーレン、及び/または非置換ヘテロアリーレンである）。複数の実施形態では、置換もしくは非置換部分（例えば、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、及び/または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン）は、置換されている（例えば、それはそれぞれ、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び/または置換ヘテロアリーレンである）。

10

20

【0058】

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

30

【0059】

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

40

【0060】

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

50

【0061】

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

10

【0062】

本発明のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学またはキラル中心）または二重結合を持ち、すなわち、絶対立体化学の点から（R）-もしくは（S）-として、またはアミノ酸に関しては（D）-もしくは（L）-として定義され得る、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性（*stereoisomeric*）形態であり、個々の異性体が本発明の範囲内に包含される。本発明の化合物は、合成及び／または単離するには不安定すぎるものが当該技術分野で知られているものは含まない。本発明は、ラセミ体及び光学的に純粋な形態の化合物を含むことを意図する。光学活性な（R）-及び（S）-、または（D）-及び（L）-異性体は、キラルシントロンもしくはキラル試薬を用いて調製されても、または従来の技法を用いて分割されてもよい。本明細書に記載される化合物がオレフィン結合（*olefinic bonds*）または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、別途明記されない限り、その化合物はE幾何異性体及びZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

20

【0063】

本明細書で使用されるとき、「異性体」という用語は、同じ数及び種類の原子、よって同じ分子量を有するが、原子の構造配置または立体配置に関して異なる化合物を指す。

【0064】

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、平衡して存在し、かつ1つの異性体型から別の異性体型へと容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。

【0065】

本発明のある特定の化合物が互変異性体型で存在し得、それらの化合物の全てのかかる互変異性体型が本発明の範囲内にあることは当業者には明らかであろう。

30

【0066】

別途定めのない限り、本明細書に図示される構造はまた、その構造の全ての立体化学形態、すなわち、各不斉中心のR及びS立体配置も含むことを意図する。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体ならびに鏡像異性体及びジアステレオマー混合物が本発明の範囲内にある。

【0067】

別途定めのない限り、本明細書に図示されるは構造また、1つまたは複数の同位体濃縮された原子が存在する点においてのみ異なる化合物も含むことを意図する。例えば、現構造を有するが、ただし水素がジウテリウムもしくはトリチウムで置き換えられている、または炭素が¹³C濃縮もしくは¹⁴C濃縮炭素で置き換えられている化合物が、本発明の範囲内にある。

40

【0068】

本発明の化合物はまた、かかる化合物を構成する原子のうちの1個または複数で、不自然な割合の原子の同位体を含有してもよい。例えば、本化合物は、放射性同位体、例えばトリチウム（³H）、ヨウ素-125（¹²⁵I）、または炭素-14（¹⁴C）などで放射標識されてもよい。放射性が否かにかかわらず、本発明の化合物の全ての同位体の多様性が本発明の範囲内に包含される。

【0069】

50

本明細書全体を通して、例えば、可能なアミノ酸を1つよりも多く含有する各アミノ酸の位置で、選択肢がマーカッシュ群において記述されることに留意されたい。マーカッシュ群の各成員は別個に考慮され、それによって別の実施形態を構成するべきであり、マーカッシュ群は単一ユニットとして読み取られるものではないことが具体的に企図される。

【0070】

「類似体 (Analog)」または「類似体 (analogue)」は、化学及び生物学分野内でのその単純な通常の意味に従って使用され、別の化合物（すなわち、いわゆる「参照」化合物）と構造的に同様であるが、組成が異なる、例えば、1個の原子の、異なる元素の原子による置き換え、または特定の官能基の存在、または1つの官能基の別の官能基による置き換え、または参照化合物の1つもしくは複数のキラル中心の絶対立体化学の点で異なる、化学化合物を指す。したがって、類似体は、機能及び外観の点では参照化合物と同様または同等であるが、構造または起源の点ではそうでない化合物である。

10

【0071】

本明細書で使用される「a」または「an」という用語は、1つまたは複数を意味する。加えて、本明細書で使用される「a[n]で置換されている」という語句は、明記される基が、指示される置換基のいずれかまたは全てのうちの1つまたは複数以て置換されていてもよいことを意味する。例えば、アルキルまたはヘテロアリール基などの基が、「非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、または非置換 $2 \sim 20$ 員ヘテロアルキルで置換されている」場合、その基は、1つもしくは複数の非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、及び/または1つもしくは複数の非置換 $2 \sim 20$ 員ヘテロアルキルを含有し得る。

20

【0072】

その上、ある部分がR置換基で置換されている場合、その基は「R置換」と称され得る。ある部分がR置換である場合、その部分は少なくとも1つのR置換基で置換されており、各R置換基は任意選択で異なる。化学部類 (chemical genus) の説明 (式 (I) など) において特定のR基が存在する場合、その特定のR基の各出現例を識別するためにローマ字記号または追加の数字が使用され得る。例えば、複数の R^1 置換基が存在する場合、各 R^1 置換基は、 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 等として識別され得、ここで $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 等の各々は、 R^1 の定義の範囲内で、及び任意選択で異なって定義される。

30

【0073】

本明細書で使用される「検出可能部分」は、化合物または生体分子に共有結合性または非共有結合で結合し得る部分で、例えば、当該技術分野で既知の技法を用いて、検出され得る部分を指す。複数の実施形態では、検出可能部分は、共有結合で結合している。検出可能部分は、結合した化合物または生体分子の画像化を可能にし得る。検出可能部分は、2つの化合物間の接触を示し得る。例示的な検出可能部分は、フルオロフォア、抗体、反応性色素、放射標識部分、磁気造影剤、及び量子ドットである。例示的なフルオロフォアには、フルオレセイン、ローダミン、GFAP、クマリン、FITC、Alexa Fluor、Cy3、Cy5、BODIPY、及びシアニン色素が含まれる。例示的な放射性核種には、フッ素-18、ガリウム-68、及び銅-64が含まれる。例示的な磁気造影剤には、ガドリニウム、酸化鉄及び鉄白金、ならびにマンガンが含まれる。

40

【0074】

本発明の化合物の説明は、当業者に既知の化学結合形成の原則によって限定される。したがって、ある基がいくつかの置換基のうちの1つまたは複数により置換されていてもよい場合、かかる置換は、化学結合形成の原則に準拠するように、また本質的に不安定でない及び/または水性、中性などの周囲条件下及びいくつかの既知の生理的条件下で不安定な可能性が高いとして当業者に知られている化合物をもたらすように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、当業者に既知の化学結合形成の原則に準拠して、環ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合しており、それによって本質的に不安定な化合物が回避される。

【0075】

50

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載される化合物上で見出される特定の置換基に応じて比較的無毒の酸または塩基とともに調製される、活性化合物の塩を含むことを意図する。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含有するとき、中性型のかかる化合物を、未希釈または好適な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の塩基と接触させることによって、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩、または同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有するとき、中性型のかかる化合物を、未希釈または好適な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させることによって、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭（monohydrogencarbonic）酸、リン酸、一水素リン（monohydrogenphosphoric）酸、二水素リン酸、硫酸、一水素（monohydrogensulfuric）硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸等のような無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸等のような比較的無毒の有機酸から誘導される塩が挙げられる。また、アルギネート等のアミノ酸の塩、及びグルクロン酸またはガラクトン酸等のような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい）。本発明のある特定の具体的な化合物は、塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含有し、それによりその化合物は塩基付加塩または酸付加塩のいずれにも変換されることが可能である。

10

20

【0076】

故に、本発明の化合物は、薬学的に許容される酸などとの塩として存在してもよい。本発明は、かかる塩を含む。かかる塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩（例えば、（+）-酒石酸塩、（-）-酒石酸塩、またはラセミ混合物を含めたそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、及びグルタミン酸などのアミノ酸との塩、及び四級アンモニウム塩（例えば、メチルヨウ化物、エチルヨウ化物等）が挙げられる。これらの塩は、当業者に既知の方法によって調製され得る。

30

【0077】

中性型の化合物は、塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を従来の方式で単離することによって再生されることが好ましい。化合物の親形態は、極性溶媒中の溶解度など、ある特定の物性が種々の塩形態とは異なってもよい。

【0078】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理的条件下で容易に化学変化を経て、本発明の化合物をもたらす化合物である。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、投与後、インビボで変換され得る。追加として、プロドラッグは、化学的または生化学的方法によってエクスピボ環境で、例えば、好適な酵素または化学試薬と接触させられた際に、本発明の化合物に変換され得る。

40

【0079】

本発明のある特定の化合物は、非溶媒和形態、ならびに水和形態を含めた溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含される。本発明のある特定の化合物は、多結晶形態または非晶質形態で存在してもよい。一般に、全ての物理的形態が、本発明によって企図される使用に関して同等であり、本発明の範囲内にあることを意図する。

【0080】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書でアミ

50

ノ酸残基のポリマーを指すように互換的に使用され、このポリマーは任意選択で、アミノ酸からなっていない部分に複合されてもよい。この用語は、1つまたは複数のアミノ酸残基が対応する天然型アミノ酸の人工的的化学模倣物であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然型アミノ酸ポリマー及び非天然型アミノ酸ポリマーに適用される。

【0081】

ポリペプチド、または細胞は、それが人工であるかもしくは操作されている、または人工もしくは操作されたタンパク質もしくは核酸（例えば非天然のまたは野生型でない）に由来するかもしくはそれを含有する場合、「組換え」である。例えば、ベクターまたは任意の他の異種性の箇所、例えば、組換え生物のゲノムに挿入され、その結果、ポリヌクレオチドが、自然界で見出される場合のようにそのポリヌクレオチドに通常隣接するヌクレオチド配列に会合していないポリヌクレオチドは、組換えポリヌクレオチドである。組換えポリヌクレオチドからインビトロまたはインビボで発現されるタンパク質が、組換えポリペプチドの例である。同様に、自然界で出現しないポリヌクレオチド配列、例えば天然型遺伝子のバリエーションは、組換えである。

10

【0082】

「共投与」とは、本明細書に記載される組成物が1つまたは複数の付加療法の施与と同時に、その直前に、または直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に単独で投与することができるか、または共投与することができる。共投与は、本化合物の同時投与または個々のもしくは組み合わせた（1つよりも多くの化合物）逐次投与を含むことを意図する。故に、調製物はまた、所望であれば、（例えば、代謝分解を低減するために）他の活性物質と組み合わせることもできる。本発明の組成物は、経皮的に、局所経路によって送達され得るか、またはアプリータースティック、液剤、懸濁剤、乳剤、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗布剤（paints）、散剤、及びエアロゾルとして製剤化され得る。

20

【0083】

本明細書で使用される「細胞」は、そのゲノムDNAを保存または複製するのに十分な代謝または他の機能を行う細胞を指す。細胞は、例えば、無傷の膜の存在、特定の色素での染色、子孫（progeny）を産出する能力、または、配偶子の場合、第2の配偶子と組み合わせさせて、生存可能な子孫（offspring）を産出する能力を含む、当該技術分野で周知の方法によって特定することができる。細胞には、原核及び真核（eukaryotic）細胞が含まれ得る。原核細胞には、限定されないが、細菌が含まれる。真核細胞には、限定されないが、酵母細胞、ならびに植物及び動物に由来する細胞、例えば、哺乳類細胞、昆虫細胞（例えば、spodoptera属）、及びヒト細胞が含まれる。細胞は、それらが本来非接着性であるか、または、例えばトリプシン処理によって、表面に接着しないように処理された場合、有用であり得る。

30

【0084】

「治療すること」または「治療」という用語は、任意の客観的または主観的パラメータ、例えば、軽減；寛解；症状の減少または傷害、病変、もしくは病態を患者にとってより耐え得るものとする；変性または衰退速度の減速；変性の最終点の衰弱度を下げること；患者の身体的または精神的健康状態の改善を含む、傷害、疾患、病変、または病態の治療または回復における成功の任意の兆候を指す。症状の治療または回復は、身体検査、神経精神医学的検査、及び/または精神医学的評価の結果を含む、客観的または主観的パラメータに基づき得る。例えば、本明細書に提示されるある特定の方法は、がんの発生率を減少させる及びまたはがんの寛解を引き起こすことによって、がんを成功裏に治療する。本明細書に記載される組成物または方法の一部の実施形態では、がんの治療は、がん細胞の成長もしくは広がり速度の減速、転移の低減、または転移性腫瘍の成長の低減を含む。「治療すること」という用語及びその活用形は、傷害、病変、病態、または疾患の予防を含む。複数の実施形態では、「治療すること」は、予防を含まない。

40

【0085】

「有効量」とは、化合物が、当該化合物の不在時と比べて、定められた目的を遂行する

50

(例えば、それを投与する目的となる効果を達成する、疾患を治療する、酵素活性を低減する、酵素活性を上昇させる、シグナル伝達経路を低減する、疾患または病態の1つまたは複数の症状を低減する(例えば、GTP結合K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)によって刺激されるシグナル伝達経路を低減する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のシグナル伝達経路の活性を低減する、K-Ras 4Aのシグナル伝達経路の活性を低減する、K-Ras 4Bのシグナル伝達経路の活性を低減する、変異体K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のシグナル伝達経路の活性を低減する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のSOSへの結合を阻害する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のGEFへの結合を阻害する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)の膜への局在化を低減する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のプレニル化を低減する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)の膜への局在化を阻害する)の)に十分な量である。「有効量」の例は、疾患の症状(単数または複数)の治療、予防、または低減に寄与するのに十分な量であり、それはまた「治療上有効量」とも称され得る。症状(単数または複数)の「低減」(及びこの語句の文法上の等価物)とは、症状(複数可)の重症度もしくは頻度の低下、または症状(複数可)の排除を意味する。薬物の「予防上有効量」とは、対象に投与されると、意図される予防効果を有する、例えば、傷害、疾患、病変、もしくは病態を予防するもしくはその発症(または再発)を遅延させる、あるいは傷害、疾患、病変、もしくは病態またはそれらの症状の発症(または再発)の可能性を低減する、薬物の量である。完全な予防効果は、必ずしも1回用量の投与により生じるわけではなく、一連の用量を投与して初めて生じ得る。故に、予防上有効量は、1回または複数回の投与で投与され得る。本明細書で使用される「活性低下量」は、アンタゴニストの不在時と比べて酵素の活性を低下させるのに必要とされるアンタゴニストの量を指す。本明細書で使用される「機能妨害量」は、アンタゴニストの不在時と比べて酵素またはタンパク質の機能を妨害する(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)と、PI3Kなどのシグナル伝達経路結合タンパク質との間のタンパク質間相互作用を妨害する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)とGEFとの相互作用を妨害する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)とSOSとの相互作用を妨害する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)とRafとの相互作用を妨害する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)の膜への局在化を妨害する、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のプレニル化を妨害する)の)に必要とされるアンタゴニストの量を指す。厳密な量は治療の目的に左右され、当業者であれば既知の技法を用いて確認できるであろう(例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992)、Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)、Pickar, Dosage Calculations (1999)、及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照されたい)。

【0086】

「対照」または「対照実験」は、その単純な通常の意味に従って使用され、実験の対象または試薬が並行実験の場合と同様に処理されるが、ただし実験のある手順、試薬、または可変要素が省略される実験を指す。一部の事例では、対照は、実験効果を評価する上での比較標準として用いられる。一部の実施形態では、対照は、本明細書(実施形態、実施例、図、または表を含む)に記載される化合物の不在下でのタンパク質(例えば、K-R

a s、変異体 K - R a s、K - R a s G 1 2 C、K - R a s G 1 2 D、K - R a s G 1 3 C、K - R a s G 1 3 D、K - R a s G 1 2 V、K - R a s G 1 2 S) の活性 (例えばシグナル伝達経路) の測定値である。

【0087】

「接触させること」は、その単純な通常の意味に従って使用され、少なくとも2つの明確に異なる種 (例えば、生体分子を含む化学化合物、または細胞) が反応する、相互作用する、または物理的に触れるのに十分に近位となることを可能にするプロセスを指す。しかしながら、結果として生じる反応生成物は、添加された試薬間の反応から直接、または添加された試薬のうちの1つもしくは複数由来の中間体 (これは反応混合物中でもたらされ得る) から、もたらされ得ることが理解されるべきである。

10

【0088】

「接触させること」という用語は、2つの種が反応する、相互作用する、または物理的に触れることを可能にすることを含んでもよく、ここで2つの種は、本明細書に記載される化合物及びタンパク質または酵素 (例えば、K - R a s、K - R a s 4 A、K - R a s 4 B、変異体 K - R a s、K - R a s G 1 2 C、K - R a s G 1 3 C、K - R a s G 1 2 D、K - R a s G 1 3 D、K - R a s G 1 2 V、K - R a s G 1 2 S) であり得る。一部の実施形態では、タンパク質は、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) であり得る。一部の実施形態では、タンパク質は、変異体 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) (例えば、K - R a s G 1 2 C、K - R a s G 1 3 C、K - R a s G 1 2 D、K - R a s G 1 3 D、K - R a s G 1 2 V、K - R a s G 1 2 S) であり得る。一部の実施形態では、タンパク質は、K - R a s 4 A であり得る。一部の実施形態では、タンパク質は、K - R a s 4 B であり得る。一部の実施形態では、接触させることは、本明細書に記載される化合物が、シグナル伝達経路に關与するタンパク質または酵素と相互作用することを可能にすることを含む。

20

【0089】

本明細書で定義されるとき、タンパク質 - 阻害剤間相互作用を参照しての「阻害」、「阻害する」、「阻害すること」等の用語は、阻害剤の不在下でのタンパク質の活性または機能と比べて、タンパク質の活性または機能に負の影響を与える (例えば、低下させる) (例えば、GTP 結合 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) (例えば、K - R a s、K - R a s G 1 2 C、K - R a s G 1 3 C、K - R a s G 1 2 D、K - R a s G 1 3 D、K - R a s G 1 2 V、K - R a s G 1 2 S) によって刺激されるシグナル伝達経路、当該タンパク質のヌクレオチド交換、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (GEF) 結合、SOS 結合、GEF により促進されるヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、膜局在化、プレニル化を低下させる) ことを意味する。一部の実施形態では、阻害は、疾患または疾患の症状の低減を指す。一部の実施形態では、阻害は、シグナル伝達 (s i g n a l t r a n s d u c t i o n) 経路またはシグナル伝達 (s i g n a l i n g) 経路の活性の低減 (例えば、GTP 結合 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) (例えば、K - R a s、K - R a s G 1 2 C、K - R a s G 1 3 C、K - R a s G 1 2 D、K - R a s G 1 3 D、K - R a s G 1 2 V、K - R a s G 1 2 S) が關与する経路の低減、変異体 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) (例えば、K - R a s G 1 2 C、K - R a s G 1 3 C、K - R a s G 1 2 D、K - R a s G 1 3 D、K - R a s G 1 2 V、K - R a s G 1 2 S) が關与する経路の低減) を指す。故に、阻害とは、少なくとも一部には、部分的にまたは全体的にタンパク質 (例えば、K - R a s、K - R a s G 1 2 C、K - R a s G 1 3 C、K - R a s G 1 2 D、K - R a s G 1 3 D、K - R a s G 1 2 V、K - R a s G 1 2 S) の刺激を妨害する、活性化を低下させる、防止する、もしくは遅延させる、またはシグナル伝達経路もしくは酵素活性、または量を不活性化する、脱感作する、もしくは下方制御することを含む

30

40

50

。一部の実施形態では、阻害は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）（K - R a s、K - R a s G 1 2 C、K - R a s G 1 3 C、K - R a s G 1 2 D、K - R a s G 1 3 D、K - R a s G 1 2 V、K - R a s G 1 2 S）と、シグナル伝達経路における結合パートナー（例えば、P I 3 K、S O S、R a f）との相互作用の阻害を指す。一部の実施形態では、阻害は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）とG E F（例えば、S O S）との相互作用の阻害を指す。一部の実施形態では、阻害は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のプレニル化の阻害を指す。一部の実施形態では、阻害は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）の局在化の阻害を指す。一部の実施形態では、阻害は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）の膜局在化の阻害を指す。

10

【0090】

「モジュレーター」という用語は、当該組成物の不在時と比べて、標的分子のレベルまたは標的分子の機能（例えば、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子（G E F）結合、S O S結合、プレニル化、局在化）またはその分子の標的の物理的状态（例えば、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）の細胞内局在化、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）の翻訳後プロセッシング、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）の翻訳後修飾（プレニル化））を上昇または低下させる組成物を指す（例えば標的は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）であり得、機能は、G T Pの加水分解、またはG T P結合K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）とタンパク質結合パートナー（例えば、P I 3 K、S O S、R a f）との相互作用によって活性化されるシグナル伝達経路の活性化であり得る）。一部の実施形態では、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）疾患のモジュレーターは、当該化合物の不在時と比べて、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）に関連する疾患（例えば、がん、転移がん）の1つまたは複数の症状の重症度を低減する化合物である。K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）モジュレーターは、当該化合物の不在時と比べて、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）の活性もしくは機能または活性レベルもしくは機能レベル、またはK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のレベル、または特定の物理的状态にあるK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のレベルを上昇または低下させる化合物である。変異体K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）モジュレーターは、モジュレーター（例えば、本明細書に記載される化合物）の不在時と比べて、変異体K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）の活性もしくは機能または活性レベルもしくは機能レベル、または変異体K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のレベル、または特定の物理的状态にある変異体K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のレベルを上昇または低下させる化合物である。K - R a s G 1 2 Cモジュレーター、K - R a s G 1 2 Dモジュレーター、K - R a s G 1 3 Cモジュレーター、K - R a s G 1 2 Vモジュレーター、K - R a s G 1 2 Sモジュレーター、またはK - R a s G 1 3 Dモジュレーターは、当該化合物の不在時と比べて、その特定の変異体K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）の活性もしくは機能または活性レベルもしくは機能レベル、またはその特定の変異体K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のレベル、または特定の物理的状态にあるその特定の変異体K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／ま

20

30

40

50

たはヒト K - R a s 4 B) のレベルを上昇または低下させる化合物である。K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) 阻害剤は、当該化合物の不在時と比べて、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) の活性もしくは機能または活性レベルもしくは機能レベル、または K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) のレベル、または特定の物理的状态にある K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) のレベルを低下させる化合物である。変異体 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) 阻害剤は、当該化合物の不在時と比べて、変異体 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) の活性もしくは機能または活性レベルもしくは機能レベル、または変異体 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) のレベル、または特定の物理的状态にある変異体 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) のレベルを低下させる化合物である。K - R a s G 1 2 C 阻害剤、K - R a s G 1 2 D 阻害剤、K - R a s G 1 3 C 阻害剤、K - R a s G 1 2 V 阻害剤、K - R a s G 1 2 S 阻害剤、または K - R a s G 1 3 D 阻害剤は、当該化合物の不在時と比べて、その特定の变異体 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) の活性もしくは機能または活性レベルもしくは機能レベル、またはその特定の变異体 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) のレベル、または特定の物理的状态にあるその特定の变異体 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) のレベルを低下させる化合物である。

10

20

【0091】

「調節する」という用語は、その単純な通常の意味に従って使用され、1つまたは複数の特性を変化または変動させる作用を指す。「調節」は、1つまたは複数の特性を変化または変動させるプロセスを指す。例えば、標的タンパク質に対するモジュレーターの効果に適用されるとき、調節するとは、標的分子の特性もしくは機能または標的分子の量を増加または減少させることによって変化させることを意味する。

【0092】

「患者」または「それを必要とする対象」は、本明細書に提供される薬学的組成物の投与によって治療され得る疾患または病態を患うまたはそれに罹患しやすい生存生物を指す。非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ (b o v i n e s)、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ (c o w s)、シカ、及び他の非哺乳動物が挙げられる。一部の実施形態では、患者は、ヒトである。

30

【0093】

「疾患」または「病態」は、本明細書に提供される化合物または方法で治療することが可能な患者または対象の体の状態または健康状態を指す。一部の実施形態では、疾患は、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) に関連する (例えばそれによって引き起こされた) 疾患である。一部の実施形態では、疾患は、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) (例えば、K - R a s G 1 2 C、G 1 3 C、G 1 2 D、G 1 2 V、G 1 2 S、または G 1 3 D) または異常な K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) シグナル伝達経路活性に関連する (例えばそれによって引き起こされた) 疾患 (例えば、肺がん、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、膵臓がん、白血病) である。疾患、障害、または病態の例としては、限定されないが、がんが挙げられる。疾患、障害、または病態の例としては、限定されないが、M Y H 関連ポリポーシスが挙げられる。一部の事例では、「疾患」または「病態」は、がんを指す。一部の事例では、「疾患」または「病態」は、M Y H 関連ポリポーシスを指す。一部のさらなる事例では、「がん」は、ヒトがんならびに癌腫、肉腫、腺がん、リンパ腫、白血病等 (固形がん及びリンパ系がんを含む)、腎臓がん、乳がん、肺がん、膀胱がん、結腸がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、脳がん、頭頸部がん、皮膚がん、子宮がん、精巣がん、神経膠腫、食道がん、

40

50

及び肝臓がん（肝細胞癌を含む）、リンパ腫（B細胞急性リンパ芽球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、パーキットリンパ腫、小細胞リンパ腫、及び大細胞リンパ腫）、ホジキンリンパ腫を含む）、白血病（AML、ALL、及びCMLを含む）、または多発性骨髄腫を指す。

【0094】

本明細書で使用されるとき、「がん」という用語は、白血病、リンパ腫、癌腫、及び肉腫を含めた、哺乳動物（例えば、ヒト）において見出される全ての種類のがん、新生物、または悪性腫瘍を指す。本明細書に提供される化合物または方法で治療され得る例示的ながんには、甲状腺がん、内分泌系がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、頭頸部がん、肝臓がん、腎臓がん、肺がん、非小細胞肺がん、黒色腫、中皮腫、卵巣がん、肉腫、胃がん、子宮がん、髓芽細胞腫、結腸直腸がん、膵臓がんが含まれる。追加の例としては、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形性膠芽腫、卵巣がん、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵臓インスリノーマ（insulinoma）、悪性カルチノイド、膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、甲状腺がん、神経芽細胞腫、食道がん、泌尿生殖器がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、膵内分泌部もしくは膵外分泌部の新生物、甲状腺髄様がん（medullary thyroid cancer）、甲状腺髄様癌（medullary thyroid carcinoma）、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺乳頭がん、肝細胞癌、または前立腺がんが含まれる。

10

20

【0095】

「白血病」という用語は、造血器官の進行性の悪性疾患を広く指し、一般に、血中及び骨髄中の白血球及びそれらの前駆体の歪んだ増殖及び発達を特徴とする。白血病は、一般に、（１）疾患の持続期間及び特徴、すなわち急性か慢性か、（２）関与する細胞の種類、すなわち骨髄性（myeloid）（骨髄性（myelogenous））か、リンパ性（lymphoid）（リンパ性（lymphogenous））か、または単球性か、ならびに（３）血中の異常細胞数の増加または非増加、すなわち白血性か無白血性（亜白血性）か、に基づいて臨床的に分類される。本明細書に提供される化合物または方法で治療され得る例示的な白血病には、例えば、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人T細胞性白血病、無白血性白血病、白血球血症性（leukocythemic）白血病、好塩基球性白血病、芽球性白血病、牛白血病、慢性骨髄球性白血病、皮膚白血病、胎生細胞性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、有毛細胞白血病、赤芽球性（hemoblastic）白血病、血球芽細胞性（hemocytoblastic）白血病、組織球性白血病、幹細胞性白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性（lymphatic）白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ性（lymphogenous）白血病、リンパ性（lymphoid）白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、肥満細胞性白血病、巨核芽球性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄性白血病、骨髄性顆粒球性（myeloid granulocytic）白血病、骨髄単球性白血病、ネーグリー白血病、形質細胞性（plasma cell）白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性（plasmacytic）白血病、前骨髄球性白血病、リーダー（Rieder）細胞白血病、シリング白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血病、または未分化細胞白血病が含まれる。

30

40

【0096】

本明細書で使用されるとき、「リンパ腫」という用語は、造血組織及びリンパ系組織を侵すがんの群を指す。それは主としてリンパ節、脾臓、胸腺、及び骨髄に見出される血液細胞である、リンパ球において始まる。２つの主要な種類のリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫及びホジキン病である。ホジキン病は、全ての診断されるリンパ腫のうちのおよそ１５％に相当する。これはリード・シュテルンベルク悪性Bリンパ球に関連するがんである。非ホジキンリンパ腫（NHL）は、がんの成長速度及び関与する細胞の種類に基づいて

50

分類することができる。侵襲性（高悪性度）及び緩慢性（低悪性度）の種類の NHL がある。関与する細胞の種類に基づいて、B 細胞及び T 細胞 NHL がある。本明細書に提供される化合物または方法で治療され得る例示的な B 細胞リンパ腫には、限定されないが、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、節外性（MALT）リンパ腫、節性（単球様 B 細胞）リンパ腫、脾臓リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、または前駆 B リンパ芽球性リンパ腫が含まれる。本明細書に提供される化合物または方法で治療され得る例示的な T 細胞リンパ腫には、限定されないが、皮膚 T 細胞リンパ腫、末梢 T 細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、菌状息肉腫、及び前駆 T リンパ芽球性リンパ腫が含まれる。

10

【0097】

「肉腫」という用語は、一般に、胚性結合組織のような物質からできている腫瘍を指し、一般に、細線維または均質物質に埋め込まれた密に詰まった細胞から構成される。本明細書に提供される化合物または方法で治療され得る肉腫には、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アベメシー肉腫（Abemethy's sarcoma）、脂肪肉腫（adipose sarcoma）、脂肪肉腫（liposarcoma）、胞状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色腫肉腫（chloroma sarcoma）、絨毛癌、胎児性肉腫、ウィルムス腫瘍、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫、B 細胞の免疫芽球性肉腫、リンパ腫、T 細胞の免疫芽球性肉腫、イエセン肉腫、カボジ肉腫、クッパー細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨性肉腫、細網肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜肉腫、または毛細血管拡張性肉腫（telangiectatic sarcoma）が含まれる。

20

【0098】

「黒色腫という用語」という用語は、皮膚及び他の器官のメラニン細胞系から発生する腫瘍を意味するように解釈される。本明細書に提供される化合物または方法で治療され得る黒色腫には、例えば、末端性黒子性黒色腫（acral-lentiginous melanoma）、無色素性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91 黒色腫、ハーディング・パッセー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、悪性黒色腫、結節型黒色腫、爪下黒色腫、または表在拡大型黒色腫が含まれる。

30

【0099】

「癌腫」という用語は、周辺組織に浸潤しかつ転移を起こす傾向がある上皮細胞からできている悪性の新たな成長を指す。本明細書に提供される化合物または方法で治療され得る例示的な癌腫には、例えば、髄様甲状腺、家族性甲状腺髄様癌、腺房癌、小葉癌、腺様嚢胞癌（adenocystic carcinoma）、腺様嚢胞癌（adenoid cystic carcinoma）、腺腫様癌（carcinoma adenomatousum）、副腎皮質の癌腫、肺胞上皮癌、肺胞上皮細胞癌、基底細胞癌（basal cell carcinoma）、基底細胞癌（carcinoma basocellularis）、類基底細胞癌、基底扁平上皮細胞癌、細気管支肺胞上皮癌、細気管支癌、気管支原癌、脳状癌（cerebriform carcinoma）、胆管細胞癌、絨毛癌、膠様癌、面疱癌、体癌、篩状癌、鑑状癌、皮膚癌、円柱状癌、円柱細胞癌、管癌、硬性癌（carcinoma durum）、胎生期癌、脳様癌、類表皮癌、咽頭扁桃上皮癌（carcinoma epitheliale adenoides）、外向発育癌、潰瘍癌、線維性癌、ゼラチン性癌、ゼラチン状癌、巨細胞癌（giant cell carcinoma）、巨細胞癌（carcinoma gigantocellularis）、腺癌、顆粒膜細胞癌、毛母癌、血様癌（hematoid carcinoma）、肝細胞癌、ヒュルトレ細胞癌、硝子状癌、副腎様癌（hypemephroid carcinoma）、幼児型胎生期癌、上皮内癌（carcinoma in situ）、表皮内癌、上皮内癌（intraepithelial carcinoma）

40

50

)、クロムペッヘル癌 (Krompecher's carcinoma)、クルチツキー細胞癌 (Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌、レンズ状癌 (lenticular carcinoma)、レンズ状癌 (carcinoma lenticulare)、脂肪腫性癌、リンパ上皮癌、髄様癌 (carcinoma medullare)、髄様癌 (medullary carcinoma)、黒色癌、軟性癌 (carcinoma molle)、粘液性癌 (mucinous carcinoma)、粘液性癌 (carcinoma muciparum)、粘液細胞癌 (carcinoma mucocellulare)、粘表皮癌、粘液癌 (carcinoma mucosum)、粘液癌 (mucous carcinoma)、粘液腫様癌 (carcinoma myxomatodes)、鼻咽頭癌、燕麦細胞癌、骨化性癌、類骨癌、乳頭状癌、門脈周囲癌、前浸潤癌、有棘細胞癌、髄質様癌、腎臓の腎細胞癌、予備細胞癌、肉腫様癌、シュナイダー癌、硬癌、陰嚢癌、印環細胞癌、単純癌、小細胞癌、ソラノイド癌 (solanoïd carcinoma)、球状細胞癌、紡錘細胞癌、海綿様癌、扁平上皮癌、扁平上皮細胞癌、紐癌 (string carcinoma)、毛細血管拡張性癌、毛細血管拡張様癌、移行上皮癌、結節癌 (carcinoma tuberosum)、結節癌 (tuberous carcinoma)、疣状癌、または絨毛癌 (carcinoma villosum) が含まれる。

【0100】

「Ras 関連がん (Ras associated cancer)」(本明細書で「Ras 関連がん (Ras related cancer)」とも称される) は、異常な Ras 活性、レベル、またはシグナル伝達によって引き起こされるがんを指す。「異常な K - Ras 活性に関連するがん」(本明細書で「K - Ras 関連がん (K - Ras related cancer)」とも称される) とは、異常な K - Ras 活性またはシグナル伝達 (例えば、変異体 K - Ras) によって引き起こされるがんである。K - Ras 関連がんには、肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、白血病、脾臓がん、結腸がん、結腸直腸がんが含まれ得る。K - Ras (例えば、ヒト K - Ras 4A 及び / またはヒト K - Ras 4B) 及び変異体 K - Ras (例えば、ヒト K - Ras 4A 及び / またはヒト K - Ras 4B) (K - Ras G12C、K - Ras G13C、K - Ras G12D、K - Ras G12V、K - Ras G12S、K - Ras G13D 変異体を含む) のうちの 1 つまたは複数の異常な活性に関連する他のがんは、当該技術分野で周知されており、かかるがんの判定は当業者の技能の範囲内である。

【0101】

「薬学的に許容される賦形剤」及び「薬学的に許容される担体」は、活性剤の対象への投与及び対象による吸収を補助し、患者に対して著しい有害な毒物学的作用を引き起こすことなく本発明の組成物に含めることができる物質を指す。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例としては、水、NaCl、生理食塩水、乳酸リンゲル液、生理スクロース (normal sucrose)、生理グルコース (normal glucose)、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味剤、香味剤、塩類液 (リンゲル液など)、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロース、またはデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチセルロース (hydroxymethyl cellulose)、ポリビニルピロリジン (polyvinyl pyrrolidone)、及び色素等が挙げられる。かかる調製物は滅菌され得、所望であれば、本発明の化合物と有害な状態で反応しない滑沢剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色剤、及び / または芳香剤等のような補助剤と混合され得る。当業者であれば、他の薬学的賦形剤が本発明において有用であることを認識するであろう。

【0102】

「調製物」という用語は、カプセルを提供する担体としてのカプセル封入材料とともにした活性化合物の製剤を含むことを意図し、ここにおいて、他の担体を含むまたは含まない活性構成成分が担体によって包囲され、故に担体が活性構成成分と会合している。同様

に、カシェ剤及びトローチが含まれる。経口投与に好適な固体剤形として錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びトローチが用いられ得る。

【0103】

本明細書で使用されるとき、「投与する」という用語は、対象への経口投与、坐剤としての投与、局所接触投与、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、髄腔内投与、鼻腔内投与、もしくは皮下投与、または緩徐放出デバイス、例えば、ミニ浸透圧ポンプの埋め込みを意味する。投与は、非経口及び経粘膜（例えば、頬側、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、腔内、直腸、または経皮）を含む、任意の経路による。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、小動脈内（*intra-arteriole*）、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、及び頭蓋内が含まれる。他の送達様式には、限定されないが、リボソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチ等の使用が含まれる。「共投与」とは、本明細書に記載される組成物が、1つまたは複数の追加の療法、例えば、化学療法、ホルモン療法、放射線療法、または免疫療法などのがん療法の施与と同時に、その直前に、または直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に単独で投与することができるか、または共投与することができる。共投与は、本化合物の同時投与または個々のもしくは組み合わせた（1つよりも多くの化合物）逐次投与を含むことを意図する。故に、調製物はまた、所望であれば、（例えば、代謝分解を低減するために）他の活性物質と組み合わせることもできる。本発明の組成物は、経皮的に、局所経路によって送達され得、アプリケーションステック、液剤、懸濁剤、乳剤、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗布剤、散剤、及びエアロゾルとして製剤化され得る。

10

20

【0104】

「Ras 阻害剤を投与する（または投与すること）」または「K-Ras 阻害剤を投与する（または投与すること）」という用語は、1つまたは複数のK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）タンパク質（K-Ras、変異体K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12V、K-Ras G12S、K-Ras G12D、K-Ras G13C、K-Ras G13D）の活性もしくはレベル（例えば量）またはそのシグナル伝達経路のレベルを阻害する化合物を投与することを意味する。投与は、機序に限定されることなく、K-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）阻害剤が1つもしくは複数のK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）タンパク質の活性を低減するのに、またはK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）阻害剤が疾患の1つもしくは複数の症状を低減する（例えば、がんにおいて、K-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）阻害剤が細胞周期を停止させ、細胞周期を減速させ、DNA複製を低減し、細胞複製を低減し、細胞成長を低減し、転移を低減し、または細胞死を引き起こし得る）のに十分な時間を許容することを含んでもよい。

30

【0105】

本明細書に記載される化合物は、互いと、特定のK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）もしくは変異体K-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）を発現する細胞に関連する疾患（例えばがん）の治療に有用であることが知られる他の活性剤と、または単独では有効でない場合があるが、活性剤の有効性に寄与し得る補助的薬剤と組み合わせ、用いることができる。複数の実施形態では、投与することは、列挙される活性剤以外のいずれの活性剤の投与も含まない。

40

【0106】

一部の実施形態では、共投与は、1つの活性剤を第2の活性剤の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、または24時間以内に投与することを含む。共投与は、2つの活性剤を同時に、およそ同時に（例えば、互いに約1、5、10、15、20、または30分間以内に）、または逐次的に任意の順序で投与することを含む。一部の実施形態では、共投与は、合剤、すなわち両方の活性剤を含む単一の薬学的組成物を調製する

50

ことによって、遂行され得る。他の実施形態では、活性剤は、別個に製剤化され得る。別の実施形態では、活性剤及び／または補助的薬剤は、互いに関連付けられるか、または複合されてもよい。

【0107】

非限定的な例として、本明細書に記載される化合物は、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素等）、代謝拮抗剤（例えば、5-フルオロウラシル、アザチオプリン、メトトレキサート、ロイコボリン、カペシタビン、シタラビン、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド等）、植物アルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタキセル等）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド（VP16）、リン酸エトポシド、テニポシド等）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アクチノマイシン、プレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシン等）、白金系化合物（例えば、シスプラチン、オキサロプラチン（oxaloplatin）、カルボプラチン等）等を含む、従来の化学療法剤と共投与することができる。

10

【0108】

本明細書に記載される化合物はまた、限定されないが、ステロイド薬（例えば、デキサメタゾン）、フィナステリド、アロマターゼ阻害剤、タモキシフェン、及びゴセレリンなどのゴナドトロピン放出ホルモン作用物質（GnRH）を含む、従来のホルモン療法剤とも共投与することができる。

20

【0109】

追加として、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、免疫賦活薬（例えば、Bacillus Calmette-Guérin（BCG）、レバミソール、インターロイキン-2、アルファ-インターフェロン等）、モノクローナル抗体（例えば、抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR、及び抗VEGFモノクローナル抗体）、免疫毒素（例えば、抗CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシン複合体、抗CD22モノクローナル抗体-pseudomonas外毒素複合体等）、及び放射免疫療法薬（例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、または ^{131}I 等に複合した抗CD20モノクローナル抗体）を含む、従来の免疫療法剤と共投与することができる。

30

【0110】

さらなる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、任意選択で腫瘍抗原を標的とする抗体に複合した、 ^{47}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 、及び ^{212}Bi などの放射性核種を含む、従来の放射線療法剤と共投与することができる。

【0111】

がんの治療用の治療用途において、本発明の薬学的組成物中で利用される化合物は、1日約0.001mg/kg～約1000mg/kgの初回投与量で投与され得る。約0.01mg/kg～約500mg/kg、または約0.1mg/kg～約200mg/kg、または約1mg/kg～約100mg/kg、または約10mg/kg～約50mg/kgの1日用量範囲が用いられ得る。しかしながら、投与量は、患者の必要条件、治療されている病態の重症度、及び用いられている化合物または薬物に応じて変動させてもよい。例えば、投与量は、特定の患者において診断されたがんの種類及び病期を考慮して経験的に決定することができる。患者に投与される用量は、本発明の関連において、経時的に患者における有益な治療反応に影響を及ぼすのに十分であるべきである。用量の大きさもまた、特定の患者における化合物の投与に伴う任意の有害な副作用の存在、性質、及び程度によって決定されよう。特定の状況に対する適正投与量の決定は、専門家の技能の範囲内である。一般に、治療は、本化合物の至適用量よりも少ないより小さい投与量で開始さ

40

50

れる。その後、状況下で最適な効果に達するまで投与量を小さな増分で増加させる。利便性のために、所望であれば、1日の総投与量が分割され、1日の間に少量に分けて投与されてもよい。

【0112】

本明細書に記載される化合物は、互いと、がんの治療に有用であることが知られる他の活性剤と、または単独では有効でない場合があるが、活性剤の有効性に寄与し得る補助的薬剤と組み合わせて、用いることができる。

【0113】

「関連する」または「に関連する」という用語は、疾患（例えば、タンパク質関連疾患、異常なK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）活性に関連するがん、K-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）関連がん、変異体K-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）関連がん、活性化K-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）関連がん、K-Ras G12C関連がん、K-Ras G12V関連がん、K-Ras G12S関連がん、K-Ras G13C関連がん、K-Ras G12D関連がん、K-Ras G13D関連がん）に関連する物質または物質の活性もしくは機能の関連において、疾患（例えばがん）がその物質またはその物質の活性もしくは機能によって（全体的または部分的に）引き起こされる、あるいは疾患の症状がその物質またはその物質の活性もしくは機能によって（全体的または部分的に）引き起こされることを意味する。例えば、異常なK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）活性または機能に関連するがんは、異常なK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）活性もしくは機能（例えば、酵素活性、タンパク質間相互作用、シグナル伝達経路）から（完全にまたは部分的に）もたらされるがん、または、疾患の特定の症状が異常なK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）活性もしくは機能によって（完全にまたは部分的に）引き起こされるがんであり得る。本明細書で使用されるとき、疾患に関連するとして説明されるものは、原因物質の場合、疾患の治療の標的となり得る。例えば、上昇したK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）活性または機能（例えばシグナル伝達経路活性）ががんを引き起こす事例において、異常なK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）活性もしくは機能に関連するがん、またはK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）関連がんが、K-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）モジュレーターまたはK-Ras（例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B）阻害剤で治療され得る。例えば、K-Ras G12Vに関連するがんは、K-Ras G12Vを有する対象がK-Ras G12Vを有しない対象と比較して発症リスクがより高いがんであり得る。

【0114】

本明細書で使用される「異常」という用語は、正常と異なることを指す。酵素活性を説明して使用されるとき、異常とは、正常な対照または正常な非病変対照試料の平均よりも高いまたは低い活性を指す。異常活性は、疾患をもたらす量の活性を指してもよく、（例えば、本明細書に記載される化合物を投与するかまたは本明細書に記載される方法を用いることによって）異常活性を正常な量または非疾患に関連する量に戻すことにより、疾患または1つもしくは複数の疾患症状の低減がもたらされる。

【0115】

「抗がん剤」は、その単純な通常の意味に従って使用され、抗新生物特性または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する組成物（例えば、化合物、薬物、アンタゴニスト、阻害剤、モジュレーター）を指す。一部の実施形態では、抗がん剤は、化学療法剤である。一部の実施形態では、抗がん剤は、がんの治療方法において実用性を有すると本明細書で特定される薬剤である。一部の実施形態では、抗がん剤は、FDAまたは米国以外

の国の同様の規制当局により、がんの治療用に承認された薬剤である。抗がん剤の例としては、限定されないが、MEK（例えば、MEK 1、MEK 2、またはMEK 1 及びMEK 2）阻害剤（例えば、XL 5 1 8、CI - 1 0 4 0、PD 0 3 5 9 0 1、セルメチニブ / AZD 6 2 4 4、GSK 1 1 2 0 2 1 2 / ترامチニブ、GDC - 0 9 7 3、ARRY - 1 6 2、ARRY - 3 0 0、AZD 8 3 3 0、PD 0 3 2 5 9 0 1、U 0 1 2 6、PD 9 8 0 5 9、TAK - 7 3 3、PD 3 1 8 0 8 8、AS 7 0 3 0 2 6、BAY 8 6 9 7 6 6）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素、窒素マスタード（例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メイファラン（*meiphalan*））、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン（*hexamethylmelamine*）、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン（*lomustine*）、セムスチン、ストレプトゾシン）、トリアゼン（デカルバジン）、代謝拮抗剤（例えば、5 - アザチオプリン、ロイコボリン、カベシタピン、フルダラビン、ゲムシタピン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）、またはピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロキソウリジン（*flouxouridine*）、シタラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）等）、植物アルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ボドフィロトキシシン、バクリタキセル、ドセタキセル等）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド（VP 1 6）、リン酸エトポシド、テニポシド等）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エビルビシン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシン等）、白金系化合物（例えば、シスプラチン、オキサロプラチン（*oxaloplatin*）、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換尿素（例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制剤（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）、エピボドフィロトキシシン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L - アスパラギナーゼ）、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤（例えば、U 0 1 2 6、PD 9 8 0 5 9、PD 1 8 4 3 5 2、PD 0 3 2 5 9 0 1、ARRY - 1 4 2 8 8 6、SB 2 3 9 0 6 3、SP 6 0 0 1 2 5、BAY 4 3 - 9 0 0 6、ウォルトマンニン、またはLY 2 9 4 0 0 2、Syk 阻害剤、mTOR 阻害剤、抗体（例えば、リツキサン）、ゴシポール（*gossypol*）、ゲナセンズ、ポリフェノールE、クロロフシン（*Chlorofusin*）、全トランス型レチノイン酸（ATRA）、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、全トランス型レチノイン酸、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタピン、イマチニブ（*Gleevec*、RTM）、ゲルダナマイシン、17 - N - アリルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシン（17 - AAG）、フラボピリドール、LY 2 9 4 0 0 2、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY 1 1 - 7 0 8 2、PKC 4 1 2、PD 1 8 4 3 5 2、20 - エピ - 1、25ジヒドロキシビタミンド3；5 - エチニルウラシル；アビラテロン；アクリラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール（*adecyphenol*）；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL - TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン（*ambamustine*）；アミドックス；アミホスチン；アミノレプリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管新生阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背側化形態形成タンパク質 - 1（*anti-dorsalizing morphogenetic protein - 1*）；抗アンドロゲン（前立腺癌）；抗エストロゲン；抗新生物薬；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシナート；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシス調節因子；アブリン酸；アラ - CDP - DL - PTBA；アルギニ

シナイミナーゼ；アスラクリン (asulacrine)；アタメスタン；アトリムスチ
 ン (atrimustine)；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナス
 タチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラ
 ノール；パチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイル
 スタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータ-アレチン；ベータクラマイシンB；
 ベツリン酸；bFGF阻害剤；ピカルタミド；ビスアントレン；ビスジリジニルスペルミ
 ン；ビスナフィド；ビストラテン (bistratene) A；ビゼレシン；ブレフレー
 ト (breflate)；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カル
 シポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリボックスIL-2；カ
 ペシタピン；カルボキサミド-アミノ-トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；
 CaRest M3；CARN 700；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナ
 ーゼ阻害剤 (ICOS)；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリ
 ン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シス-ポルフィリン；クラドリ
 ビン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；
 コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチン類似体；コナゲニン；クランベシジン81
 6；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；クラシン (cu
 racin) A；シクロペンタントラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；シタラピ
 ンオクホスファート；細胞溶解因子；シトスタチン (cytostatin)；ダクリキ
 シマブ (dacliximab)；デシタピン；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；
 デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキササン；デクスベラパミル；ジアジク
 オン；ジデムニンB；ジドックス (didox)；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-
 5-アザシチジン；9-ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；
 ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイ
 シンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチン
 ；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；
 エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトボ
 シド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラス
 チム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラ
 ビン；塩酸フルオロダウノルニシン (fluorodauronoricin hydr
 ochloride)；ホルフェニメクス；ホルメスタン；ホストリエシン；フォテムス
 チン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタピン；ガニレリクス；ゲラ
 チナーゼ阻害剤；ゲムシタピン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム (hepsulf
 am)；ヘレグリリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；
 イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；イロマスタット；イミ
 ダゾアクリドン；イミキモド；免疫刺激性ペプチド；インスリン様成長因子-1受容体阻
 害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；ヨーベング
 アン；ヨードドキソルピシン；4-イポメアノール (ipomeanol, 4-)；イロ
 プラクト (iroplact)；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコン
 ドリン (isohomohalicondrin) B；イタセトロン；ジャスプラキノリ
 ド (jasplakinolide)；カハラリド (kahalalide) F；ラメラ
 リン-Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチ
 ナン；レプトールスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインターフ
 ェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；ロイプロレリン；レバミソール
 ；リアロゾール；線形ポリアミン類似体；親油性ジサッカリドペプチド；親油性白金化合
 物；リソクリンアミド (lissoclinamide) 7；ロバプラチン；ロンブリシ
 ン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリピン；
 ルルトテカン (lurtotecan)；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；溶
 解ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マス
 ピン；マトリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテインナーゼ阻害剤；メノガリル；メル
 バロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤；ミフェプリス

トン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマツチ2本鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラク
 トール；マイトマイシン類似体；ミトナフィド（mitonafide）；マイトトキシ
 ン線維芽細胞成長因子-サボリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム
 ；モノクローナル抗体、ヒト絨毛ゴナドトロフィン；モノホスホリル脂質A+ミオバクテ
 リウム細胞壁（myobacterium cell wall）sk；モビダモール；
 多剤耐性遺伝子阻害剤；多発性腫瘍抑制因子1利用療法；マスタード抗がん剤；ミカペル
 オキシドB；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン（myriaporone）
 ；N-アセチルジナリン；N置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチップ（nag
 restip）；ナロキソン+ペンタゾシン；ナパビン（napavin）；ナフテルピ
 ン；ナルトグラスチム；ネダブラチン；ネモルピシン；ネリドロ酸；中性エンドペプチ
 ダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド酸化防止
 剤；ニトルリン；O6-ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレ
 オチド；オナプリストン；オندانセトロン；オندانセトロン；オラシン；経口サイト
 カイン誘発剤；オルマブラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；
 パラウアミン（palauamine）；パルミトイルリゾキシシン；パミドロ酸；パナ
 キシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリブチン；ペグアスパルガーゼ；ペ
 ルデシン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフル
 ブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；
 ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリテトレキシ
 ム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金
 化合物；白金-トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；ブレド
 ニゾン；プロピルビス-アクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；
 タンパク質Aベース免疫モジュレーター；タンパク質キナーゼC阻害剤（単数）；タンパ
 ク
 質キナーゼC阻害剤（複数）、微細藻類；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プ
 リンヌクレオチドホスホリラーゼ阻害剤；ブルブリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシ
 化ヘモグロビンポリオキシエチレン複合体；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；
 ラモセトロン；rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤
 ；ras-GAP阻害剤；脱メチル化レチリブチン；レニウムRe 186エチドロネー
 ト；リゾキシシン；リボザイム；RIIレチナミド；ログレチミド（rogletimide）
 ；ロヒツキン（rohikutine）；ロムルチド；ロキニメクス；ルビギノンB
 1；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；
 サルグラモスチム；Sdi1模倣体；セムスチン；老化由来阻害剤1；センスオリゴヌク
 レオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュレーター；1本鎖抗原結合タンパク
 質；シゾフラン；ソブゾキサシン；ボロカブテイトナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；
 ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシ
 ンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンギスタチン1；スクアラミン；幹細胞
 阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン（s
 ulfinosine）；超活性血管作動性腸管ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ（
 suradista）；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリム
 スチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウ
 ム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモボルフィン；テモゾロミ
 ド；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン（thal
 ibrlastin）；チオコラリン；トロンボボエチン；トロンボボエチン模倣体；チ
 マルフアシン（thymalfasin）；チモボエチン受容体アゴニスト；チモトリナ
 ン（thymotrinan）；甲状腺刺激ホルモン；エチルエチオプルブリンズ；チ
 ラパザミン；二塩化チタノセン；トブセンチン；トレミフェン；全能幹細胞因子；翻訳阻
 害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリ
 プトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；
 UBC阻害剤；ウベニメクス；泌尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタ

10

20

30

40

50

ゴニスト；バブレオチド (vapreotide)；バリオリン (variolin) B
 ；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソール (velaresol)；ベラミン (veramine)；ベルジン (verdins)；ベルテボルフィン；ビノレルビン；ビンキサリチン (vinxaltine)；ビタキシン (vitaxin)；ボロゾール (vorozole)；ザノテロン (zanoterone)；ゼニブラチン (zeniplatin)；ジラスコルブ (zilascorb)；ジノスタチンスチマラー、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ピンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクリルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン (ambomycin)；酢酸アメタントロン (ametantrone acetate)；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン (asperlin)；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン (azotomycin)；バチマスタート (batimastat)；ベンゾデパ (benzodepa)；ピカルタミド；塩酸ビスアントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴール (cedefingol)；クロラムブシル；シロレマイシン (cicrolemycin)；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デキソルマブラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン (diaziquone)；ドキシロピシン；塩酸ドキシロピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン (duazomycin)；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン (elsamitrucin)；エンロプラチン (enloplatin)；エンプロメート (enpromate)；エピプロピジン (epipropidine)；塩酸エピルピシン；エルプロゾール (erbulozole)；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルオロシタビン；ホスキドン (fosquidone)；ホストリエシンナトリウム (fostriecin sodium)；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イイモフォシン (iimofosine)；インターロイキン II (組換えインターロイキン II、または rIL-2 を含む)、インターフェロンアルファ - 2a；インターフェロンアルファ - 2b；インターフェロンアルファ - n1；インターフェロンアルファ - n3；インターフェロンベータ - 1a；インターフェロンガンマ - 1b；イプロプラチン (iploplatin)；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリ

10

20

30

40

50

ルマニウム；スピロムスチン；スピロブラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン
 ；スロフェヌル（sulofenur）；タリソマイシン；テコガラナトリウム；テガ
 フール；塩酸テロキサントロン；テモボルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラ
 クトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン
 酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルク
 ロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；
 ウレデパ；バブレオチド；ベルテボルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン
 ；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン（vinepidine sulfate）；硫酸ビン
 グリシネート（vinglycin ate sulfate）；硫酸ビン
 ロイロシン；ピノレルビン酒石酸塩；硫酸ビンロシジン（vinrosidine su
 lfate）；硫酸ビンゾリジン（vinzolidine sulfate）；ボロゾ
 ール；ゼニブラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシン、G2-M期において細胞を停止さ
 せる及び／または微小管の形成もしくは安定性を調節する薬剤（例えば、Taxol（商
 標）（すなわち、パクリタキセル）、Taxotere（商標）、タキサン骨格を含む化
 合物、エルプロゾール（すなわち、R-55104）、ドラスタチン10（すなわち、D
 LS-10及びNSC-376128）、イセチオン酸ミボプリン（すなわち、CI-9
 80として）、ビンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド（すなわち
 NVP-XX-A-296として）、ABT-751（Abbott、すなわち、E-7
 010）、アルトヒルチン類（例えば、アルトヒルチンA及びアルトヒルチンC）、スボ
 ンジスタチン類（例えば、スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン
 3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン
 7、スポンジスタチン8、及びスポンジスタチン9）、塩酸セマドチン（すなわち、LU
 -103793及びNSC-D-669356）、エポチロン（例えば、エポチロンA、
 エポチロンB、エポチロンC（すなわち、デスオキシエポチロンAまたはdepoA）、
 エポチロンD（すなわち、KOS-862、depoB、及びデスオキシエポチロンB）
 、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキ
 シド、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロンB（すなわち、BMS-31
 0705）、21-ヒドロキシエポチロンD（すなわち、デスオキシエポチロンF及びd
 epoF）、26-フルオロエポチロン、ステロイド薬（例えば、デキサメタゾン）、フ
 イナステリド、アロマターゼ阻害剤、ゴセレリンまたはロイプロリドなどのゴナドトロピ
 ン放出ホルモン作用物質（GnRH）、副腎皮質ステロイド薬（例えば、プレドニゾン）
 、プロゲスチン（例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、
 酢酸メドロキシプロゲステロン）、エストロゲン（例えば、ジエチルスチルベストロール
 （diethylstilbestrol）、エチニルエストラジオール）、抗エストロ
 ゲン（例えば、タモキシフェン）、アンドロゲン（例えば、プロピオン酸テストステロン
 、フルオキシメステロン）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド）、免疫賦活薬（例
 えば、Bacillus Calmette-Guerin（BCG）、レバミソール、イン
 ターロイキン-2、アルファ-インターフェロン等）、モノクローナル抗体（例えば、
 抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR、及び抗VEGFモノクローナル
 抗体）、免疫毒素（例えば、抗CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシン複合体、
 抗CD22モノクローナル抗体-pseudomonas外毒素複合体等）、放射免疫療
 法薬（例えば、¹¹¹In、⁹⁰Y、または¹³¹I等に複合した抗CD20モノクロー
 ナル抗体）、トリプトリド、ホモハリントニン、ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、エ
 ピルピシン、トポテカン、イトラコナゾール、ビンデシン、セリバスタチン、ビンクリス
 チン、デオキシアデノシン、セルトラリン、ピタバスタチン、イリノテカン、クロファジ
 ミン、5-ノニルオキシトリプタミン、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エルロチニブ
 、ゲフィチニブ、EGFR阻害剤、上皮成長因子受容体（EGFR）標的療法または療法
 薬（例えば、ゲフィチニブ（Iressa（商標））、エルロチニブ（Tarceva（
 商標））、セツキシマブ（Erbix（商標））、ラパチニブ（Tykerb（商標
 ））、パニツムマブ（Vectibix（商標））、バンデタニブ（Caprelsa（

商標))、アファチニブ/BI BW 2992、CI - 1033/カネルチニブ、ネラチニブ/HKI - 272、CP - 724714、TAK - 285、AST - 1306、ARRY334543、ARRY - 380、AG - 1478、ダコミチニブ/PF299804、OSI - 420/デスメチルエルロチニブ、AZD8931、AEE788、ペリチニブ(pelitinib)/EKB - 569、CUDC - 101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG - 490、XL647、PD153035、BMS - 599626)、ソラフェニブ、イマチニブ、スニチニブ、ダサチニブ、Ras阻害剤等が挙げられる。

【0116】

「化学療法剤(Chemotherapeutic)」または「化学療法剤(chemotherapeutic agent)」は、その単純な通常の意味に従って使用され、抗新生物特性または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する化学組成物または化合物を指す。

10

【0117】

本明細書で使用される「求電子」という用語は、電子密度を受け取ることが可能な化学基を指す。「求電子置換基」、「求電子化学部分」、または「求電子部分」は、電子不足の化学基、置換基(substituent)、または部分(一価化学基)を指し、これは電子対または電子密度を受け取ることによって求核剤などの電子供与基と反応して、結合を形成し得る。一部の実施形態では、本化合物の求電子置換基は、ヒスチジン残基と反応することが可能である。一部の実施形態では、求電子置換基は、ヒスチジン残基(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のヒスチジン残基、ヒトK-Ras 4A及び/または4BのH95に対応する残基)と共有結合を形成することが可能であり、「共有結合性ヒスチジン結合部分」または「共有結合性ヒスチジン結合置換基」と称され得る。求電子置換基とヒスチジン側鎖の窒素との間で形成される共有結合は、可逆的結合であっても不可逆的結合であってもよい。

20

【0118】

本明細書で使用される「ヒスチジン結合部分」という用語は、ヒスチジンアミノ酸(例えば、タンパク質における、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質における)と接触することが可能な一価化学基を指し、ヒスチジンアミノ酸と相互作用し得る。一部の実施形態では、ヒスチジン結合部分は、求電子置換基である。複数の実施形態では、ヒスチジン結合部分は、ヒスチジン残基と反応することが可能である。一部の実施形態では、ヒスチジン結合部分は、ヒスチジン残基(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のヒスチジン残基、ヒトK-Ras 4Aまたは4BのH95に対応する残基)と共有結合を形成することが可能であり、「共有結合性ヒスチジン結合部分」または「共有結合性ヒスチジン結合置換基」と称され得る。ヒスチジン結合部分とヒスチジンの窒素との間で形成される共有結合は、可逆的結合であっても不可逆的結合であってもよい。

30

【0119】

「不可逆的共有結合」及び「不可逆的結合」という用語は、当該技術分野におけるその単純な通常の意味に従って使用され、結果として生じる(例えば、求電子化学部分と求核部分)の原子または分子間の、解離の確率が低い結合を指す。複数の実施形態では、不可逆的共有結合は、通常の生物学的状況下で容易に解離しない。複数の実施形態では、不可逆的共有結合は、2つの種(例えば、求電子化学部分と求核部分)の間の化学反応を通して形成される。

40

【0120】

本明細書で使用される「求核性」は、電子密度を供与することが可能な化学基を指す。

【0121】

「K-Ras」または「KRAS」または「KRas」という用語は、ヒトK-Ras(例えば、UniProt P01116、ヒトK-Ras 4A(例えば、NP_203524.1、NM_033360.3))、ヒトK-Ras 4B(例えば、NP_004

50

976.2、NM__4985.4))、またはK-Ras4A及びK-Ras4Bの両方のヌクレオチド配列またはタンパク質を指す。K-Rasは、細胞増殖の制御において重要な役割を果たすことが理解されている。「K-Ras」という用語は、野生型の形態のヌクレオチド配列またはタンパク質ならびにその任意の変異体の両方を含む。一部の実施形態では、「K-Ras」は、野生型K-Rasである。一部の実施形態では、「K-Ras」は、1つまたは複数の変異体形態である。「K-Ras」XYZという用語は、変異体K-Rasのヌクレオチド配列またはタンパク質を指し、ここで野生型においてXアミノ酸を有するK-RasのY番目のアミノ酸は、変異体においては代わりにZアミノ酸を有する(例えば、K-Ras G12Cは、野生型タンパク質においてGを有するが、K-Ras G12C変異体タンパク質においてはCを有する)。一部の実施形態では、K-Rasは、K-Ras4A及びK-Ras4Bを指す。一部の実施形態では、K-Rasは、K-Ras4Aを指す。一部の実施形態では、K-Rasは、K-Ras4Bを指す。複数の実施形態では、K-Rasは、本明細書に記載されるアミノ酸配列を有するタンパク質を指す。

10

【0122】

K-Ras 4A野生型ヒト

【0123】

MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTI
EDSY RKQVVIDGET CLLDILD TAG QEEYSAMRDQ YM
RTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI KRVKDS EDV
P MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIET S
AKTRQ RVEDAFYTLV REIRQYRLKK ISKEEKTPGC V
KIKKCIIM (配列番号4)

20

【0124】

K-Ras 4B野生型ヒト

【0125】

MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTI
EDSY RKQVVIDGET CLLDILD TAG QEEYSAMRDQ YMR
TGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI KRVKDS EDVP
MVLVGNKCDLPSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAK
TRQ GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKSKTK
CVIM (配列番号5)

30

【0126】

本明細書で使用される「K-Ras阻害剤試験化合物」という用語は、アッセイにおいて、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質の活性、機能、またはレベル(例えば量)を阻害する能力について、特徴を評価されている化合物を指す。

【0127】

本明細書で使用される「シグナル伝達経路」という用語は、細胞の及び任意選択で細胞外の構成成分(例えば、タンパク質、核酸、小分子、イオン、脂質)間の一連の相互作用を指し、それにより1つの構成成分における変化が1つまたは複数の他の構成成分に伝えられ、それにより今度は追加の構成成分に変化が伝えられ得、この変化が任意選択で他のシグナル伝達経路の構成成分に伝播される。例えば、本明細書に記載される化合物によるK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)の結合は、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)の1つもしくは複数のタンパク質間相互作用、またはK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)と膜との間の相互作用における変化をもたらし得、それにより細胞成長、増殖、または生存における変化をもたらす。

40

【0128】

タンパク質におけるあるアミノ酸残基は、それがそのタンパク質内で所与の残基と同じ

50

必須の構造的位を占有する場合、その所与の残基に「対応する」。例えば、選択のタンパク質における選択の残基は、その選択の残基がヒトK-Ras 4AもしくはヒトK-Ras 4Bまたは両方におけるGly 12と同じ必須の空間的または他の構造的関係を占有する場合、ヒトK-Ras 4A（例えば、配列番号4）もしくはヒトK-Ras 4B（例えば、配列番号5）または両方におけるGly 12に対応する。一部の実施形態では、選択のタンパク質がヒトK-Ras 4AまたはヒトK-Ras 4Bタンパク質と最大限に相同となるようにアライメントされた場合、そのアライメントされた選択のタンパク質においてGly 12と整列した位置は、Gly 12（例えば、配列番号4のGly 12または配列番号5のGly 12）に対応すると言われる。一次配列アライメントの代わりに、3次元構造アライメントをまた用いることもでき、例えば、その場合、選択のタンパク質の構造がヒトK-Ras 4AまたはヒトK-Ras 4Bタンパク質と最大限に対応するようにアライメントされ、全体的構造が比較される。この場合、構造モデルにおいてGly 12と同じ必須の位置を占有するアミノ酸は、Gly 12残基（例えば、配列番号4のGly 12または配列番号5のGly 12）に対応すると言われる。別の例は、選択の残基（例えば、ヒスチジン残基）がタンパク質内でヒトK-Ras 4Aまたは4BにおけるH95（例えば、配列番号4のH95または配列番号5のH95）と同じ必須の配列、空間的、または他の構造的位を占有するときに、その選択のタンパク質における選択の残基がヒトK-Ras 4Aまたは4BのH95に対応する場合である。

10

20

30

【0129】

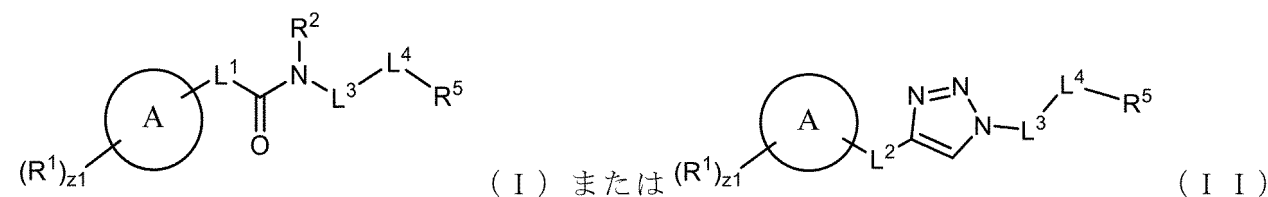
「非置換ビニルスルホン部分」、「非置換ビニルスルホンアミド部分」、「非置換フルオロ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルケトン部分」、「非置換クロロ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルケトン部分」、「非置換アクリルアミド部分」、「非置換ジスルフィド部分」、「非置換チオール部分」、「非置換ホスホネート部分」、「非置換アルデヒド部分」、「非置換エノン部分」、「非置換ジアゾメチルケトン部分」、「非置換ジアゾメチルアミド部分」、「非置換シアノシクロプロピルカルボキサミド部分」、「非置換エポキシド部分」、「非置換エポキシケトン部分」、「非置換エポキシアミド部分」、「非置換アリールアルデヒド部分」、「非置換アリールジアルデヒド部分」、「非置換ジアルデヒド部分」、「非置換窒素マスタード部分」、「非置換プロパルギル部分」、または「非置換プロパルギルアミド部分」という用語は、それらの単純な通常の化学分野の意味に従って使用され、化学的原子価の規則に従いながら、指示される一価化学基のうち、各々かかる基について最も低い分子量を有するものを指す。指示される基のうちの1つ（例えば、ビニルスルホン部分）の置換形態は、化学的原子価の規則に従いながら、本明細書に記載される置換基いずれかのうちの1つまたは複数で置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換）されていてもよい。

【0130】

II. 化合物

ある態様では、式：

【化7】



40

を有する化合物が提供される。

【0131】

環Aは、アリールまたはヘテロアリールである。

【0132】

R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-S$

50

$O_{n-1}R^1D$ 、 $-SO_{v-1}NR^1AR^1B$ 、 $-NHN R^1AR^1B$ 、 $-ONR^1AR^1B$ 、 $-NHC=(O)NHN R^1AR^1B$ 、 $-NHC(O)NR^1AR^1B$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^1AR^1B$ 、 $-C(O)R^1C$ 、 $-C(O)-OR^1C$ 、 $-C(O)NR^1AR^1B$ 、 $-OR^1D$ 、 $-NR^1ASO_2R^1D$ 、 $-NR^1AC(O)R^1C$ 、 $-NR^1AC(O)OR^1C$ 、 $-NR^1AOR^1C$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1_1$ 、 $-N_3$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）であり、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。

10

20

30

【0133】

記号 z は、0～4の整数である。

【0134】

R^2 は独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^2A$ 、 $-C(O)OR^2A$ 、 $-C(O)NR^2AR^2B$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

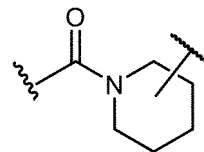
40

【0135】

L^1 は、結合、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換さ

50

れている)もしくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、または【化8】



10

である。

【0136】

L^2 は、結合、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)OCH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員)である。

20

【0137】

L^3 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニレン)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員)である。

30

40

【0138】

R^3 は独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^3A$ 、 $-C(O)OR^3A$ 、 $-C(O)NR^3AR^3B$ 、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイ

50

ズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)である。

【0139】

L^4 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニレン)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)である。

【0140】

R^4 は独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^4A$ 、 $-C(O)OR^4A$ 、 $-C(O)NR^4AR^4B$ 、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)である。

【0141】

R^5 は独立して、水素、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)である。

$C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 10 員、3 ~ 8 員、3 ~ 6 員、4 ~ 6 員、4 ~ 5 員、または 5 ~ 6 員)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換アリール (例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 12 員、5 ~ 10 員、5 ~ 9 員、または 5 ~ 6 員)、または E である。

【0142】

E は、ヒスチジン結合部分である。

【0143】

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 20 員、2 ~ 12 員、2 ~ 8 員、2 ~ 6 員、4 ~ 6 員、2 ~ 3 員、または 4 ~ 5 員)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 10 員、3 ~ 8 員、3 ~ 6 員、4 ~ 6 員、4 ~ 5 員、または 5 ~ 6 員)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換アリール (例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 12 員、5 ~ 10 員、5 ~ 9 員、または 5 ~ 6 員) であり、同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 10 員、3 ~ 8 員、3 ~ 6 員、4 ~ 6 員、4 ~ 5 員、または 5 ~ 6 員) または置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 12 員、5 ~ 10 員、5 ~ 9 員、または 5 ~ 6 員) を形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 10 員、3 ~ 8 員、3 ~ 6 員、4 ~ 6 員、4 ~ 5 員、または 5 ~ 6 員) または置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 12 員、5 ~ 10 員、5 ~ 9 員、または 5 ~ 6 員) を形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 10 員、3 ~ 8 員、3 ~ 6 員、4 ~ 6 員、4 ~ 5 員、または 5 ~ 6 員) または置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 12 員、5 ~ 10 員、5 ~ 9 員、または 5 ~ 6 員) を形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 10 員、3 ~ 8 員、3 ~ 6 員、4 ~ 6 員、4 ~ 5 員、または 5 ~ 6 員) または置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 12 員、5 ~ 10 員、5 ~ 9 員、または 5 ~ 6 員) を形成してもよい。

【0144】

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ で

ある。

【 0 1 4 5 】

記号 n_1 は独立して、0 ~ 4 の整数である。

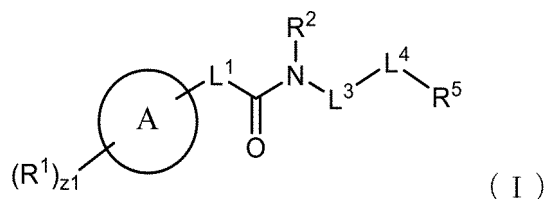
【 0 1 4 6 】

記号 m_1 及び v_1 は独立して、1 または 2 である。

【 0 1 4 7 】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【 化 9 】



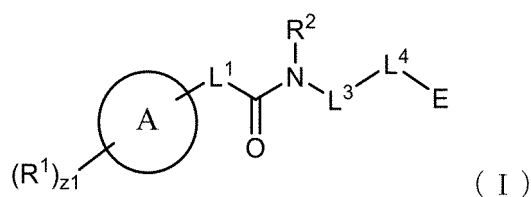
10

を有し、 R^1 、 R^2 、 R^5 、環 A、 L^1 、 L^3 、 L^4 、及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。

【 0 1 4 8 】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【 化 1 0 】



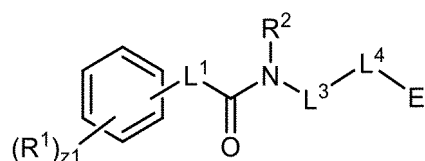
20

を有し、 R^1 、 R^2 、E、環 A、 L^1 、 L^3 、 L^4 、及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。

【 0 1 4 9 】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【 化 1 1 】



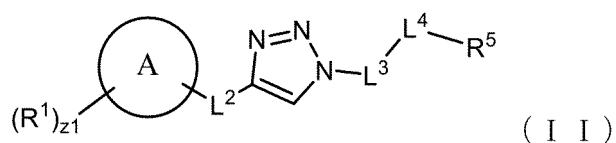
30

を有し、 R^1 、 R^2 、E、環 A、 L^1 、 L^3 、 L^4 、及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。

【 0 1 5 0 】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【 化 1 2 】



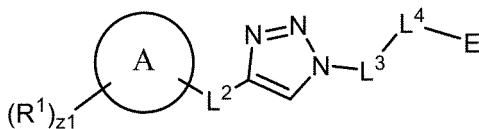
40

を有し、 R^1 、 R^5 、環 A、 L^2 、 L^3 、 L^4 、及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。

【 0 1 5 1 】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 1 3】



を有し、 R^1 、 E 、環 A 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。

【0 1 5 2】

複数の実施形態では、環 A は、アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または C_6 アリール）である。複数の実施形態では、環 A は、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールである。複数の実施形態では、環 A は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。複数の実施形態では、環 A は、 C_6 アリールである。 z_1 が 0 であるとき、環 A は、 L^2 への結合に加えて、置換されていない（例えば、非置換アリールまたは非置換ヘテロアリール）ことが理解されよう。 z_1 が 0 超（例えば、1、2、3、または 4）であるとき、環 A は、 L^2 への結合に加えて、1 つまたは複数の R^1 置換基で置換されている（例えば、 R^1 置換アリールまたは R^1 置換ヘテロアリール）ことが理解されよう。

10

【0 1 5 3】

複数の実施形態では、環 A は、ヘテロアリール（例えば、5 ~ 12 員ヘテロアリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 9 員ヘテロアリール、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール）である。複数の実施形態では、環 A は、5 ~ 12 員ヘテロアリールである。複数の実施形態では、環 A は、5 ~ 10 員ヘテロアリールである。複数の実施形態では、環 A は、5 ~ 9 員ヘテロアリールである。複数の実施形態では、環 A は、5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

20

【0 1 5 4】

複数の実施形態では、環 A は、ナフチルである。複数の実施形態では、環 A は、ビフェニルである。複数の実施形態では、環 A は、フェニルである。複数の実施形態では、環 A は、ピリジルである。複数の実施形態では、環 A は、ピラゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、イミダゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、オキサゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、イソキサゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、チアゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、フラニルである。複数の実施形態では、環 A は、ピロリルである。複数の実施形態では、環 A は、チエニルである。

30

【0 1 5 5】

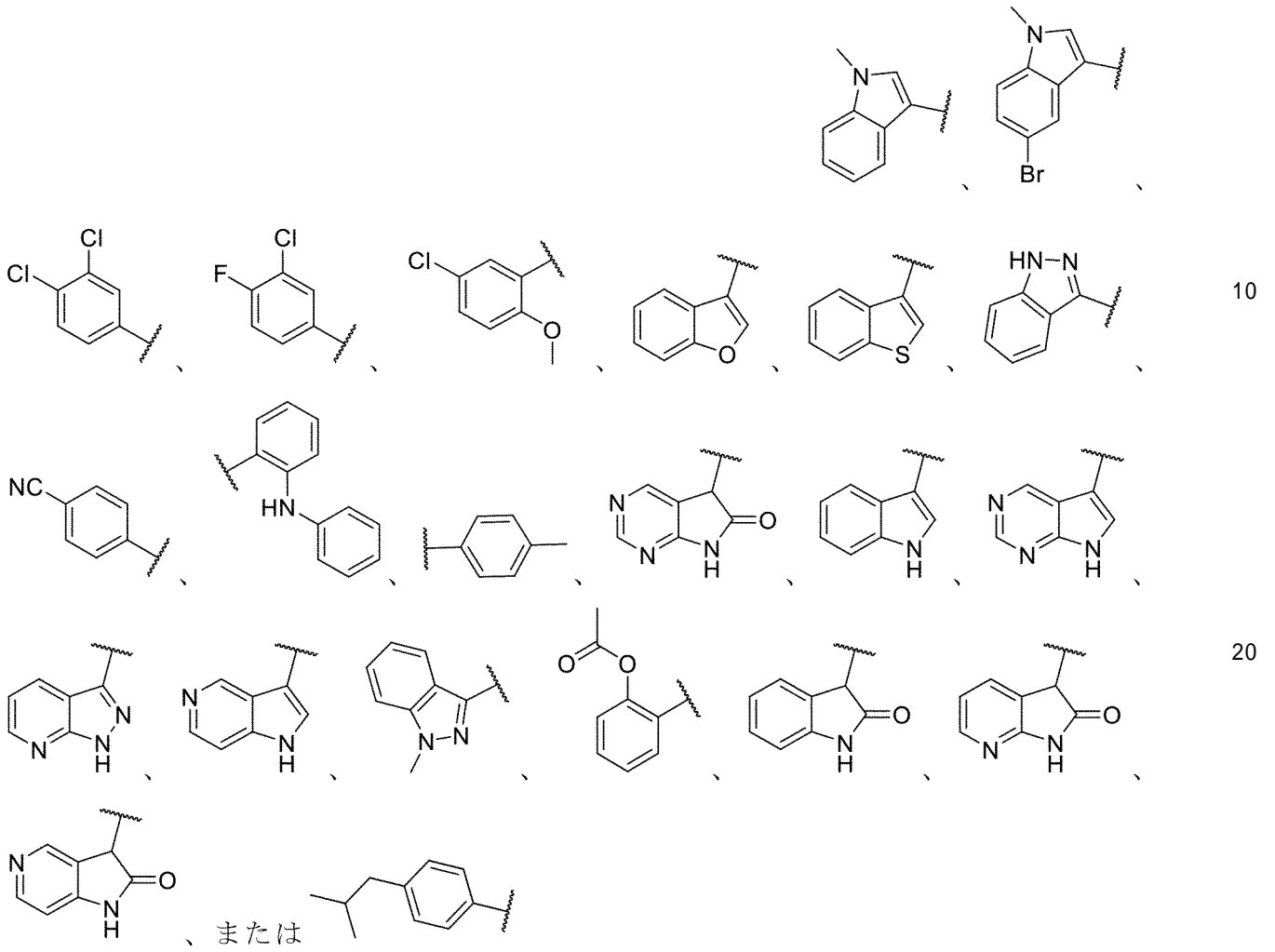
複数の実施形態では、環 A は、インドリルである。複数の実施形態では、環 A は、インダゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、ベンズイミダゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、ベンゾオキサゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、アザインドリルである。複数の実施形態では、環 A は、プリニルである。複数の実施形態では、環 A は、インドリルである。複数の実施形態では、環 A は、ピラジニルである。複数の実施形態では、環 A は、ピロリルである。複数の実施形態では、環 A は、イミダゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、ピラゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、トリアゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、テトラゾリルである。複数の実施形態では、環 A は、ベンゾフラニルである。複数の実施形態では、環 A は、インドリルである。複数の実施形態では、環 A は、ベンゾチエニルである。

40

【0 1 5 6】

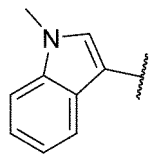
複数の実施形態では、 $-(\text{環 } A) - (R^1)_{z_1}$ は、式：

【化 1 4】



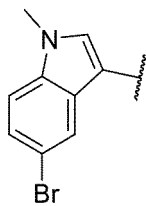
を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z-1} は、式：

【化 1 5】



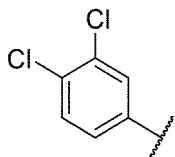
を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z-1} は、式：

【化 1 6】



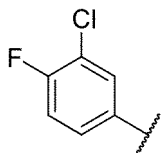
を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z-1} は、式：

【化 1 7】



を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z 1} は、式：

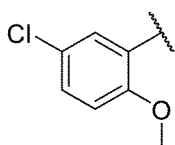
【化 1 8】



10

を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z 1} は、式：

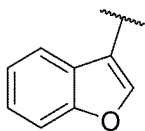
【化 1 9】



20

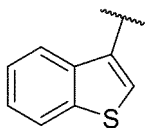
を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z 1} は、式：

【化 2 0】



を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z 1} は、式：

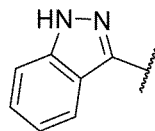
【化 2 1】



30

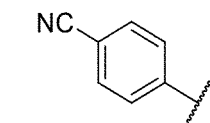
を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z 1} は、式：

【化 2 2】



を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z 1} は、式：

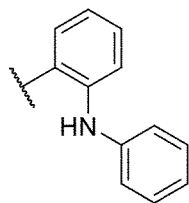
【化 2 3】



40

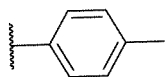
を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z 1} は、式：

【化 2 4】



を有する。複数の実施形態では、 $-(\text{環 A})-(\text{R}^1)_z$ は、式：

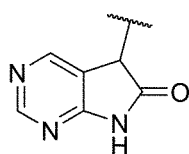
【化 2 5】



10

を有する。複数の実施形態では、 $-(\text{環 A})-(\text{R}^1)_z$ は、式：

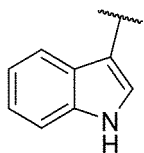
【化 2 6】



を有する。複数の実施形態では、 $-(\text{環 A})-(\text{R}^1)_z$ は、式：

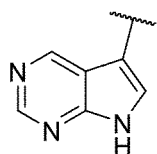
20

【化 2 7】



を有する。複数の実施形態では、 $-(\text{環 A})-(\text{R}^1)_z$ は、式：

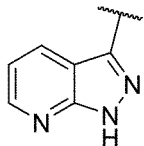
【化 2 8】



30

を有する。複数の実施形態では、 $-(\text{環 A})-(\text{R}^1)_z$ は、式：

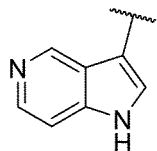
【化 2 9】



40

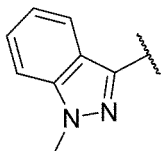
を有する。複数の実施形態では、 $-(\text{環 A})-(\text{R}^1)_z$ は、式：

【化 3 0】



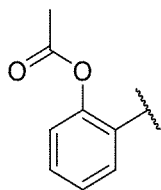
を有する。複数の実施形態では、 $-(\text{環 A})-(\text{R}^1)_z$ は、式：

【化 3 1】



を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z-1} は、式：

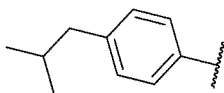
【化 3 2】



10

を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z-1} は、式：

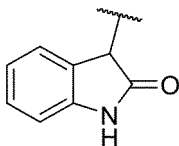
【化 3 3】



を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z-1} は、式：

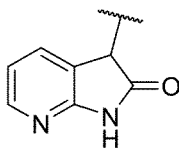
20

【化 3 4】



を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z-1} は、式：

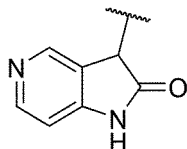
【化 3 5】



30

を有する。複数の実施形態では、- (環 A) - (R¹)_{z-1} は、式：

【化 3 6】



40

を有する。

【0157】

複数の実施形態では、R¹ は独立して、ハロゲン、-CX¹₃、-CHX¹₂、-CH₂X¹、-CN、-SO_{n-1}R^{1D}、-SO_{v-1}NR^{1A}R^{1B}、-NHN^{1A}R^{1B}、-ONR^{1A}R^{1B}、-NHC=(O)NHN^{1A}R^{1B}、-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}、-N(O)_{m-1}、-NR^{1A}R^{1B}、-C(O)R^{1C}、-C(O)-OR^{1C}、-C(O)NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、-NR^{1A}SO₂R^{1D}、-NR^{1A}C(O)R^{1C}、-NR^{1A}C(O)OR^{1C}、-NR^{1A}OR^{1C}、-OCX¹₃、-OCHX¹₂、-OCH₂X¹ 置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、C₁~C₂₀、C₁~C₁₂、C₁

50

$\sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）であり、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。

10

20

30

40

50

【0158】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SO_2R^{1D}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

【0159】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 OCH_2X^1 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されて

いる)もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)である。

10

【0160】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、または $-SCH_2CH_3$ である。

【0161】

複数の実施形態では、 R^1 は、 $-SO_{n-1}R^{1D}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-SO_{v-1}NR^{1A}R^{1B}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-NHC = (O)NHN R^{1A}R^{1B}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-N(O)_m$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^{1A}R^{1B}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)R^{1C}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)-OR^{1C}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-OR^{1D}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は、置換もしくは非置換2~6員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は、置換もしくは非置換3~6員ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は、置換もしくは非置換フェニルである。複数の実施形態では、 R^1 は、置換もしくは非置換5~6員ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CX^1_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CHX^1_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CH_2X^1$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OH$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-SH$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OCX^1_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OCHX^1_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OCH_2X^1$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OCH_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OCH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-SCH_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-SCH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-SO_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NO_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-N(CH_3)_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NH(CH_3)$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NH$ (非置換フェニル)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NH$ (非置換5~6

20

30

40

50

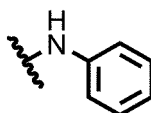
員ヘテロアリール)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換*n*-プロピルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換*n*-ブチルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換イソブチルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換tert-ブチルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換ヘプチルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換オクチルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-I$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換メトキシである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換エトキシである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CF_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CCl_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は、非置換フェニルである。複数の実施形態では、 R^1 は、非置換ピリジルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-SO_3H$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-SO_4H$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-SO_2NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-ONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NHSO_2H$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NHC(O)H$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NHC(O)OH$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NHOH$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OCOC$ H_3 である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NR^1{}^A R^1{}^B$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NHR^1{}^B$ であり、式中、 $R^1{}^B$ は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NHR^1{}^B$ であり、式中、 $R^1{}^B$ は、非置換アリールまたは非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、

10

20

30

【化37】



である。

【0162】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)アルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換もしくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)である。

40

【0163】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、ま

50

たは低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)である。

【0164】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換もしくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)である。

【0165】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)である。複数の実施形態では、 R^1 、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)。

【0166】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)アリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル)である。

【0167】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~10員、5~9員、または5~6員)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、置換ヘテロアリール(例えば、5~10員、5~9員、または5~6員)である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、非置換ヘテロアリール(例えば、5~10員、5~9員、または5~6員)である。

【0168】

複数の実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換2～6員ヘテロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換フェニル、または非置換5～6員ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NHPh$ (Ph = フェニル)、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、非置換2～6員ヘテロアルキル、非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換フェニル、または非置換5～6員ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。

10

【0169】

複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。

20

【0170】

複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキルを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキルを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、非置換シクロアルキルを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）を形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）を形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）を形成してもよい。

30

40

【0171】

複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキルを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、非置換ヘテロシクロアルキルを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）を形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換

50

基が任意選択で、連結して、置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）を形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）を形成してもよい。

【0172】

複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリールを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アリールを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、非置換アリールを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）を形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）を形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）を形成してもよい。

10

【0173】

複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリールを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、非置換ヘテロアリールを形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。複数の実施形態では、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。

20

【0174】

複数の実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 、及び R^1D は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 、及び R^1D は独立して、水素である。複数の実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 、及び R^1D は独立して、 $-CX_3$ である。複数の実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 、及び R^1D は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 、及び R^1D は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1

30

40

50

C 、及び R^{1D} は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、及び R^{1D} は独立して、 $-CHX_2$ である。複数の実施形態では、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、及び R^{1D} は独立して、 $-CH_2X$ である。複数の実施形態では、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、及び R^{1D} は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、及び R^{1D} は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。

【0175】

複数の実施形態では、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、及び R^{1D} は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または 4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または 5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または 5～6員）である。

【0176】

複数の実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または 5～6員）または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または 5～6員）を形成してもよい。複数の実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、独立して非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または 5～6員）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または 5～6員）を形成してもよい。複数の実施形態では、 X は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 X は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 X は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 X は独立して、 $-I$ である。

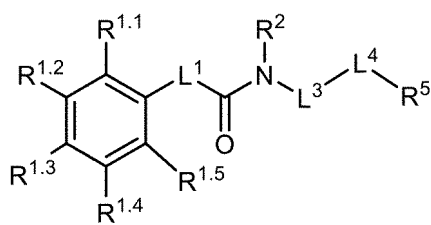
【0177】

複数の実施形態では、 z_1 は 0 である。複数の実施形態では、 z_1 は 1 である。複数の実施形態では、 z_1 は 2 である。複数の実施形態では、 z_1 は 3 である。複数の実施形態では、 z_1 は 4 である。複数の実施形態では、 X^1 は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 X^1 は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 X^1 は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 X^1 は独立して、 $-I$ である。複数の実施形態では、 n_1 は独立して 0 である。複数の実施形態では、 n_1 は独立して 1 である。複数の実施形態では、 n_1 は独立して 2 である。複数の実施形態では、 n_1 は独立して 3 である。複数の実施形態では、 n_1 は独立して 4 である。複数の実施形態では、 m_1 は独立して 1 である。複数の実施形態では、 m_1 は独立して 2 である。複数の実施形態では、 v_1 は独立して 1 である。複数の実施形態では、 v_1 は独立して 2 である。

【0178】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化38】



10

20

30

40

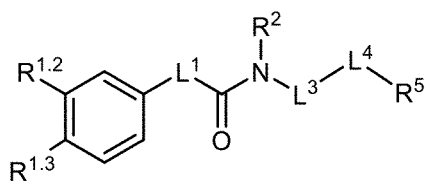
50

を有し、 R^2 、 R^5 、 L^1 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0179】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化39】



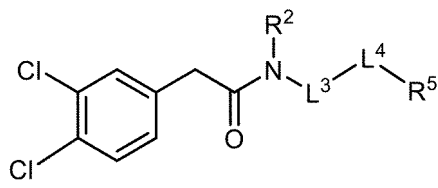
10

を有し、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 R^2 、 R^5 、 L^1 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。

【0180】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化40】



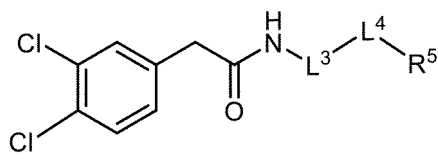
20

を有し、 R^2 、 R^5 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。

【0181】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化41】



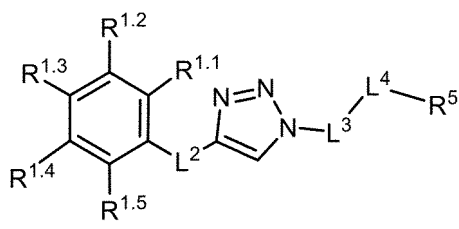
30

を有し、 R^5 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。

【0182】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化42】



40

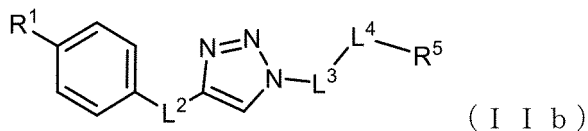
を有し、 R^5 、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0183】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

50

【化 4 3】

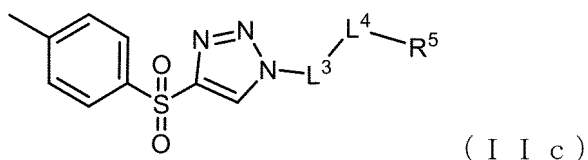


を有し、 R^1 、 R^5 、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。

【 0 1 8 4】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 4 4】

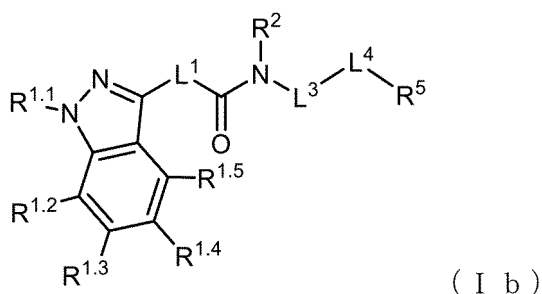


を有し、 R^5 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。

【 0 1 8 5】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 4 5】

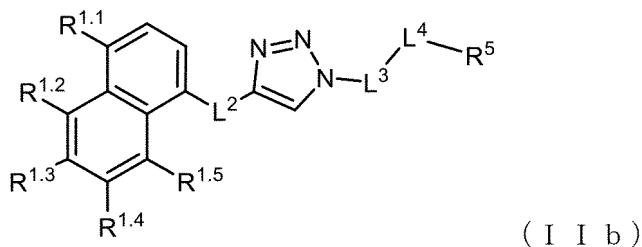


を有し、 R^2 、 R^5 、 L^1 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【 0 1 8 6】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 4 6】



を有し、 R^5 、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【 0 1 8 7】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

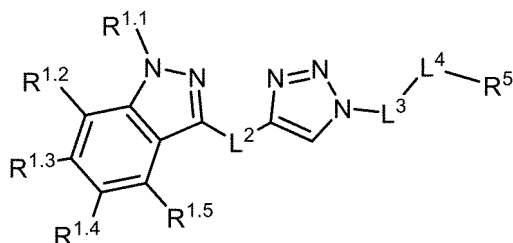
10

20

30

40

【化 4 7】



(I I c)

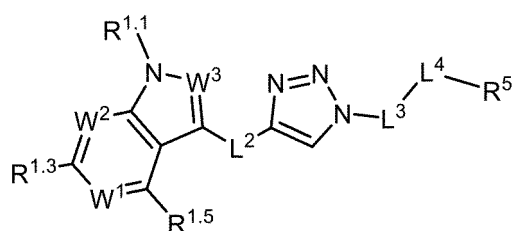
を有し、 R^5 、環 A、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

10

【 0 1 8 8】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 4 8】



(I I d)

20

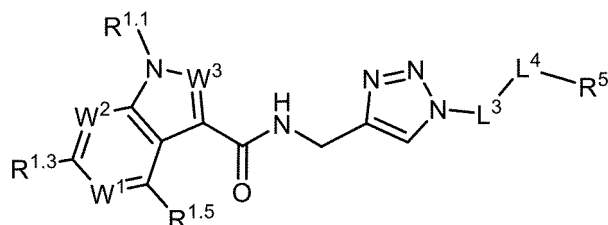
を有し、 R^5 、環 A、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。 W^1 は、 $-N=$ または $-C(R^{1 \cdot 4})=$ である。複数の実施形態では、 W^1 は、 $-N=$ である。複数の実施形態では、 W^1 は、 $-C(R^{1 \cdot 4})=$ である。複数の実施形態では、 W^1 は、 $-CH=$ である。 W^2 は、 $-N=$ または $-C(R^{1 \cdot 2})=$ である。複数の実施形態では、 W^2 は、 $-N=$ である。複数の実施形態では、 W^2 は、 $-C(R^{1 \cdot 2})=$ である。複数の実施形態では、 W^2 は、 $-CH=$ である。 W^3 は、 $-N=$ または $-CH=$ である。複数の実施形態では、 W^3 は、 $-N=$ である。複数の実施形態では、 W^3 は、 $-CH=$ である。

30

【 0 1 8 9】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 4 9】



(I I d a)

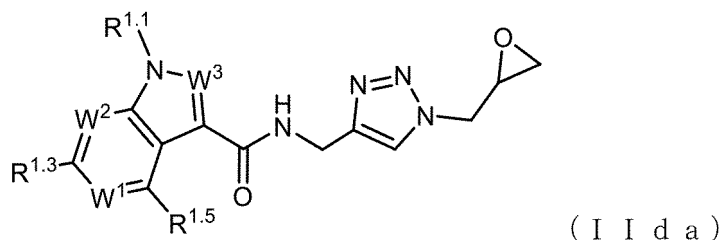
40

を有し、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 R^5 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【 0 1 9 0】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 5 0】



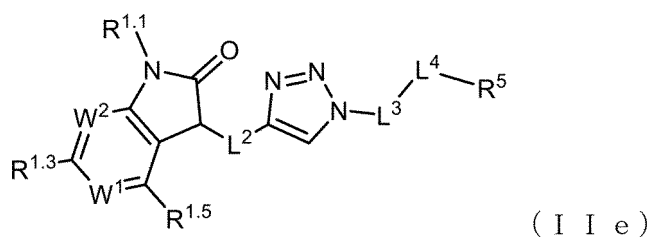
を有し、 W^1 、 W^2 、及び W^3 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、及び $R^{1.5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

10

【0191】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 5 1】



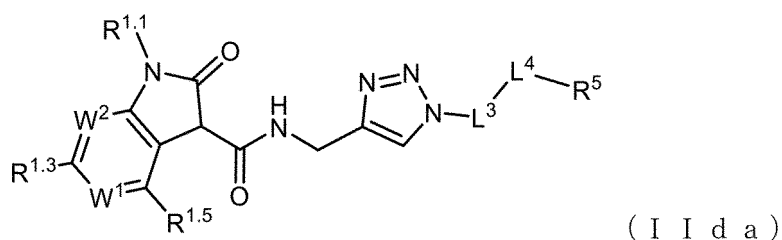
20

を有し、 R^5 、環A、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、及び $R^{1.5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0192】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 5 2】



30

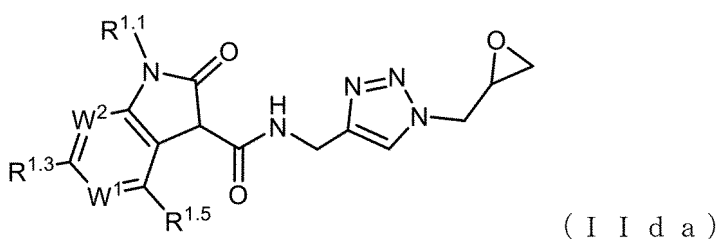
を有し、 W^1 、 W^2 、 R^5 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、及び $R^{1.5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

40

【0193】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 5 3】



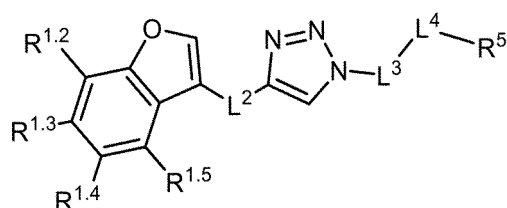
50

を有し、 W^1 及び W^2 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0194】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化54】



(IIf)

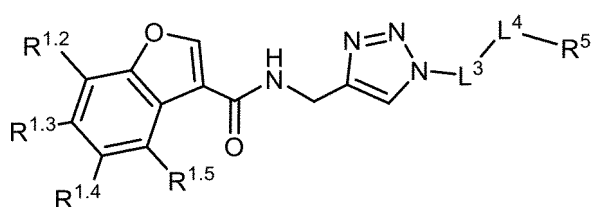
10

を有し、 R^5 、環 A、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0195】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化55】



(IIda)

20

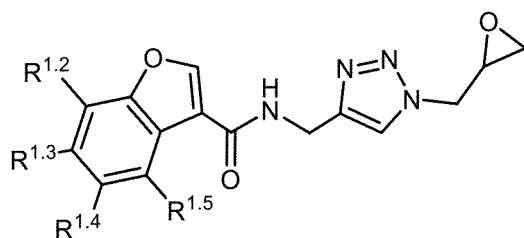
を有し、 R^5 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

30

【0196】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化56】



(IIda)

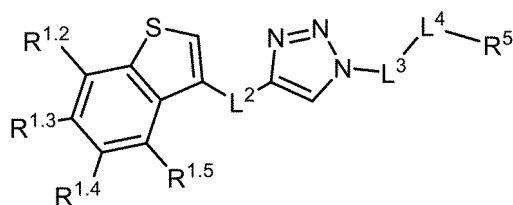
40

を有する。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0197】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 5 7】



(I I g)

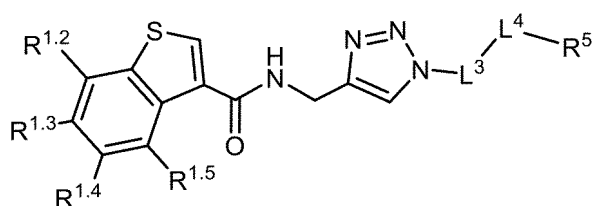
を有し、 R^5 、環 A、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

10

【 0 1 9 8 】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 5 8】



(I I d a)

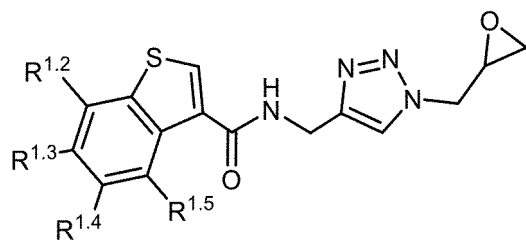
20

を有し、 R^5 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【 0 1 9 9 】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 5 9】



(I I d a)

30

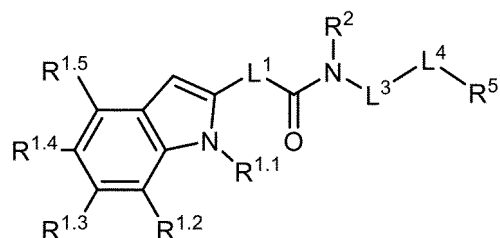
を有する。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【 0 2 0 0 】

40

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化 6 0】



(I d)

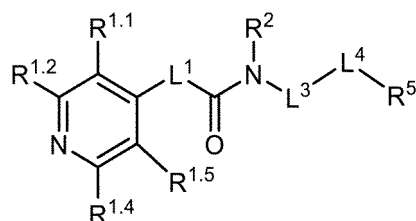
50

を有し、 R^2 、 R^5 、 L^1 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0201】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化61】



(I e)

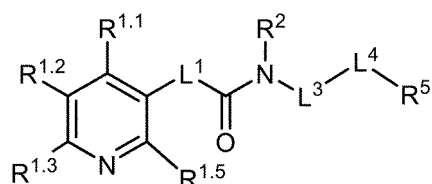
10

を有し、 R^2 、 R^5 、 L^1 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0202】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化62】



(I f)

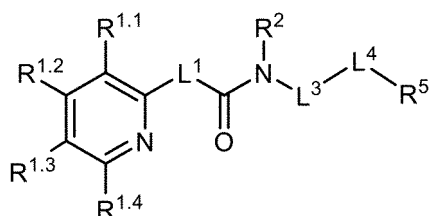
20

を有し、 R^2 、 R^5 、 L^1 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、及び $R^{1 \cdot 5}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0203】

複数の実施形態では、本化合物は、式：

【化63】



(I g)

40

を有し、 R^2 、 R^5 、 L^1 、 L^3 、及び L^4 は、本明細書に記載される通りである。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、及び $R^{1 \cdot 4}$ は各々独立して、固定位置の（例えば、本明細書に記載される式に示されるように非浮動） R^1 であり、独立して、任意の R^1 置換基であってよい。

【0204】

$R^{1 \cdot 1}$ は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n \cdot 1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v \cdot 1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1A}$

50

C 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1\cdot 1}_2$ 、 $-OCH_2X^{1\cdot 1}$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 $R^{1\cdot 1}$ は独立して、水素である。

10

【0205】

複数の実施形態では、 $R^{1\cdot 1}$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1\cdot 1}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1\cdot 1}_2$ 、 $OCH_2X^{1\cdot 1}$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

20

30

【0206】

複数の実施形態では、 $R^{1\cdot 1}$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-CHX^{1\cdot 1}_2$ 、 $-CH_2X^{1\cdot 1}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCX^{1\cdot 1}_3$ 、 $-OCHX^{1\cdot 1}_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、または $-SCH_2CH_3$ である。

40

【0207】

複数の実施形態では、 $R^{1\cdot 1}$ は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1\cdot 1}$ は、置換もしくは非置換2～6員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1\cdot 1}$ は、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1\cdot 1}$ は、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1\cdot 1}$ は、置換もしくは非置換フェニルである。複数の実施形態では、 $R^{1\cdot 1}$ は、置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールである。複数の実

50

40

$R^{1 \cdot 2}$ は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 2}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 2}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 2}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n-1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v-1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 2}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 2}_2$ 、 $-OCH_2X^{1 \cdot 2}$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または 4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または 5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または 5～6員）である。

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 2}$ は独立して、水素である。

10

20

【0209】

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 2}$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 2}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 2}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 2}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{1 \cdot 2}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 2}_2$ 、 $-OCH_2X^{1 \cdot 2}$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または 4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または 5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または 5～6員）である。

30

40

【0210】

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 2}$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 2}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 2}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 2}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCX^{1 \cdot 2}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 2}_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、または $-SCH_2CH_3$ である。

【0211】

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 2}$ は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 2}$ は、置換もしくは非置換 2～6員ヘテロアルキルである。複

50

50

\cdot^2 は独立して、-Fである。複数の実施形態では、 $X^1 \cdot^2$ は独立して、-Clである。複数の実施形態では、 $X^1 \cdot^2$ は独立して、-Brである。複数の実施形態では、 $X^1 \cdot^2$ は独立して、-Iである。

【0212】

$R^1 \cdot^3$ は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^1 \cdot^3_3$ 、 $-CHX^1 \cdot^3_2$ 、 $-CH_2X^1 \cdot^3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^1D$ 、 $-SO_{v1}NR^1AR^1B$ 、 $-NHN R^1AR^1B$ 、 $-ONR^1AR^1B$ 、 $-NHC=(O)NHN R^1AR^1B$ 、 $-NHC(O)NR^1AR^1B$ 、 $-N(O)_m1$ 、 $-NR^1AR^1B$ 、 $-C(O)R^1C$ 、 $-C(O)-OR^1C$ 、 $-C(O)NR^1AR^1B$ 、 $-OR^1D$ 、 $-NR^1ASO_2R^1D$ 、 $-NR^1AC(O)R^1C$ 、 $-NR^1AC(O)OR^1C$ 、 $-NR^1AOR^1C$ 、 $-OCX^1 \cdot^3_3$ 、 $-OCHX^1 \cdot^3_2$ 、 $-OCH_2X^1 \cdot^3$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^3$ は独立して、水素である。

10

20

【0213】

複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^3$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^1 \cdot^3_3$ 、 $-CHX^1 \cdot^3_2$ 、 $-CH_2X^1 \cdot^3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^1 \cdot^3_3$ 、 $-OCHX^1 \cdot^3_2$ 、 $-OCH_2X^1 \cdot^3$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

30

40

【0214】

複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^3$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^1 \cdot^3_3$ 、 $-CHX^1 \cdot^3_2$ 、 $-CH_2X^1 \cdot^3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCX^1 \cdot^3_3$ 、 $-OCHX^1 \cdot^3_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、または $-SCH_2CH_3$

50

3 である。

【0215】

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は、置換もしくは非置換 2 ~ 6 員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は、置換もしくは非置換フェニルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は、置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-CX^{1 \cdot 3}_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-CHX^{1 \cdot 3}_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-CH_2X^{1 \cdot 3}$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-OH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-SH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-OCX^{1 \cdot 3}_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-OCHX^{1 \cdot 3}_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-OCH_2X^{1 \cdot 3}$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-OCH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-OCH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-SCH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-SCH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-SO_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NO_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-N(CH_3)_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NH(CH_3)$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NH$ (非置換フェニル) である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NH$ (非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換 n - プロピルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換 n - ブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換イソブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換 tert - ブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換ヘプチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換オクチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-I$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換メトキシである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、非置換エトキシである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-CF_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-CCl_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は、非置換フェニルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は、非置換ピリジルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-SO_3H$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-SO_4H$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-SO_2NH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-ONH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 R

10

20

30

40

50

$R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NH SO_2 H$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NHC(O)H$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NHC(O)OH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-NHOH$ である。複数の実施形態では、 $X^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 $X^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 $X^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 $X^{1 \cdot 3}$ は独立して、 $-I$ である。

【0216】

$R^{1 \cdot 4}$ は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 4}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 4}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 4}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n-1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v-1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 4}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 4}_2$ 、 $-OCH_2X^{1 \cdot 4}$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、水素である。

【0217】

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 4}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 4}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 4}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2 H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{1 \cdot 4}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 4}_2$ 、 $OCH_2X^{1 \cdot 4}$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

【0218】

10

20

30

40

50

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 4}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 4}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 4}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCX^{1 \cdot 4}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 4}_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、または $-SCH_2CH_3$ である。

【0219】

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は、置換もしくは非置換 2 ~ 6 員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は、置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-CX^{1 \cdot 4}_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-CHX^{1 \cdot 4}_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-CH_2X^{1 \cdot 4}$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-OH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-SH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-OCX^{1 \cdot 4}_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-OCHX^{1 \cdot 4}_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-OCH_2X^{1 \cdot 4}$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-OCH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-OCH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-SCH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-SCH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-SO_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NO_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-N(CH_3)_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NH(CH_3)$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NH$ (非置換フェニル) である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NH$ (非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換 n - プロピルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換 n - ブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換イソブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換 $tert$ - ブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換ヘプチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換オクチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-I$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換メトキシである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、非置換エトキシである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-CF_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-CCl_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は、非置換フェニルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は、非置換ピリジルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-SO_3H$ である。複数の実施形

態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-SO_4H$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-SO_2NH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-ONH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NHSO_2H$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NHC(O)H$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NHC(O)OH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-NHOH$ である。複数の実施形態では、 $X^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 $X^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 $X^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 $X^{1 \cdot 4}$ は独立して、 $-I$ である。

10

【0220】

$R^{1 \cdot 5}$ は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 5}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 5}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 5}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n-1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v-1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHNHNR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NHNHNR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^{1 \cdot 5}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 5}_2$ 、 $-OCH_2X^{1 \cdot 5}$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、水素である。

20

30

【0221】

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 5}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 5}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 5}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{1 \cdot 5}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 5}_2$ 、 $-OCH_2X^{1 \cdot 5}$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

40

50

2、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員)である。

【0222】

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、ハロゲン、 $-CX^{1 \cdot 5}_3$ 、 $-CHX^{1 \cdot 5}_2$ 、 $-CH_2X^{1 \cdot 5}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCX^{1 \cdot 5}_3$ 、 $-OCHX^{1 \cdot 5}_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、または $-SCH_2CH_3$ である。

【0223】

複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は、置換もしくは非置換2～6員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は、置換もしくは非置換フェニルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は、置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-CX^{1 \cdot 5}_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-CHX^{1 \cdot 5}_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-CH_2X^{1 \cdot 5}$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-OH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-SH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-OCX^{1 \cdot 5}_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-OCHX^{1 \cdot 5}_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-OCH_2X^{1 \cdot 5}$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-OCH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-OCH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-SCH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-SCH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-SO_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-NO_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-N(CH_3)_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-NH(CH_3)$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-NH$ (非置換フェニル)である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-NH$ (非置換5～6員ヘテロアリール)である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-NH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換n-プロピルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換n-ブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換イソブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換tert-ブチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換ヘプチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換オクチルである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-I$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換メトキシである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、非置換エトキシである。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独立して、 $-CF_3$ である。複数の実施形態では、 $R^{1 \cdot 5}$ は独

10

20

30

40

50

立して、 $-CCl_3$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は、非置換フェニルである。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は、非置換ピリジルである。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-SO_3H$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-SO_4H$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-SO_2NH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-ONH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-NHCO_2H$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-NHC(O)H$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-NHC(O)OH$ である。複数の実施形態では、 $R^1 \cdot^5$ は独立して、 $-NHOH$ である。複数の実施形態では、 $X^1 \cdot^5$ は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 $X^1 \cdot^5$ は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 $X^1 \cdot^5$ は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 $X^1 \cdot^5$ は独立して、 $-I$ である。

10

【0224】

複数の実施形態では、 R^2 は独立して、水素である。複数の実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)R^{2A}$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-C(O)OR^{2A}$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-CX^2_3$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-CHX^2_2$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-CH_2X^2$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-OH$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-OCX^2_3$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-OCHX^2_2$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-OCH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換n-プロピルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換n-ブチルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換イソブチルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換tert-ブチルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換ヘプチルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、非置換オクチルである。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-CF_3$ である。複数の実施形態では、 R^2 は独立して、 $-CCl_3$ である。複数の実施形態では、 X^2 は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 X^2 は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 X^2 は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 X^2 は独立して、 $-I$ である。

20

30

40

【0225】

複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 R^2 は、置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。

50

【0226】

複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 R^2 は、置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。

10

【0227】

複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 R^2 は、置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。

20

【0228】

複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^2 は、置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。

30

【0229】

複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アリールである。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）である。複数の実施形態では、 R^2 は、置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）である。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）である。

40

【0230】

複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^2 は、置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^2 は、置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^2 は、非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

50

【0231】

複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、水素である。複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、 $-CX_3$ である。複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、 $-CHX_2$ である。複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、 $-CH_2X$ である。複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。

10

20

【0232】

複数の実施形態では、各 R^{2A} 及び R^{2B} は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

30

【0233】

複数の実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。複数の実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、独立して非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。

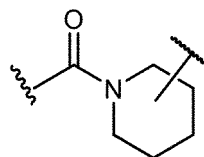
40

【0234】

複数の実施形態では、 L^1 は、結合、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim$

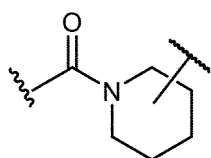
50

C₈、C₃ ~ C₆、C₄ ~ C₆、またはC₅ ~ C₆)、または
【化 6 4】



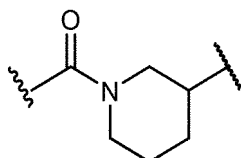
である。複数の実施形態では、L¹は、結合、非置換アルキレン（例えば、C₁ ~ C₈、C₁ ~ C₆、C₁ ~ C₄、またはC₁ ~ C₂）、または非置換シクロアルキレン（例えば、C₃ ~ C₈、C₃ ~ C₆、C₄ ~ C₆、またはC₅ ~ C₆）である。複数の実施形態では、L¹は、結合である。複数の実施形態では、L¹は、-CH₂-である。複数の実施形態では、L¹は、-C(CH₃)₂-である。複数の実施形態では、L¹は、非置換シクロプロピレンである。複数の実施形態では、L¹は、結合である。複数の実施形態では、L¹は、
【化 6 5】

10



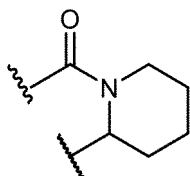
20

である。複数の実施形態では、L¹は、
【化 6 6】



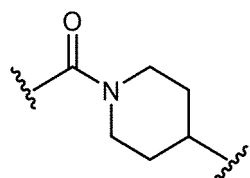
である。複数の実施形態では、L¹は、
【化 6 7】

30

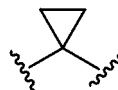


である。複数の実施形態では、L¹は、
【化 6 8】

40



である。複数の実施形態では、L¹は、
【化 6 9】

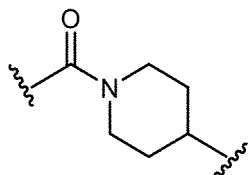


である。一部の実施形態では、環 A がアリールであるとき、L¹は、結合、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換シクロアルキレンである。

【0 2 3 5】

50

複数の実施形態では、 L^1 は、結合、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、または
【化 7 0】



10

である。

【0 2 3 6】

複数の実施形態では、 L^1 は、非置換 (unsubstituted) メチレンである。
複数の実施形態では、 L^1 は、結合である。複数の実施形態では、 L^1 は、

【化 7 1】



20

である。

【0 2 3 7】

複数の実施形態では、 L^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキレンである。複数の実施形態では、 L^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アルキレンである。複数の実施形態では、 L^1 は、非置換アルキレンである。複数の実施形態では、 L^1 は、置換もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 L^1 は、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 L^1 は、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。

30

【0 2 3 8】

複数の実施形態では、 L^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^1 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^1 は、非置換シクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^1 は、置換もしくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 L^1 は、置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 L^1 は、非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。

40

【0 2 3 9】

複数の実施形態では、 L^2 は、結合、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)OCH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテ

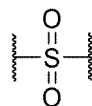
50

ロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 L^2 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)OCH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、または $-CH_2-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、結合である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-S(O)_2-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)OCH_2-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)NHCH_2-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2NHCH_2-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2CH_2-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-C(CH_3)_2-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)O-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-OC(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-S-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-SO-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-NH-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-NHC(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-C(O)NH-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-SO_2NH-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-NH SO_2-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-OC(O)NH-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-NHC(O)O-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-NHC(O)NH-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2OC(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2NHC(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2CONH-$ である。複数の実施形態では、 L^2 は、

10

20

【化72】



である。

【0240】

複数の実施形態では、 L^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキレンである。複数の実施形態では、 L^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アルキレンである。複数の実施形態では、 L^2 は、非置換アルキレンである。複数の実施形態では、 L^2 は、置換もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 L^2 は、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 L^2 は、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。

30

【0241】

複数の実施形態では、 L^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^2 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^2 は、非置換ヘテロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^2 は、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 L^2 は、置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 L^2 は、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。

40

【0242】

複数の実施形態では、 L^3 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換（

50

例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニレン)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)である。

10

【0243】

複数の実施形態では、 L^3 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換2~6員ヘテロアルキレン、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換3~6員ヘテロシクロアルキレン、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換フェニレン、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換5~6員ヘテロアリーレンである。

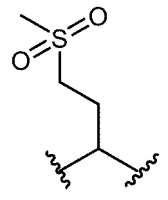
20

【0244】

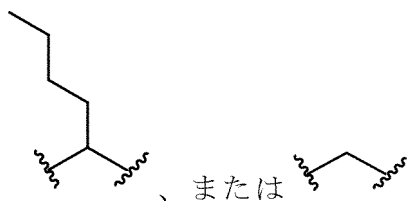
複数の実施形態では、 L^3 は、結合である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-S(O)_2-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-N(R^3)-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-O-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-S-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-C(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-C(O)N(R^3)-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-N(R^3)C(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-N(R^3)C(O)NH-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-NHC(O)N(R^3)-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-C(O)O-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-OC(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-NH-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-C(O)NH-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-NHC(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、 $-NHC(O)NH-$ である。複数の実施形態では、 L^3 は、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換メチレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換メチレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、

30

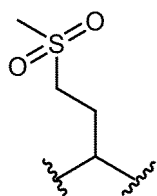
【化 7 3】



10



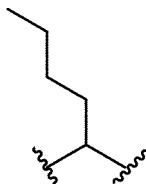
【化 7 4】



20

である。複数の実施形態では、 L^3 は、
である。複数の実施形態では、 L^3 は、

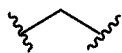
【化 7 5】



30

である。複数の実施形態では、 L^3 は、

【化 7 6】



である。複数の実施形態では、 L^3 は、

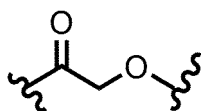
【化 7 7】



40

である。複数の実施形態では、 L^3 は、

【化 7 8】



である。

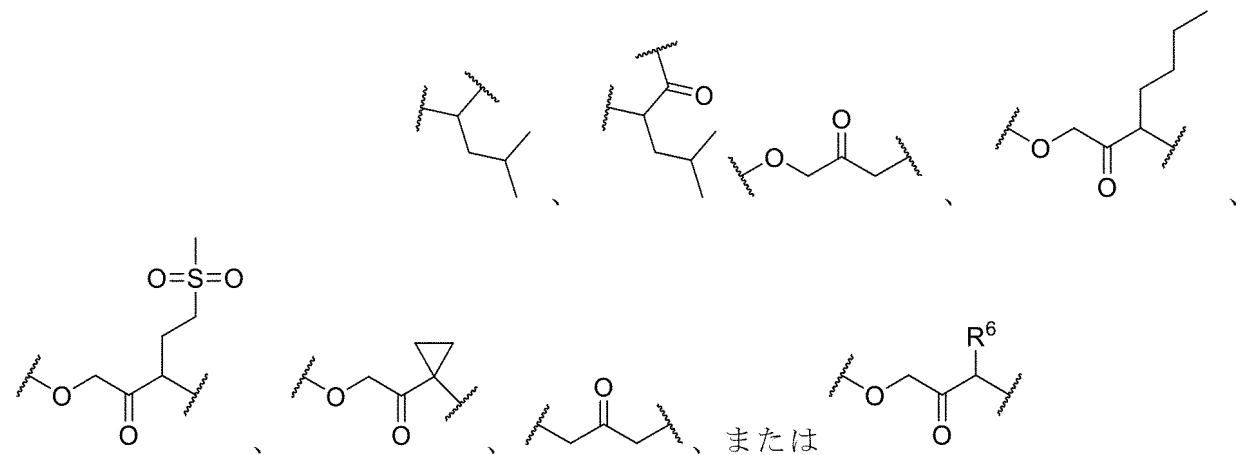
【0 2 4 5】

複数の実施形態では、 L^3 は、結合、置換もしくは非置換メチレン、置換もしくは非置換エチレン、置換もしくは非置換プロピレン、置換もしくは非置換ブチレン、置換もしくは非置換 C_5 アルキレン、置換もしくは非置換 C_6 アルキレン、置換もしくは非置換エテ

50

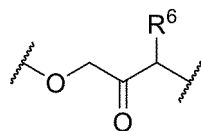
ニレン、置換もしくは非置換プロペニレン、置換もしくは非置換ブテニレン、置換もしくは非置換C₅アルケニレン、または置換もしくは非置換C₆アルケニレンである。複数の実施形態では、L³は、結合、非置換メチレン、非置換エチレン、非置換プロピレン、非置換ブチレン、非置換C₅アルキレン、非置換C₆アルキレン、非置換エテニレン、非置換プロペニレン、非置換ブテニレン、非置換C₅アルケニレン、または非置換C₆アルケニレンである。複数の実施形態では、L³は、結合である。複数の実施形態では、L³は、置換もしくは非置換2員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換4員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換5員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換6員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、L³は、非置換2員ヘテロアルキル、非置換3員ヘテロアルキル、非置換4員ヘテロアルキル、非置換5員ヘテロアルキル、または非置換6員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、L³は、

【化79】



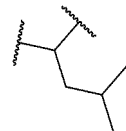
である。複数の実施形態では、L³は、

【化80】



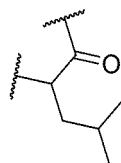
である。複数の実施形態では、L³は、

【化81】



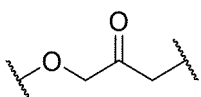
である。複数の実施形態では、L³は、

【化82】



である。複数の実施形態では、L³は、

【化83】



10

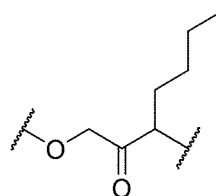
20

30

40

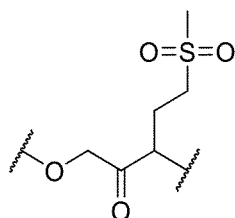
50

である。複数の実施形態では、 L^3 は、
【化 8 4】



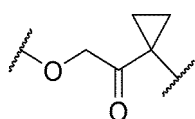
である。複数の実施形態では、 L^3 は、
【化 8 5】

10

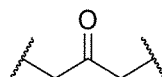


である。複数の実施形態では、 L^3 は、
【化 8 6】

20

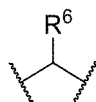


である。複数の実施形態では、 L^3 は、
【化 8 7】



である。複数の実施形態では、 L^3 は、
【化 8 8】

30



であり、式中、 R^6 は、本明細書に記載される通りである。

【0 2 4 6】

複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換アルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 L^3 は、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。

40

【0 2 4 7】

複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換ヘテロアルキレンで

50

ある。複数の実施形態では、 L^3 は、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 L^3 は、置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。

【0248】

複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換シクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換もしくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 L^3 は、置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。

10

【0249】

複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換ヘテロシクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 L^3 は、置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 L^3 、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）。

20

【0250】

複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリーレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アリーレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換アリーレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換もしくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニレン）である。複数の実施形態では、 L^3 は、置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニレン）である。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニレン）である。

30

【0251】

複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリーレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態では、 L^3 は、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 L^3 は、置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 L^3 は、非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

40

【0252】

複数の実施形態では、 L^3 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 R^6 置換もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 C_1

50

～ C_6 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、 R^6 置換もしくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員)、 R^6 置換もしくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、 R^6 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員)、 R^6 置換もしくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニレン)、または R^6 置換もしくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員)である。

【0253】

R^6 は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OH$ 、置換もしくは非置換メチル、置換もしくは非置換エチル、置換もしくは非置換プロピル、置換もしくは非置換ブチル、置換もしくは非置換 C_5 アルキル、置換もしくは非置換 C_6 アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、置換もしくは非置換2員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換4員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換5員ヘテロアルキル、または置換もしくは非置換6員ヘテロアルキルである。

【0254】

複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OH$ 、非置換メチル、非置換エチル、非置換プロピル、非置換ブチル、非置換 C_5 アルキル、非置換 C_6 アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、非置換2員ヘテロアルキル、非置換3員ヘテロアルキル、非置換4員ヘテロアルキル、非置換5員ヘテロアルキル、または非置換6員ヘテロアルキルである。

【0255】

複数の実施形態では、 R^6 は独立して、オキソである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CCl_3$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CBr_3$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CF_3$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CI_3$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CH_2Cl$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CH_2Br$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CH_2F$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CH_2I$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CHCl_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CHBr_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CHF_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CHI_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OH$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^6

R^6 は独立して、 $-NO_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-SH$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-SO_3H$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-SO_4H$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-SO_2NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-ONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-NH SO_2H$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-NHC(O)H$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-NHC(O)OH$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-NH OH$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCCl_3$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCBr_3$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCF_3$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCI_3$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCH_2Cl$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCH_2Br$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCH_2F$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCH_2I$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCHCl_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCHBr_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCHF_2$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OCHI_2$ である。

【0256】

複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-OH$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、 $-SO_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換2員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換3員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換4員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換5員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^6 は独立して、非置換6員ヘテロアルキルである。

【0257】

複数の実施形態では、 R^3 は独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^3A$ 、 $-C(O)OR^3A$ 、 $-C(O)NR^3AR^3B$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、水素である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-CX^3_3$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-CHX^3_2$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-CH_2X^3$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-C(O)R^3A$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-C(O)OR^3A$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して

、 $-C(O)NR^3AR^3B$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-C(O)H$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-C(O)OH$ である。複数の実施形態では、 R^3 は独立して、 $-C(O)NH_2$ である。複数の実施形態では、 X^3 は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 X^3 は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 X^3 は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 X^3 は独立して、 $-I$ である。

【0258】

複数の実施形態では、 R^3 は独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

【0259】

複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 R^3 は、置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。

【0260】

複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 R^3 は、置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。

【0261】

複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 R^3 は、

置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。

【0262】

複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^3 は、置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^3 非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。

10

【0263】

複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アリールである。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）である。複数の実施形態では、 R^3 は、置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）である。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）である。

20

【0264】

複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^3 は、置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^3 は、置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^3 は、非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

30

【0265】

複数の実施形態では、各 R^{3A} 及び R^{3B} は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、各 R^{3A} 及び R^{3B} は独立して、水素である。複数の実施

40

50

形態では、各 $R^3 A$ 及び $R^3 B$ は独立して、 $-CX_3$ である。複数の実施形態では、それぞれ各 $R^3 A$ 及び $R^3 B$ は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、各 $R^3 A$ 及び $R^3 B$ は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、各 $R^3 A$ 及び $R^3 B$ は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、各 $R^3 A$ 及び $R^3 B$ は独立して、 $-CHX_2$ である。複数の実施形態では、各 $R^3 A$ 及び $R^3 B$ は独立して、 $-CH_2X$ である。複数の実施形態では、各 $R^3 A$ 及び $R^3 B$ は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、各 $R^3 A$ 及び $R^3 B$ は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。

【0266】

複数の実施形態では、各 $R^3 A$ 及び $R^3 B$ は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

10

【0267】

複数の実施形態では、同じ窒素原子に結合した $R^3 A$ 及び $R^3 B$ 置換基が任意選択で、連結して、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。複数の実施形態では、同じ窒素原子に結合した $R^3 A$ 及び $R^3 B$ 置換基が任意選択で、連結して、独立して非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）を形成してもよい。

20

【0268】

複数の実施形態では、 L^4 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニレン）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

30

40

【0269】

複数の実施形態では、 L^4 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、置換（例えば、置換基、サイズ限定

50

置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換2~6員ヘテロアルキレン、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換3~6員ヘテロシクロアルキレン、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換フェニレン、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換5~6員ヘテロアリーレンである。

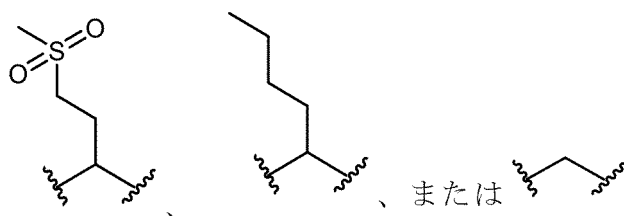
【0270】

複数の実施形態では、 L^4 は、結合である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-S(O)_2-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-N(R^4)-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-O-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-S-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-C(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-C(O)N(R^4)-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-N(R^4)C(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-N(R^4)C(O)NH-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-NHC(O)N(R^4)-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-C(O)O-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-OC(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-NH-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-C(O)NH-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-NHC(O)-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、 $-NHC(O)NH-$ である。複数の実施形態では、 L^4 は、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換メチレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換メチレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、

10

20

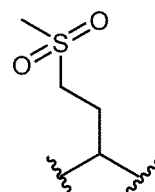
【化89】



である。複数の実施形態では、 L^4 は、

30

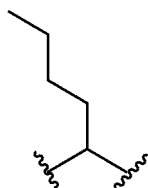
【化90】



である。複数の実施形態では、 L^4 は、

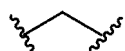
40

【化91】



である。複数の実施形態では、 L^4 は、

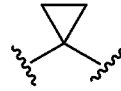
【化92】



である。複数の実施形態では、 L^4 は、

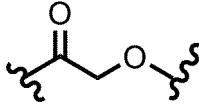
50

【化 9 3】



である。複数の実施形態では、 L^4 は、

【化 9 4】



10

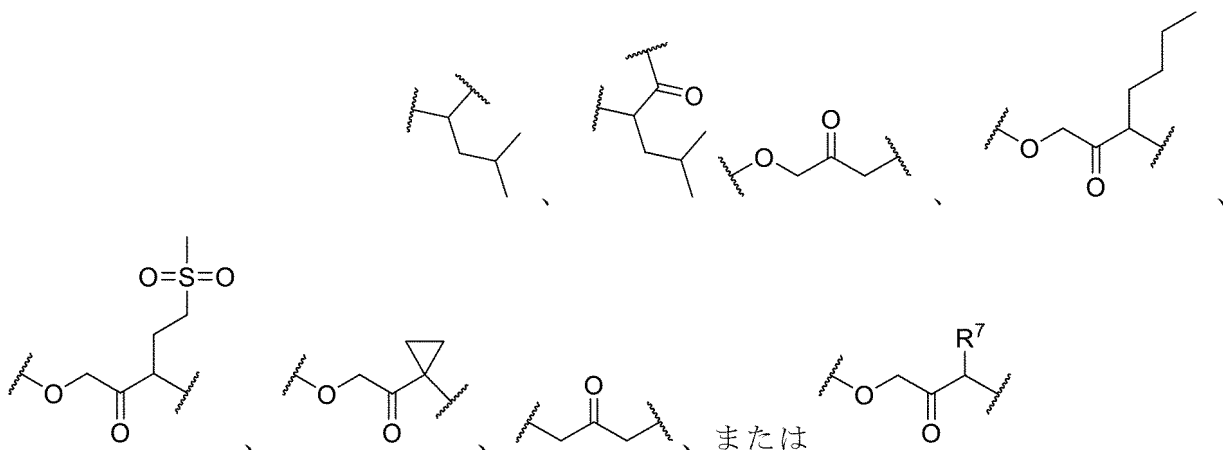
である。

【0 2 7 1】

複数の実施形態では、 L^4 は、結合、置換もしくは非置換メチレン、置換もしくは非置換エチレン、置換もしくは非置換プロピレン、置換もしくは非置換ブチレン、置換もしくは非置換 C_5 アルキレン、置換もしくは非置換 C_6 アルキレン、置換もしくは非置換エテニレン、置換もしくは非置換プロペニレン、置換もしくは非置換ブテニレン、置換もしくは非置換 C_5 アルケニレン、または置換もしくは非置換 C_6 アルケニレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、結合、非置換メチレン、非置換エチレン、非置換プロピレン、非置換ブチレン、非置換 C_5 アルキレン、非置換 C_6 アルキレン、非置換エテニレン、非置換プロペニレン、非置換ブテニレン、非置換 C_5 アルケニレン、または非置換 C_6 アルケニレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、結合である。複数の実施形態では、 L^4 は、置換もしくは非置換2員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換4員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換5員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換6員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換2員ヘテロアルキル、非置換3員ヘテロアルキル、非置換4員ヘテロアルキル、非置換5員ヘテロアルキル、または非置換6員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 L^4 は、

20

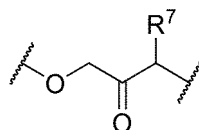
【化 9 5】



30

である。複数の実施形態では、 L^4 は、

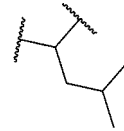
【化 9 6】



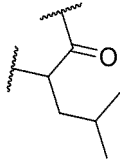
40

である。複数の実施形態では、 L^4 は、

【化 9 7】

である。複数の実施形態では、 L^4 は、

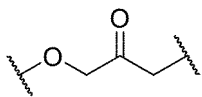
【化 9 8】



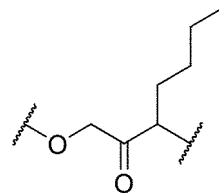
10

である。複数の実施形態では、 L^4 は、

【化 9 9】

である。複数の実施形態では、 L^4 は、

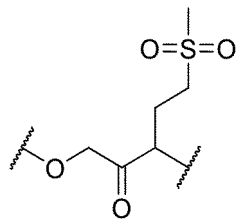
【化 1 0 0】



20

である。複数の実施形態では、 L^4 は、

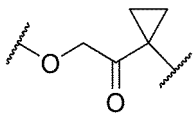
【化 1 0 1】



30

である。複数の実施形態では、 L^4 は、

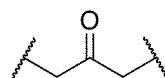
【化 1 0 2】



40

である。複数の実施形態では、 L^4 は、

【化 1 0 3】

である。複数の実施形態では、 L^3 は、

【化 1 0 4】



であり、式中、 R^7 は、本明細書に記載される通りである。

【0 2 7 2】

複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換アルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 L^4 は、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）である。

10

【0 2 7 3】

複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換ヘテロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 L^4 は、置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）である。

20

【0 2 7 4】

複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換シクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換もしくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 L^4 は、置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。

30

【0 2 7 5】

複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換ヘテロシクロアルキレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 L^4 は、置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。

40

【0 2 7 6】

複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリーレンである。複数の実施形態では、 L^4

50

は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アリーレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換アリーレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換もしくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニレン）である。複数の実施形態では、 L^4 は、置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニレン）である。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニレン）である。

【0277】

複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリーレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態では、 L^4 は、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 L^4 は、置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 L^4 は、非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

【0278】

複数の実施形態では、 L^4 は、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 R^7 置換もしくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、 R^7 置換もしくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、 R^7 置換もしくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、 R^7 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、 R^7 置換もしくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニレン）、または R^7 置換もしくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

【0279】

R^7 は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、 $-OH$ 、置換もしくは非置換メチル、置換もしくは非置換エチル、置換もしくは非置換プロピル、置換もしくは非置換ブチル、置換もしくは非置換 C_5 アルキル、置換もしくは非置換 C_6 アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、置換もしくは非置換2員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換4員ヘテロアル

キル、置換もしくは非置換 5 員ヘテロアルキル、または置換もしくは非置換 6 員ヘテロアルキルである。

【0280】

複数の実施形態では、 R^7 は独立して、-OH、非置換メチル、非置換エチル、非置換プロピル、非置換ブチル、非置換 C_5 アルキル、非置換 C_6 アルキル、- SO_2CH_3 、非置換 2 員ヘテロアルキル、非置換 3 員ヘテロアルキル、非置換 4 員ヘテロアルキル、非置換 5 員ヘテロアルキル、または非置換 6 員ヘテロアルキルである。

【0281】

複数の実施形態では、 R^7 は独立して、オキソである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CCl_3 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CBr_3 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CF_3 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CI_3 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CH_2Cl である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CH_2Br である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CH_2F である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CH_2I である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $CHCl_2$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $CHBr_2$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CHF_2 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- CHI_2 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、-CN である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、-OH である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- NH_2 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $COOH$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $CONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- NO_2 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、-SH である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- SO_3H である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- SO_4H である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- SO_2NH_2 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- ONH_2 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $NHC(O)NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $NHC(O)NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $NHSO_2H$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $NHC(O)H$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $NHC(O)OH$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $NHOH$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $OCCl_3$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $OCBr_3$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- OCF_3 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- OCl_3 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- OCH_2Cl である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- OCH_2Br である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- OCH_2F である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- OCH_2I である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $OCHCl_2$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $OCHBr_2$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $OCHF_2$ である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- $OCHI_2$ である。

【0282】

複数の実施形態では、 R^7 は独立して、-OH である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換 C_5 アルキルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換 C_6 アルキルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、- SO_2CH_3 である。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換 2 員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換 3 員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換 4 員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換 5 員ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^7 は独立して、非置換 6 員ヘテロアルキルである。

【0283】

複数の実施形態では、 R^4 は独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^4A$ 、 $-C(O)OR^4A$ 、 $-C(O)NR^4AR^4B$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、水素である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CX^4_3$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CHX^4_2$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CH_2X^4$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)R^4A$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)OR^4A$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)NR^4AR^4B$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)H$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)OH$ である。複数の実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)NH_2$ である。複数の実施形態では、 X^4 は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 X^4 は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 X^4 は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 X^4 は独立して、 $-I$ である。

10

20

【0284】

複数の実施形態では、 R^4 は独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

30

40

【0285】

複数の実施形態では、 R^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$

50

、または $C_1 \sim C_2$) である。複数の実施形態では、 R^4 は、置換アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$) である。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$) である。

【0286】

複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換もしくは非置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 8 員、2 ~ 6 員、4 ~ 6 員、2 ~ 3 員、または 4 ~ 5 員) である。複数の実施形態では、 R^4 は、置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 8 員、2 ~ 6 員、4 ~ 6 員、2 ~ 3 員、または 4 ~ 5 員) である。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 8 員、2 ~ 6 員、4 ~ 6 員、2 ~ 3 員、または 4 ~ 5 員) である。

10

【0287】

複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換もしくは非置換シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$) である。複数の実施形態では、 R^4 は、置換シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$) である。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$) である。

20

【0288】

複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員、3 ~ 6 員、4 ~ 6 員、4 ~ 5 員、または 5 ~ 6 員) である。複数の実施形態では、 R^4 は、置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員、3 ~ 6 員、4 ~ 6 員、4 ~ 5 員、または 5 ~ 6 員) である。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員、3 ~ 6 員、4 ~ 6 員、4 ~ 5 員、または 5 ~ 6 員) である。

30

【0289】

複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) アリールである。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換もしくは非置換アリール (例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル) である。複数の実施形態では、 R^4 は、置換アリール (例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル) である。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換アリール (例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル) である。

40

【0290】

複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) もしくは非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている) ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^4 は、置換もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 10 員

50

、5～9員、または5～6員)である。複数の実施形態では、 R^4 は、置換ヘテロアリール(例えば、5～10員、5～9員、または5～6員)である。複数の実施形態では、 R^4 は、非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員、5～9員、または5～6員)である。

【0291】

複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員)である。複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、水素である。複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、 $-CX_3$ である。複数の実施形態では、それぞれ各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、 $-CHX_2$ である。複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、 $-CH_2X$ である。複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、 $-CH_3$ である。複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、 $-CH_2CH_3$ である。

【0292】

複数の実施形態では、各 R^4^A 及び R^4^B は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員)である。

【0293】

複数の実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^4^A 及び R^4^B 置換基が任意選択で、連結して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員)または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員)を形成してもよい。複数の実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^4^A 及び R^4^B 置換基が任意選択で、連結して、独立して非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員)を形成してもよい。

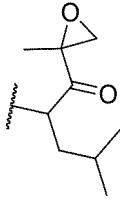
【0294】

【化 1 0 5】



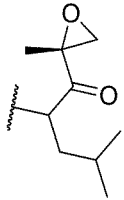
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 0 6】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

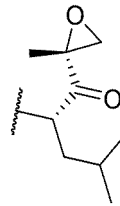
【化 1 0 7】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

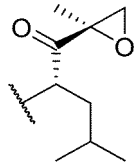
【化 1 0 8】



20

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

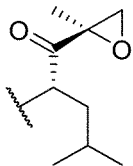
【化 1 0 9】



30

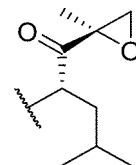
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 1 0】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

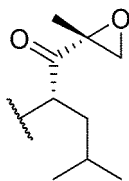
【化 1 1 1】



40

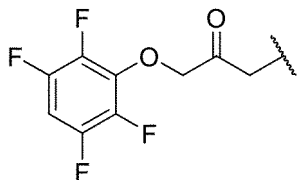
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 1 2】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

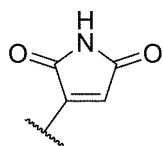
【化 1 1 3】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

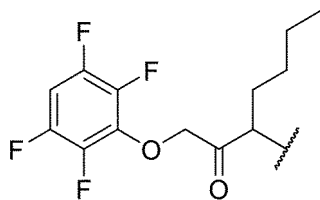
【化 1 1 4】



20

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

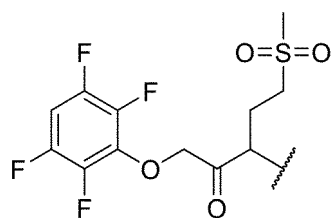
【化 1 1 5】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

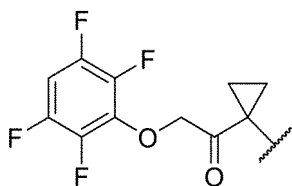
30

【化 1 1 6】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

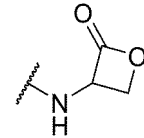
【化 1 1 7】



40

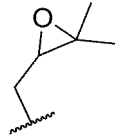
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 1 8】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 1 9】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 2 0】



20

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 2 1】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 2 2】



30

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 2 3】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 2 4】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

40

【化 1 2 5】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 2 6】



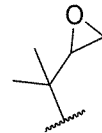
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 2 7】



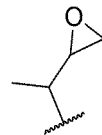
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 2 8】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 2 9】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 3 0】



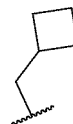
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 3 1】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 3 2】



10

20

30

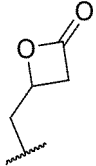
40

50

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：
【化 1 3 3】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：
【化 1 3 4】



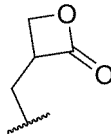
10

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：
【化 1 3 5】

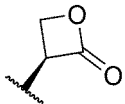


を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：
【化 1 3 6】

20

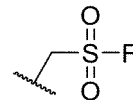


を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：
【化 1 3 7】



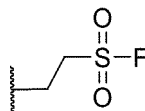
30

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：
【化 1 3 8】

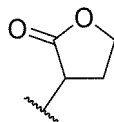


を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：
【化 1 3 9】

40



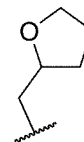
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：
【化 1 4 0】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

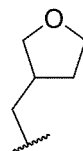
50

【化 1 4 1】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

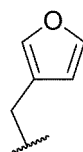
【化 1 4 2】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

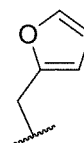
【化 1 4 3】



20

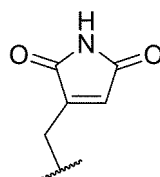
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 4 4】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

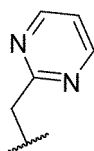
【化 1 4 5】



30

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

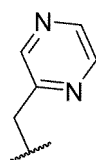
【化 1 4 6】



40

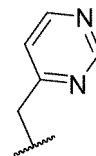
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 4 7】



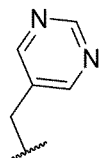
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 4 8】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

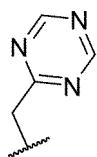
【化 1 4 9】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

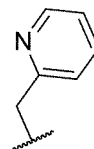
【化 1 5 0】



20

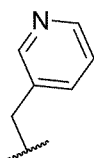
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 5 1】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

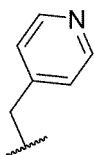
【化 1 5 2】



30

を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

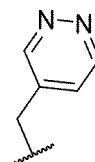
【化 1 5 3】



40

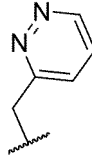
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 5 4】



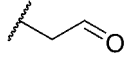
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 5 5】



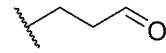
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 5 6】



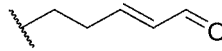
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 5 7】



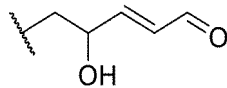
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 5 8】



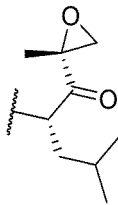
を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 5 9】



を有する。複数の実施形態では、 $L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 6 0】



を有する。

【0 2 9 5】

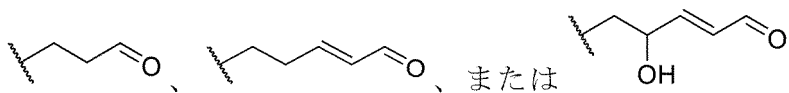
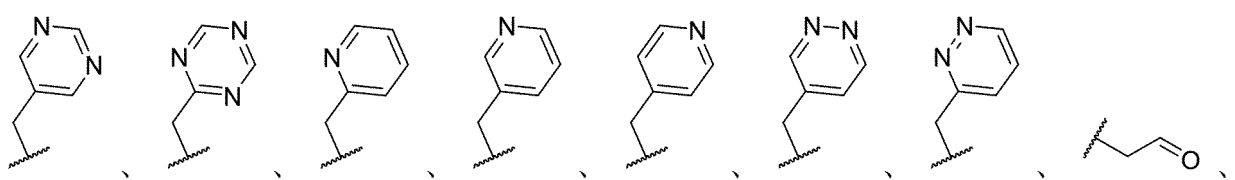
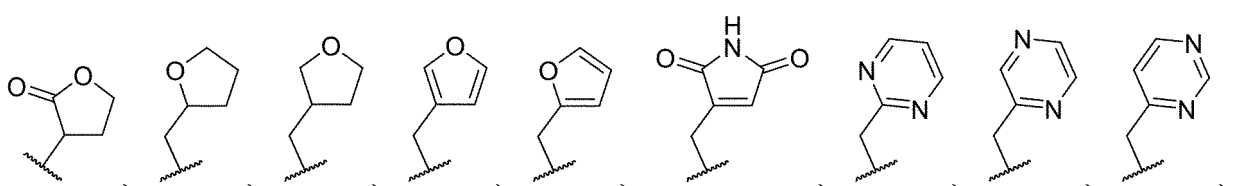
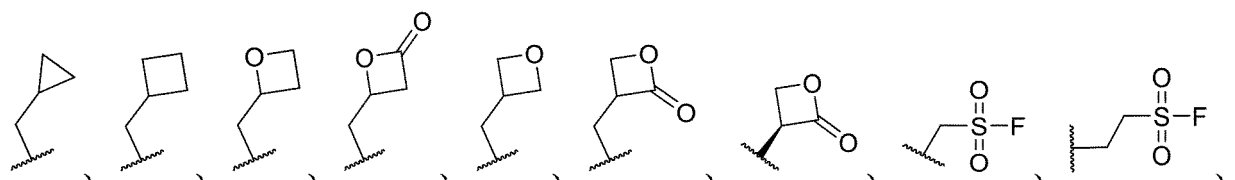
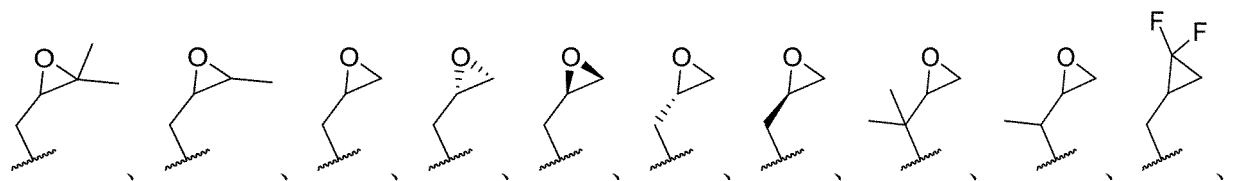
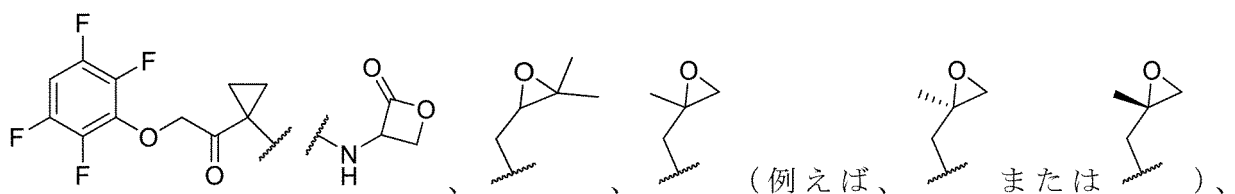
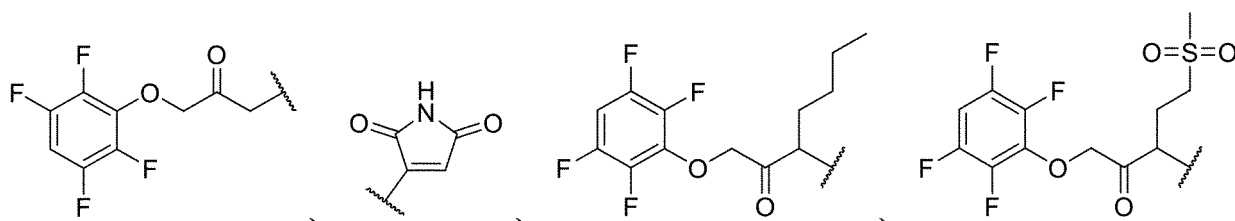
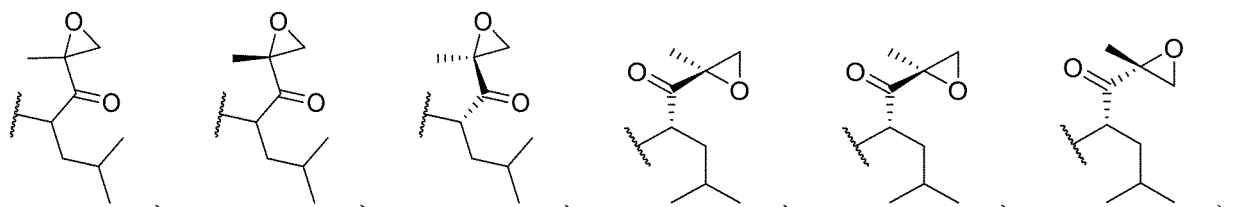
複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

10

20

30

【化 1 6 1】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

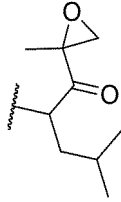
10

20

30

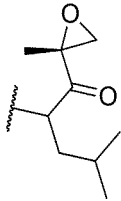
40

【化 1 6 2】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

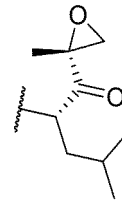
【化 1 6 3】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

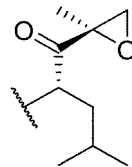
【化 1 6 4】



20

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

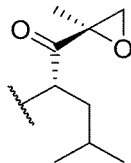
【化 1 6 5】



30

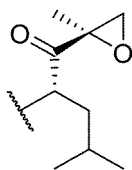
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 6 6】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

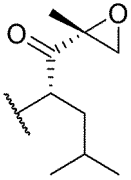
【化 1 6 7】



40

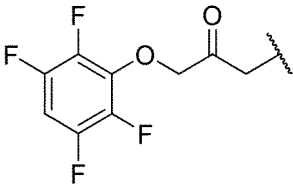
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 6 8】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

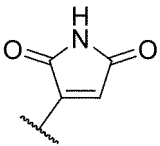
【化 1 6 9】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

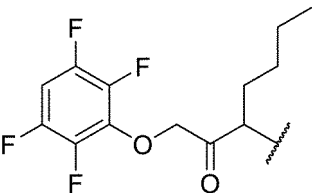
【化 1 7 0】



20

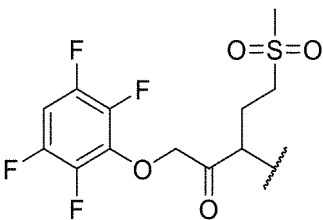
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 7 1】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

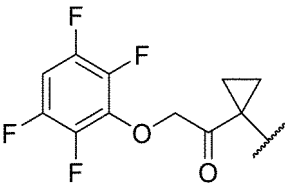
【化 1 7 2】



30

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

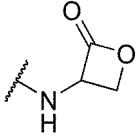
【化 1 7 3】



40

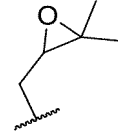
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 7 4】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 7 5】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 7 6】



(例えば、 または)

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

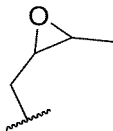
【化 1 7 7】



20

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 7 8】



30

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 7 9】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 8 0】



40

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 8 1】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

50

【化 1 8 2】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 8 3】



10

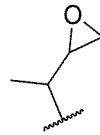
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 8 4】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 8 5】



20

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 8 6】



30

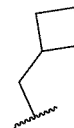
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 8 7】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

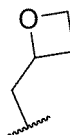
【化 1 8 8】



40

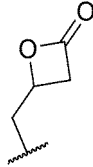
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 8 9】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 9 0】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

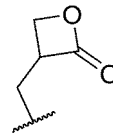
【化 1 9 1】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

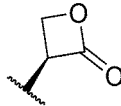
【化 1 9 2】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

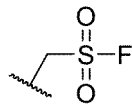
【化 1 9 3】

20



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

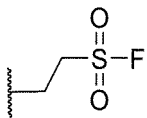
【化 1 9 4】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

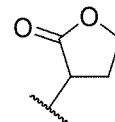
【化 1 9 5】

30



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

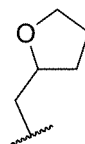
【化 1 9 6】



40

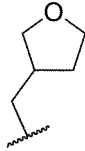
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 9 7】



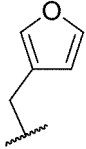
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 1 9 8】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

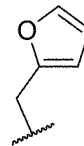
【化 1 9 9】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

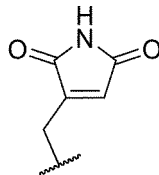
【化 2 0 0】



20

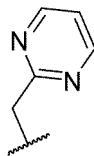
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 2 0 1】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

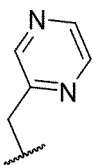
【化 2 0 2】



30

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

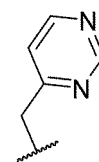
【化 2 0 3】



40

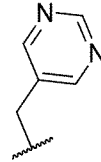
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 2 0 4】



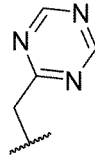
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 2 0 5】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

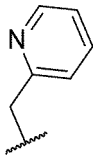
【化 2 0 6】



10

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

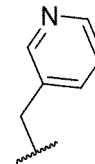
【化 2 0 7】



20

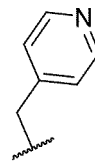
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 2 0 8】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

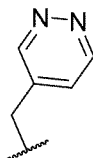
【化 2 0 9】



30

を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

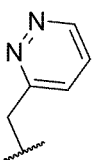
【化 2 1 0】



40

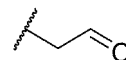
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 2 1 1】



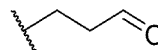
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 2 1 2】



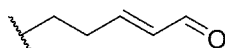
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 2 1 3】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

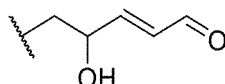
【化 2 1 4】



10

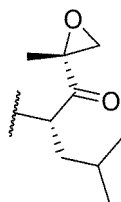
を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 2 1 5】



を有する。複数の実施形態では、 $L^3 - L^4 - R^5$ は、式：

【化 2 1 6】



20

を有する。

【0 2 9 6】

複数の実施形態では、 R^5 は独立して、水素、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、または5～6員）、または E である。

30

40

【0 2 9 7】

複数の実施形態では、 R^5 は独立して、水素、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、または4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限

50

定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)である。

【0298】

複数の実施形態では、 R^5 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換2~6員ヘテロアルキル、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換3~6員ヘテロシクロアルキル、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換フェニル、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換5~6員ヘテロアリールである。

10

【0299】

複数の実施形態では、 R^5 は独立して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換3~6員ヘテロシクロアルキルまたは置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換5~6員ヘテロアリールである。

20

【0300】

複数の実施形態では、 R^5 は独立して、任意選択で1つまたは複数の独立した置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている、3~6員ヘテロシクロアルキルまたは5~6員ヘテロアリールである。

【0301】

複数の実施形態では、 R^5 は、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)アルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換アルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換もしくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)である。複数の実施形態では、 R^5 は、置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)である。

30

【0302】

複数の実施形態では、 R^5 は、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロアルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)である。複数の実施形態では、 R^5 は、置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)である。

40

【0303】

複数の実施形態では、 R^5 は、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)

50

シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換シクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 R^5 は、置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ ）である。

【0304】

複数の実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロシクロアルキルである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^5 は、置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、または5～6員）である。

10

【0305】

複数の実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）アリールである。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換アリールである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）である。複数の実施形態では、 R^5 は、置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ またはフェニル）である。

20

【0306】

複数の実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロアリールである。複数の実施形態では、 R^5 は、置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^5 は、置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、または5～6員）である。

30

【0307】

複数の実施形態では、 R^5 は独立して、 R^{13} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）、 R^{13} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{13} 置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、 R^{13} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{13} 置換もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル）、または R^{13} 置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。

40

【0308】

複数の実施形態では、 R^5 は、 R^{13} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C$

50

₈ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル) である。

【0309】

複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換もしくは非置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル) である。

10

【0310】

複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換もしくは非置換シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル) である。

20

【0311】

複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) である。

【0312】

複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換もしくは非置換アリール (例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換アリール (例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル) である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換アリール (例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル) である。

30

【0313】

複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 9 員ヘテロアリール、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。複数の実施形態では、 R^5 は、 $R^{1,3}$ 置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 9 員ヘテロアリール、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。複数の実施形態では、 R^5 は、非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 9 員ヘテロアリール、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。

40

【0314】

$R^{1,3}$ は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^{1,4}$ 、 $-S(O)_2R^{1,4}$ 、 $R^{1,4}$ 置換もしくは非置換アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim$

50

C₆ アルキル、または C₁ ~ C₄ アルキル)、R^{1 4} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル)、R^{1 4} 置換もしくは非置換シクロアルキル (例えば、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、または C₅ ~ C₆ シクロアルキル)、R^{1 4} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、R^{1 4} 置換もしくは非置換アリール (例えば、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₁₀ アリール、またはフェニル)、または R^{1 4} 置換もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 9 員ヘテロアリール、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、オキソ、ハロゲン (例えば、- F)、非置換メチル、非置換エチル、非置換プロピル、非置換ブチル、非置換 C₅ アルキル、または非置換 C₆ アルキルである。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、オキソである。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、ハロゲン (例えば、- F) である。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、非置換 C₅ アルキルである。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、非置換 C₆ アルキルである。

【0315】

R^{1 4} は独立して、オキソ、ハロゲン、- CCl₃、- CBr₃、- CF₃、- CI₃、- CHCl₂、- CHBr₂、- CHF₂、- CHI₂、- CH₂Cl、- CH₂Br、- CH₂F、- CH₂I、- CN、- OH、- NH₂、- COOH、- CONH₂、- NO₂、- SH、- SO₃H、- SO₄H、- SO₂NH₂、- NHNH₂、- ONH₂、- NHC(O)NHNH₂、- NHC(O)NH₂、- NHSO₂H、- NHC(O)H、- NHC(O)OH、- NHOH、- OCCl₃、- OCF₃、- OCBBr₃、- OCI₃、- OCHCl₂、- OCHBr₂、- OCHI₂、- OCHF₂、- OCH₂Cl、- OCH₂Br、- OCH₂I、- OCH₂F、- N₃、R^{1 5} 置換もしくは非置換アルキル (例えば、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル、または C₁ ~ C₄ アルキル)、R^{1 5} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル)、R^{1 5} 置換もしくは非置換シクロアルキル (例えば、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、または C₅ ~ C₆ シクロアルキル)、R^{1 5} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、R^{1 5} 置換もしくは非置換アリール (例えば、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₁₀ アリール、またはフェニル)、または R^{1 5} 置換もしくは非置換ヘテロアリール (例えば、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 9 員ヘテロアリール、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。

【0316】

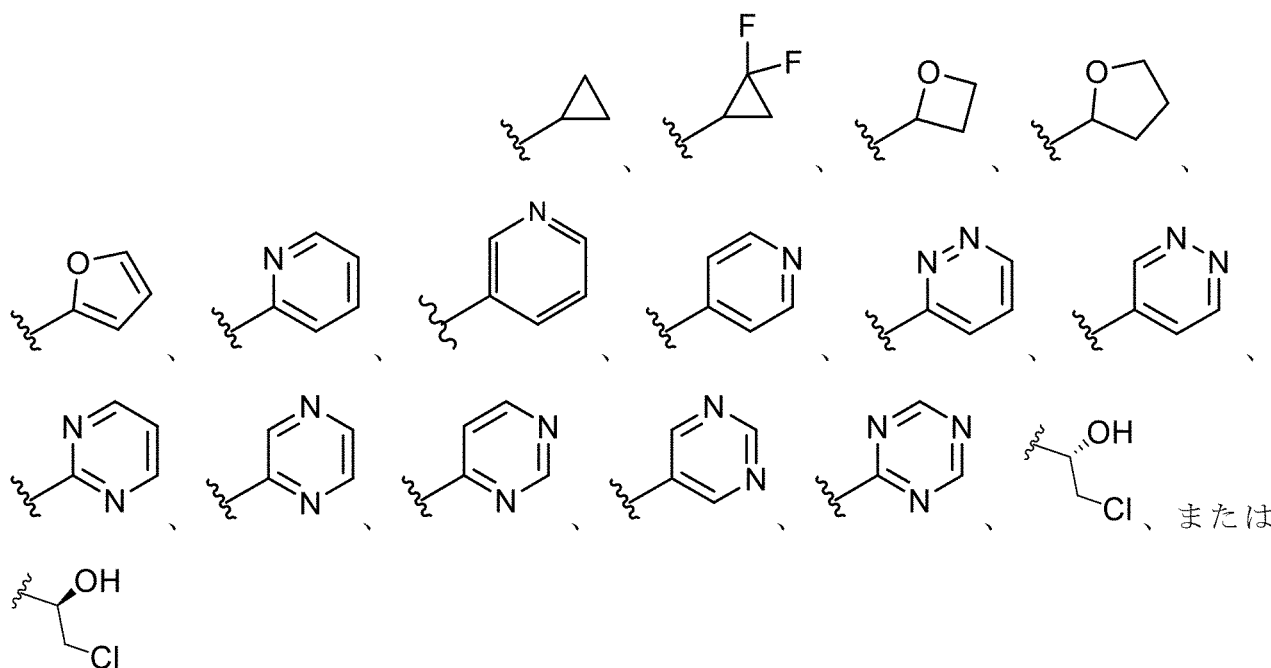
R^{1 5} は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、- CCl₃、- CBr₃、- CF₃、- CI₃、- CH₂Cl、- CH₂Br、- CH₂F、- CH₂I、- CHCl₂、- CHBr₂、- CHF₂、- CHI₂、- CN、- OH、- NH₂、- COOH、- CONH₂、- NO₂、- SH、- SO₃H、- SO₄H、- SO₂NH₂、- NHNH₂、- ONH₂、- NHC(O)NHNH₂、- NHC(O)NH₂、- NHSO₂H、- NHC(O)H、- NHC(O)OH、- NHOH、- OCCl₃、- OCBBr₃、- OCF₃、- OCI₃、- OCH₂Cl、- OCH₂Br、- OCH₂F、- OCH₂I、- OCHCl₂、- OCHBr₂、- OCHF₂、- OCHI₂、非置換アルキル (例えば、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル、または C₁ ~ C₄ アルキル)、非置換ヘテロアルキル (例えば、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル (例えば、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、または C₅ ~ C₆ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル (

例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、またはフェニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。

【 0 3 1 7 】

複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 1 7】

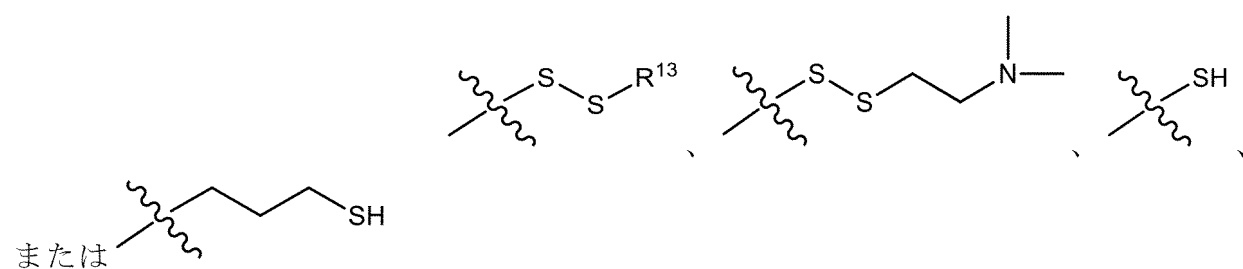


である。

【 0 3 1 8 】

複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 1 8】

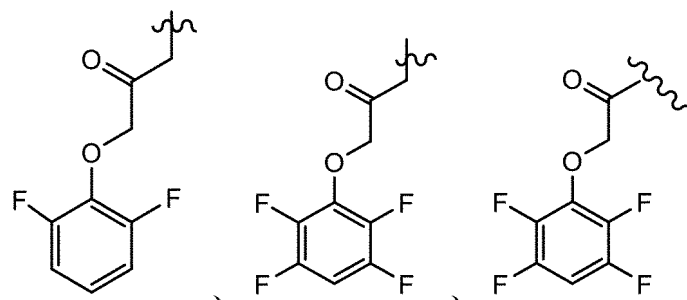


である。

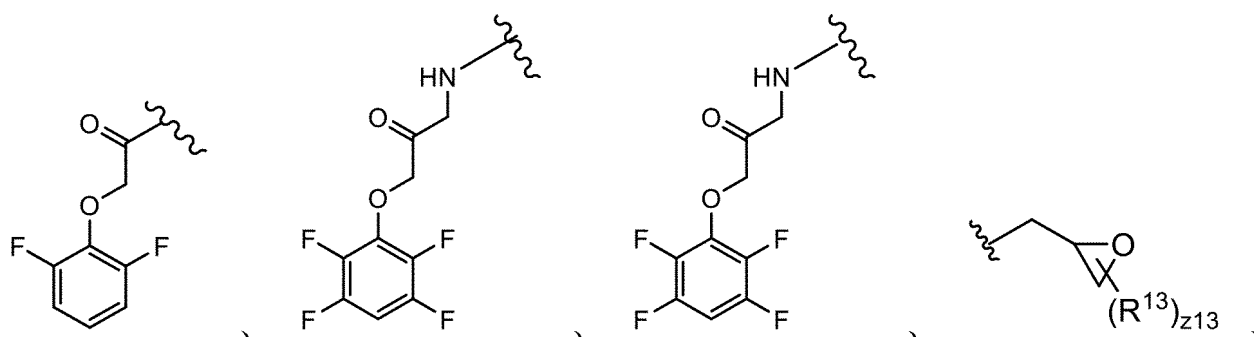
【 0 3 1 9 】

複数の実施形態では、 R^5 は、

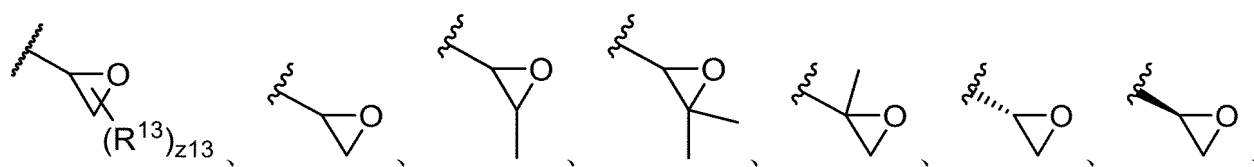
【化 2 1 9】

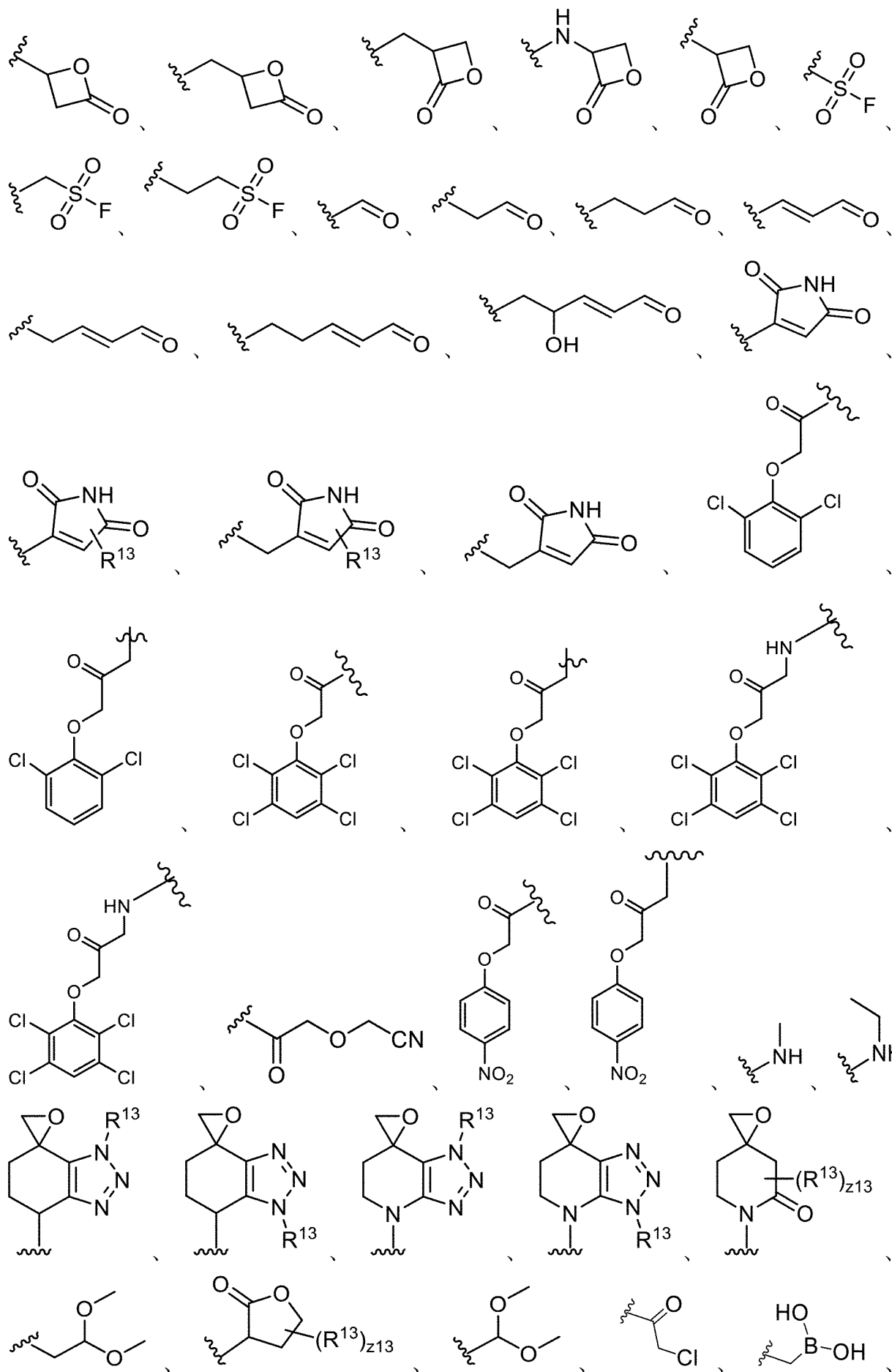


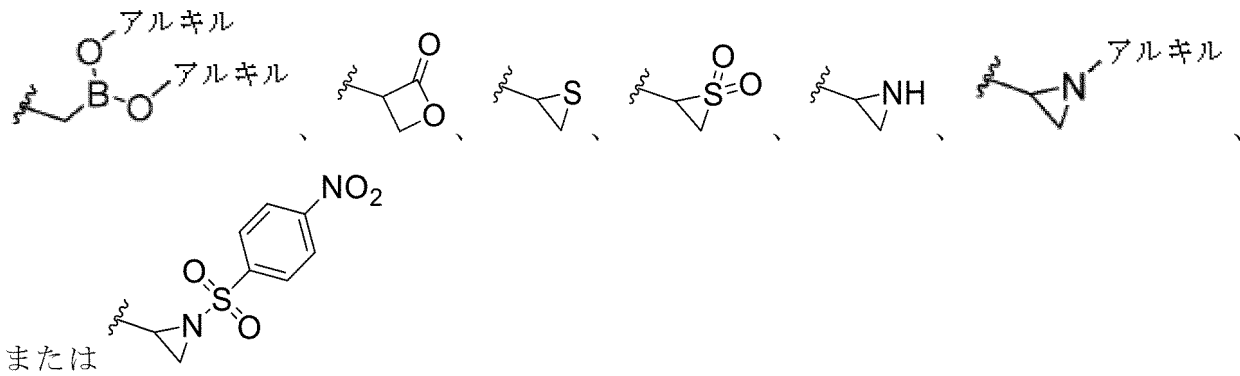
10



20







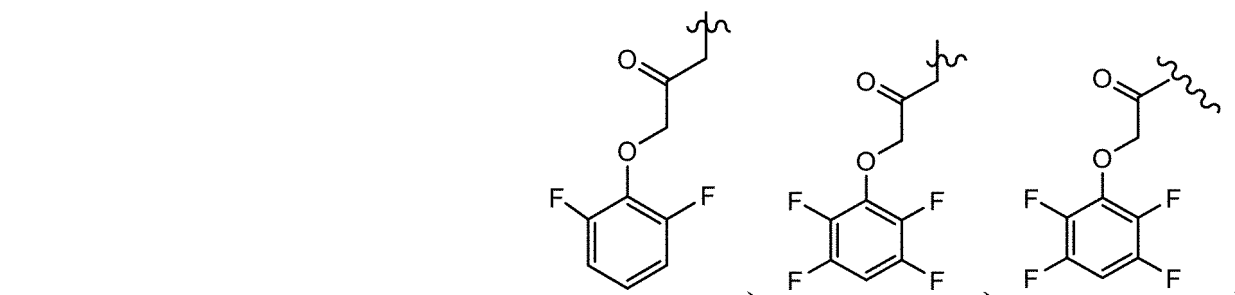
10

であり、式中、 z_1 は、0～12の整数である。複数の実施形態では、 z_1 は0である。複数の実施形態では、 z_1 は1である。複数の実施形態では、 z_1 は2である。

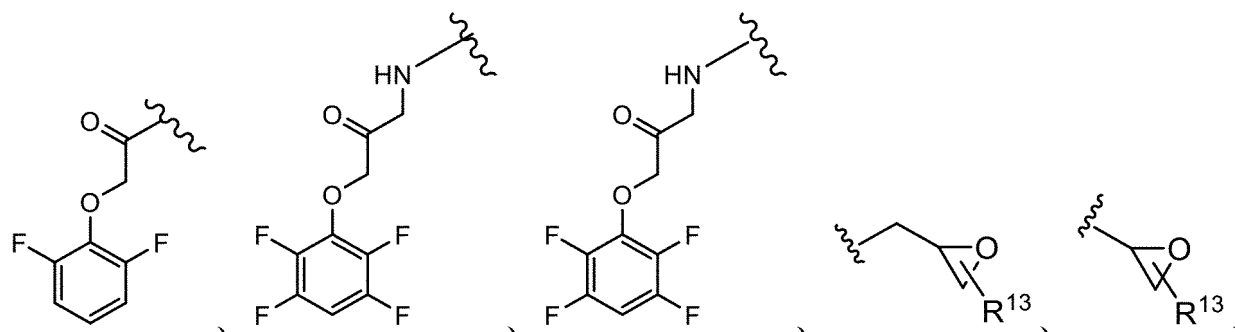
【0320】

複数の実施形態では、 R^5 は、

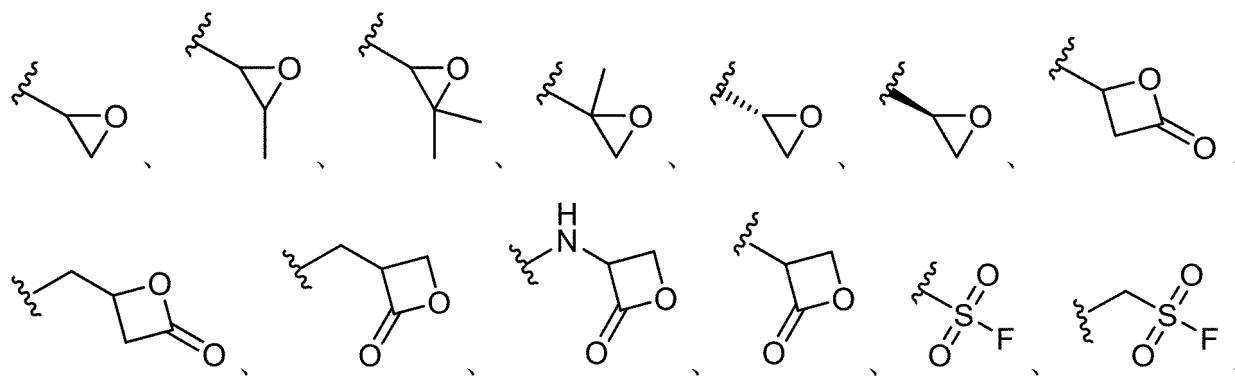
【化 2 2 0】



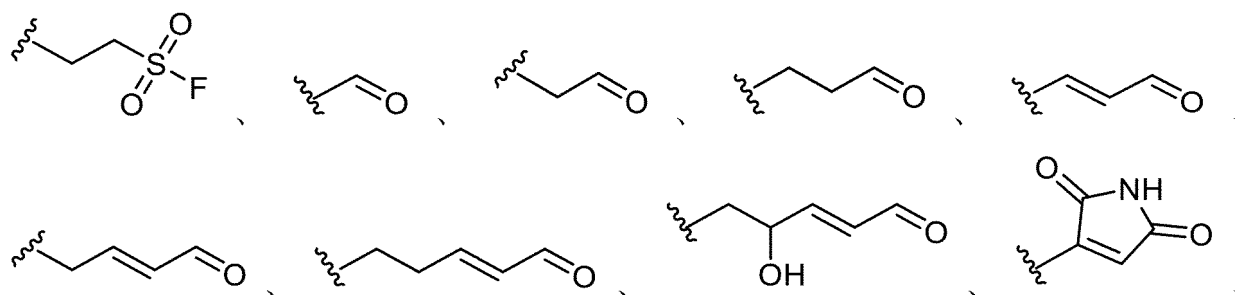
10

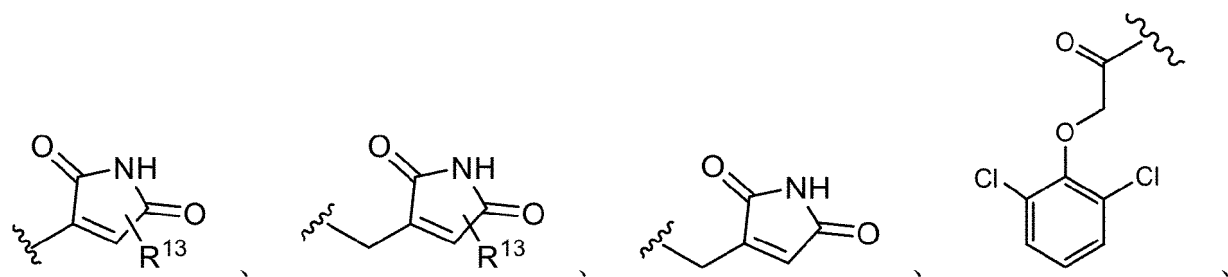


20

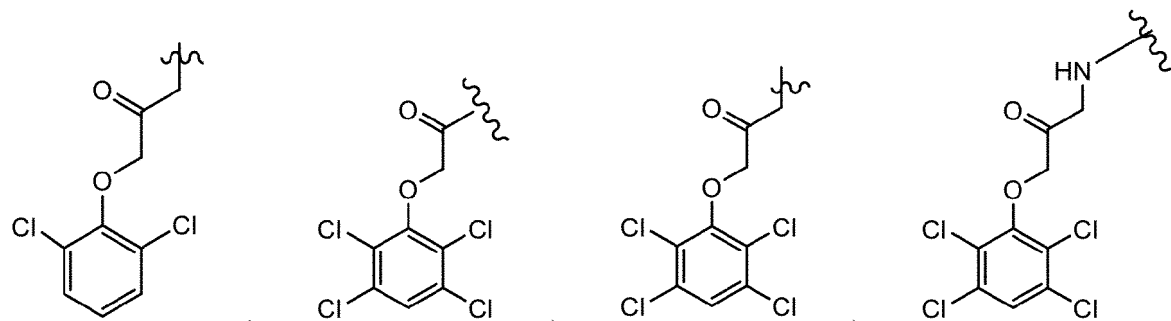


30

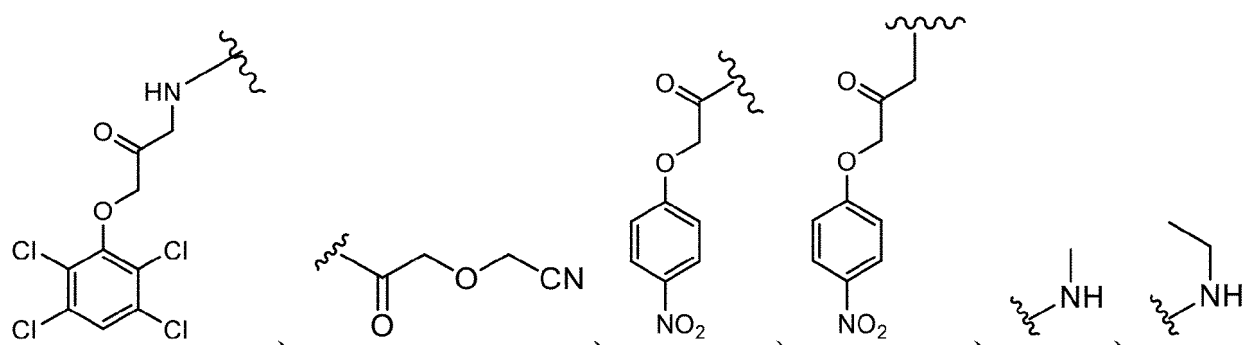




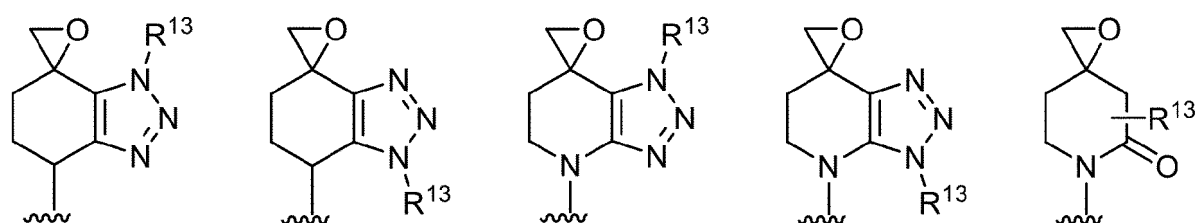
10



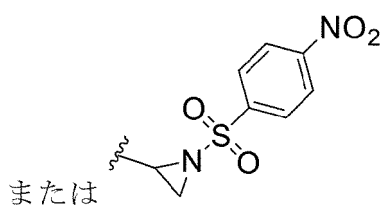
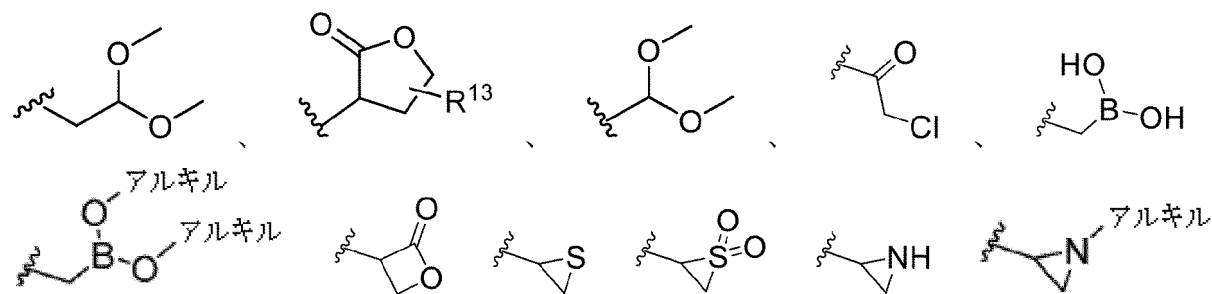
20



30



40



である。

【 0 3 2 1 】

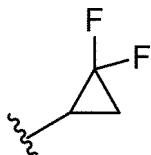
複数の実施形態では、R⁵ は、

50

【化 2 2 1】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

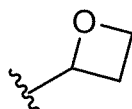
【化 2 2 2】



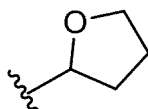
10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 2 3】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

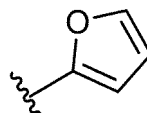
【化 2 2 4】



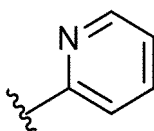
20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 2 5】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

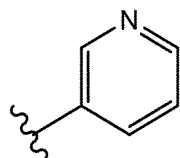
【化 2 2 6】



30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

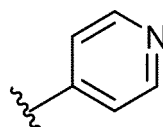
【化 2 2 7】



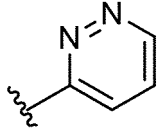
40

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

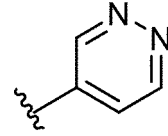
【化 2 2 8】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 2 9】

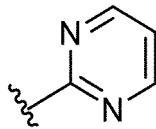


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 3 0】



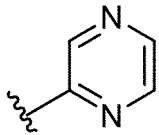
10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 3 1】

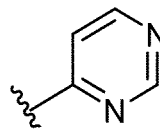


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 3 2】

20

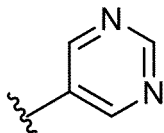


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 3 3】

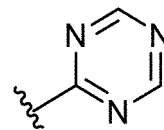


30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 3 4】

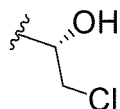


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 3 5】



40

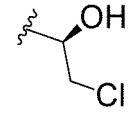
である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 3 6】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

50

【化 2 3 7】

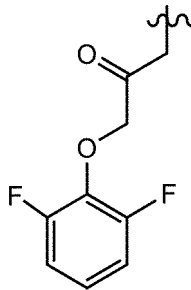


である。

【 0 3 2 2 】

複数の実施形態では、 R^5 は、

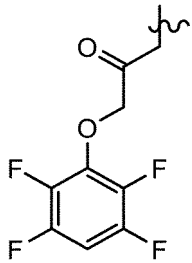
【化 2 3 8】



10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

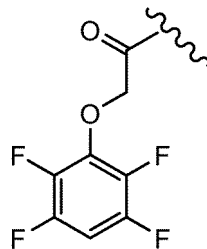
【化 2 3 9】



20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

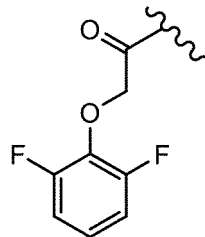
【化 2 4 0】



30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

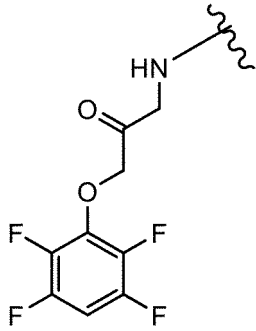
【化 2 4 1】



40

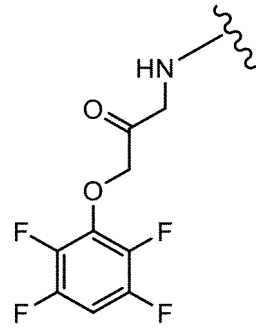
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 4 2】



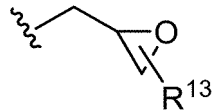
10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 4 3】

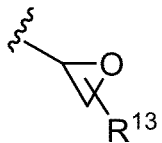


20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 4 4】

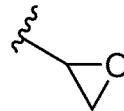


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 4 5】



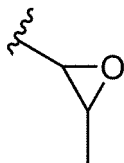
30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 4 6】



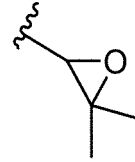
40

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 4 7】



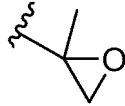
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 4 8】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

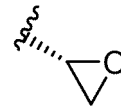
【化 2 4 9】



10

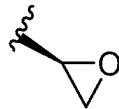
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 5 0】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

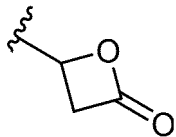
【化 2 5 1】



20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

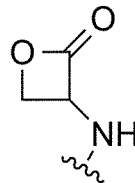
【化 2 5 2】



30

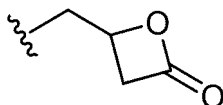
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 5 3】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

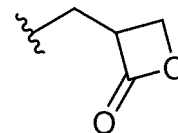
【化 2 5 4】



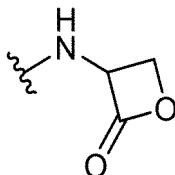
40

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 5 5】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

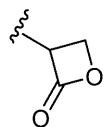
【化 2 5 6】



10

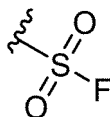
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 5 7】

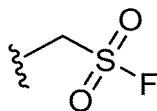
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

20

【化 2 5 8】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

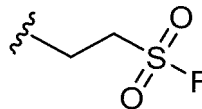
【化 2 5 9】



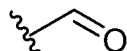
30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 6 0】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

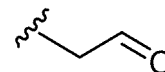
【化 2 6 1】



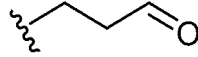
40

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

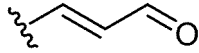
【化 2 6 2】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

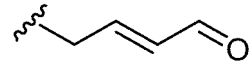
【化 2 6 3】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

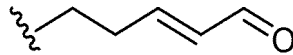
【化 2 6 4】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

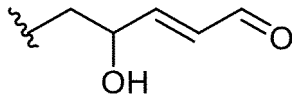
【化 2 6 5】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

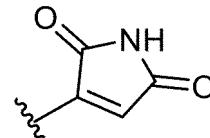
【化 2 6 6】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

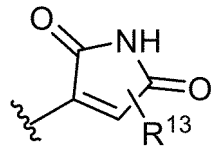
【化 2 6 7】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

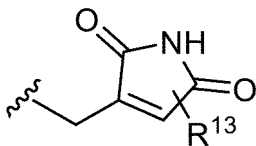
【化 2 6 8】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

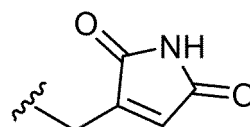
【化 2 6 8】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 6 9】

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 7 0】



10

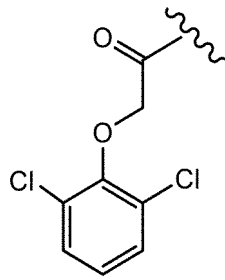
20

30

40

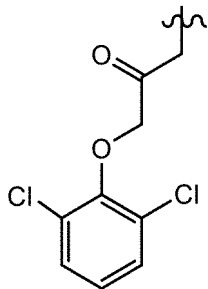
50

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 7 1】



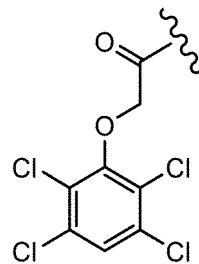
10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 7 2】



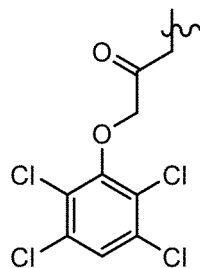
20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 7 3】



30

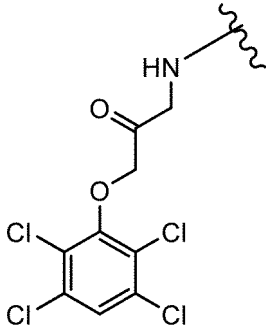
である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 7 4】



40

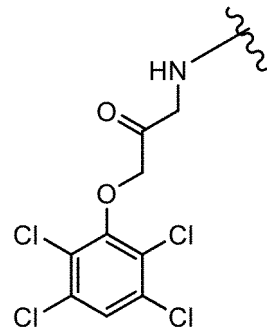
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 7 5】



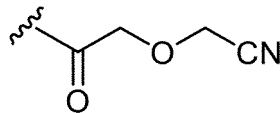
10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 7 6】

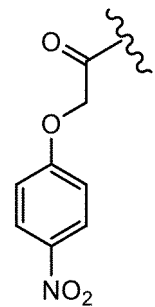


20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 7 7】

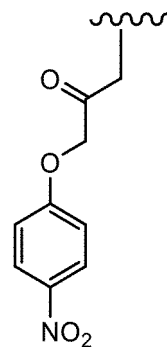


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 7 8】



30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 7 9】

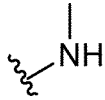


40

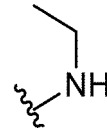
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

50

【化 2 8 0】

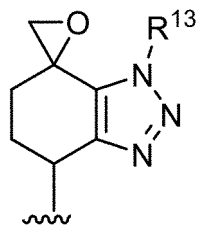


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 8 1】



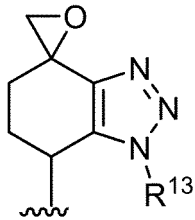
10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 8 2】



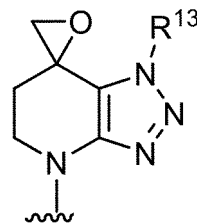
20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 8 3】



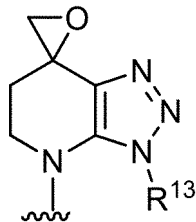
である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 8 4】

30



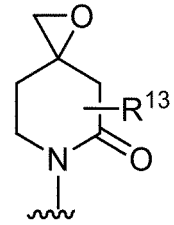
である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 8 5】

40



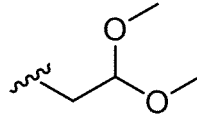
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 2 8 6】

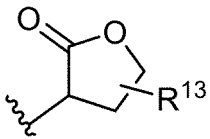


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 8 7】

10

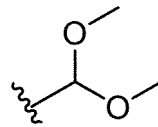


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 8 8】

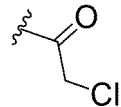


20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 8 9】

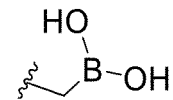


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 0】



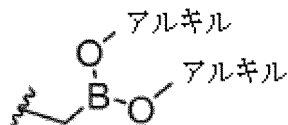
30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 1】

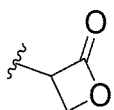


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 2】

40

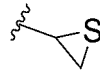


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 3】

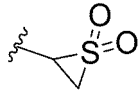


50

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 4】

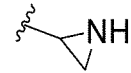


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 5】

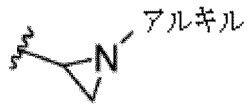


10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 6】

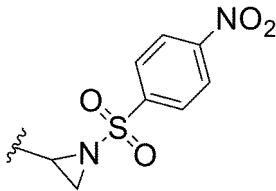


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 7】



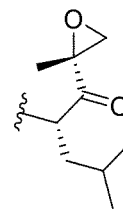
20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 8】



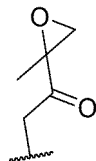
である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 2 9 9】

30



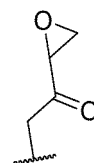
である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 0 0】

40



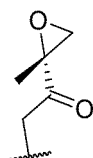
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 0 1】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 0 2】



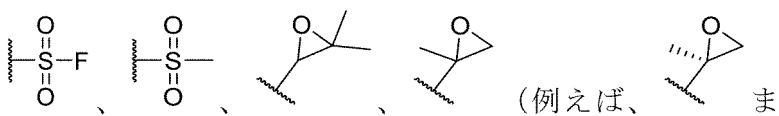
10

である。

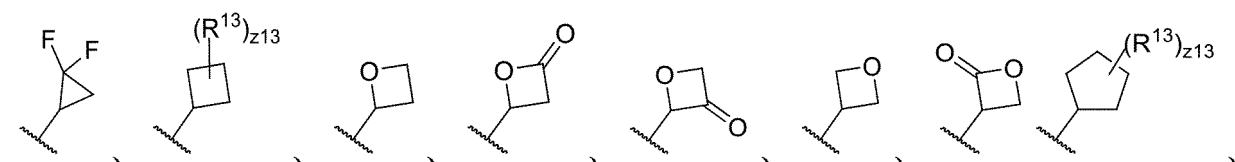
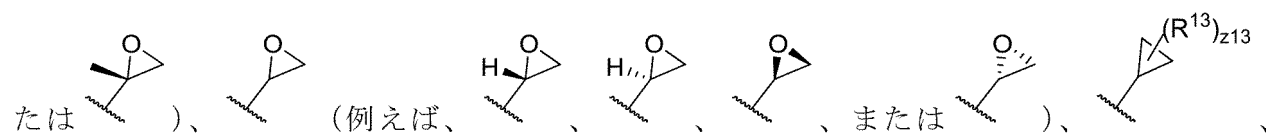
【 0 3 2 3 】

複数の実施形態では、 R^5 は、

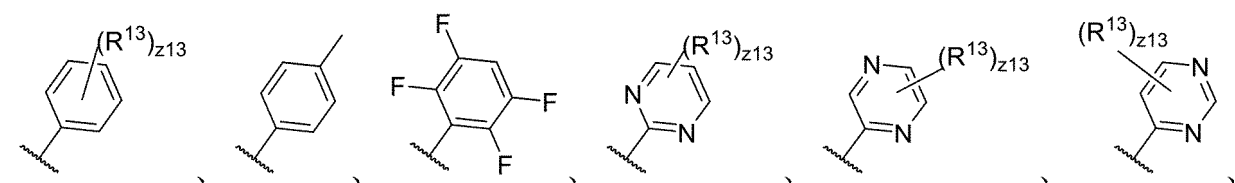
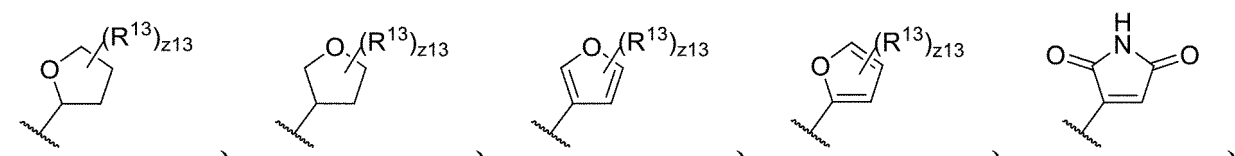
【化 3 0 3】



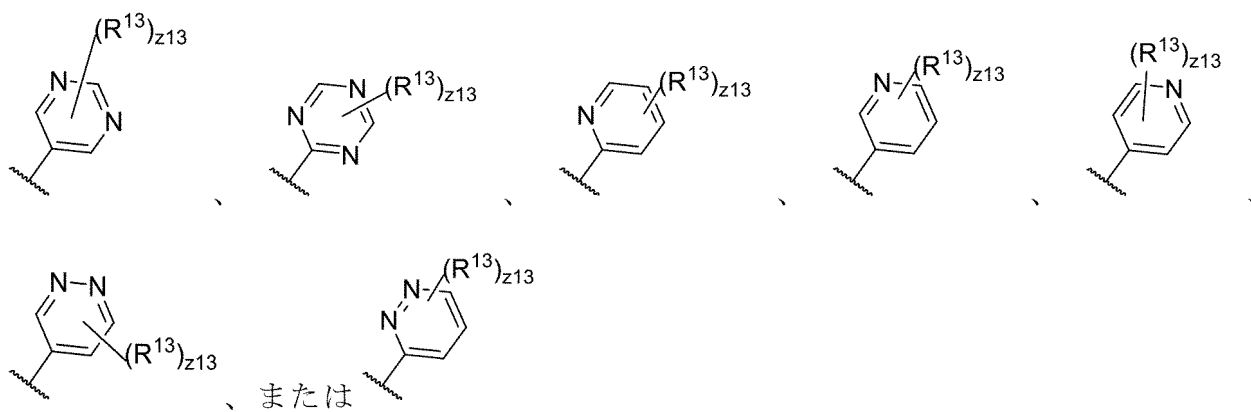
20



30



40



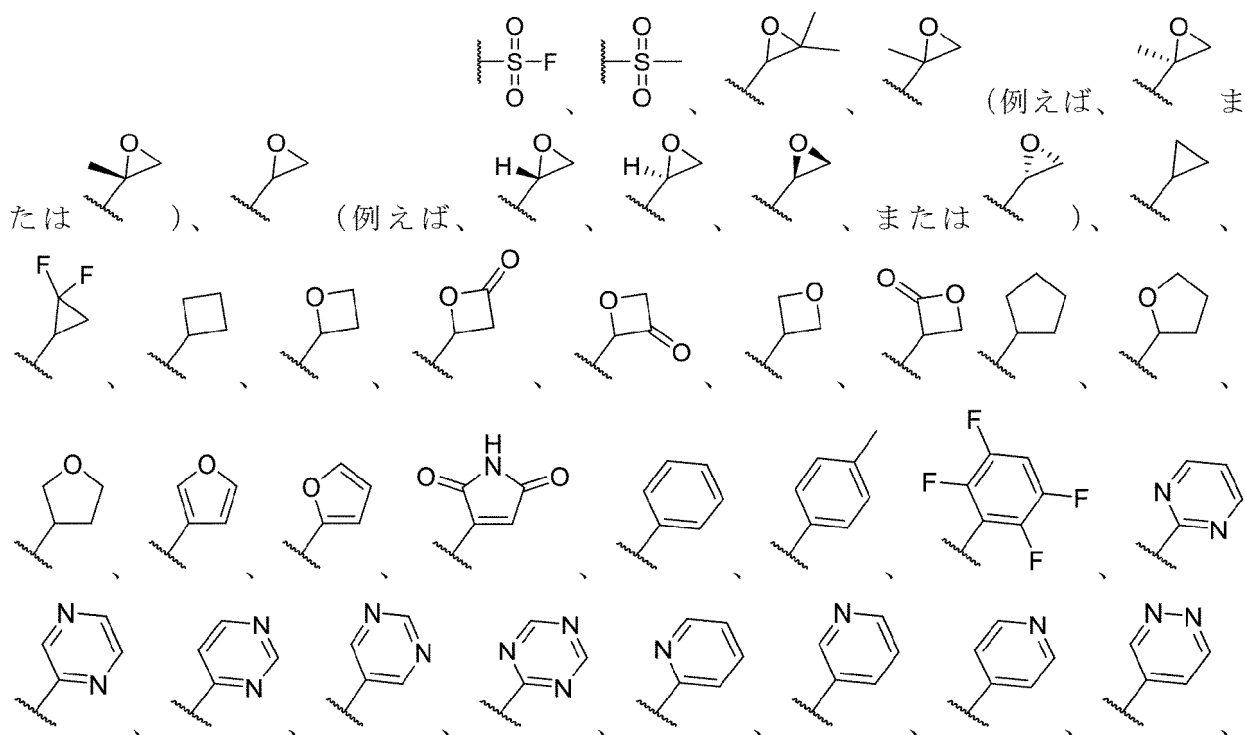
10

であり、式中、 R^{13} 及び $z13$ は、実施形態を含めた本明細書に記載される通りである。

【0324】

複数の実施形態では、 R^5 は、

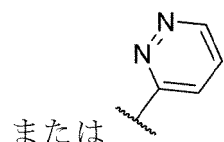
【化304】



20

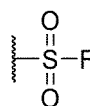
30

40



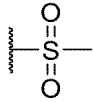
または
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化305】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 0 6】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

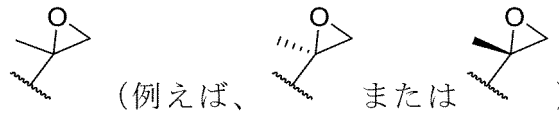
【化 3 0 7】



10

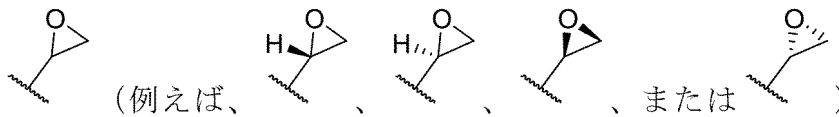
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 0 8】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 0 9】



20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 1 0】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

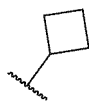
【化 3 1 1】



30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 1 2】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

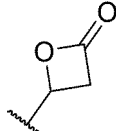
【化 3 1 3】



40

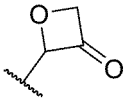
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 1 4】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 1 5】



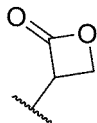
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 1 6】



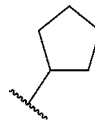
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 1 7】



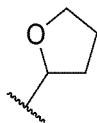
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 1 8】



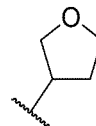
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 1 9】



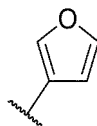
である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 2 0】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 2 1】



である。複数の実施形態では、 R^5 は、

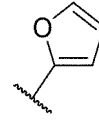
10

20

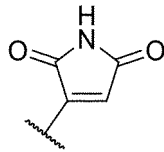
30

40

【化 3 2 2】

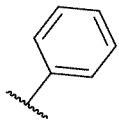


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 2 3】



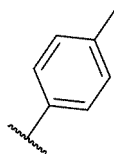
10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 2 4】

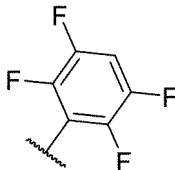


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 2 5】

20

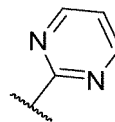


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 2 6】



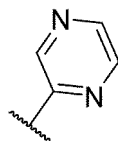
30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 2 7】



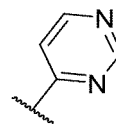
である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 2 8】

40

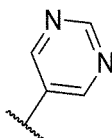


である。複数の実施形態では、 R^5 は、

【化 3 2 9】

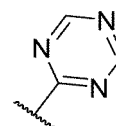


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 3 0】



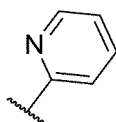
10

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 3 1】

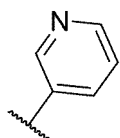


20

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 3 2】

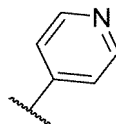


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 3 3】

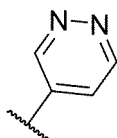


30

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 3 4】

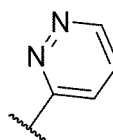


である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 3 5】



40

である。複数の実施形態では、 R^5 は、
【化 3 3 6】



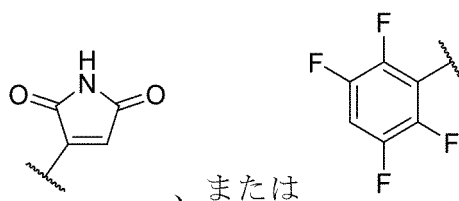
である。

50

【0325】

複数の実施形態では、 R^5 は、置換もしくは非置換オジラニル (oziranyl)、置換もしくは非置換オキセタニル、置換もしくは非置換フラニル、置換もしくは非置換ピラジニル、置換もしくは非置換ピリミジニル、置換もしくは非置換トリアジニル、置換もしくは非置換ピリダジニル、置換もしくは非置換ピリジニル、置換もしくは非置換フェニル、 $-SO_2F$ 、 $-COH$ 、

【化337】



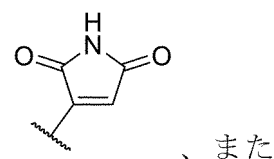
10

である。

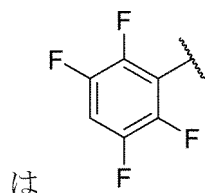
【0326】

複数の実施形態では、 R^5 は、置換オジラニル (oziranyl)、置換オキセタニル、置換フラニル、置換ピラジニル、置換ピリミジニル、置換トリアジニル、置換ピリダジニル、置換ピリジニル、置換フェニル、 $-SO_2F$ 、 $-COH$ 、

【化338】



20



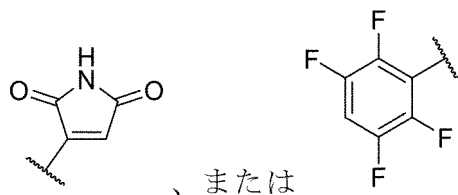
である。

30

【0327】

複数の実施形態では、 R^5 は、非置換オジラニル (oziranyl)、非置換オキセタニル、非置換フラニル、非置換ピラジニル、非置換ピリミジニル、非置換トリアジニル、非置換ピリダジニル、非置換ピリジニル、非置換フェニル、 $-SO_2F$ 、 $-COH$ 、

【化339】



40

である。

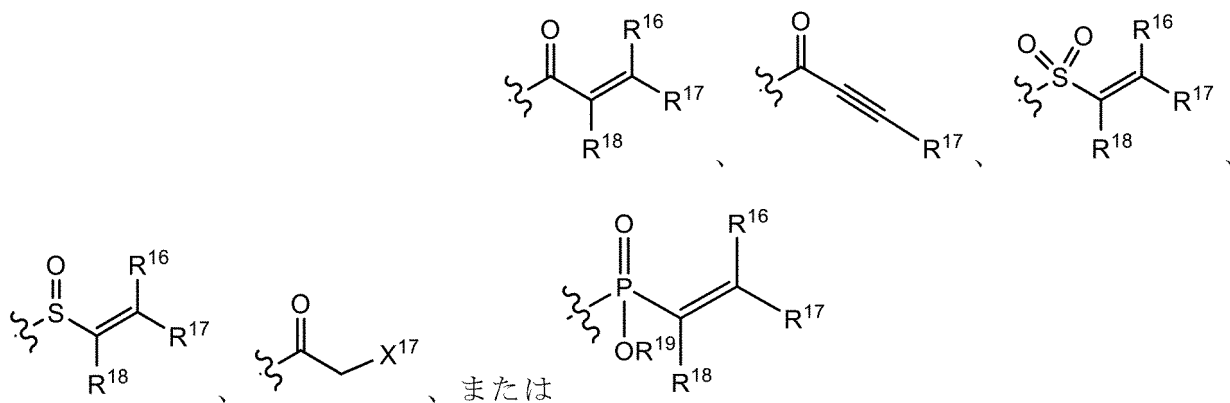
【0328】

複数の実施形態では、 R^5 は、Eである。複数の実施形態では、Eは、共有結合性ヒスチジン結合部分である。

【0329】

複数の実施形態では、Eは、

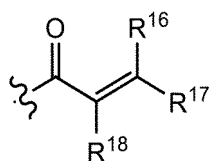
【化 3 4 0】



10

である。複数の実施形態では、Eは、

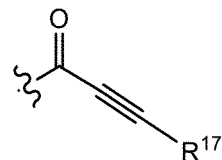
【化 3 4 1】



20

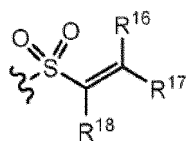
である。複数の実施形態では、Eは、

【化 3 4 2】



である。複数の実施形態では、Eは、

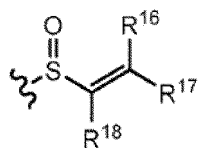
【化 3 4 3】



30

である。複数の実施形態では、Eは、

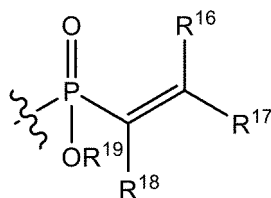
【化 3 4 4】



40

である。複数の実施形態では、Eは、

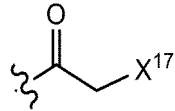
【化 3 4 5】



である。複数の実施形態では、Eは、

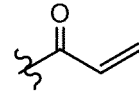
50

【化 3 4 6】



である。複数の実施形態では、E は、

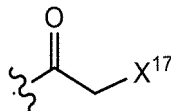
【化 3 4 7】



10

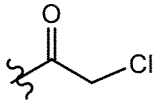
である。複数の実施形態では、E は、

【化 3 4 8】



である。複数の実施形態では、E は、

【化 3 4 9】



20

である。

【0 3 3 0】

R¹⁶ は独立して、水素、ハロゲン、C X¹⁶₃、-CH X¹⁶₂、-CH₂ X¹⁶、
 -CN、-SO₂Cl、-SO_n¹⁶ R^{16D}、-SO_v¹⁶ NR^{16A} R^{16B}、-N
 HNR^{16A} R^{16B}、-ONR^{16A} R^{16B}、-NHC=(O)NHN R^{16A} R^{16B}、
 -NHC(O)NR^{16A} R^{16B}、-N(O)_m¹⁶、-NR^{16A} R^{16B}、
 -C(O)R^{16C}、-C(O)-OR^{16C}、-C(O)NR^{16A} R^{16B}、-OR^{16D}、
 -NR^{16A} SO₂ R^{16D}、-NR^{16A} C(O)R^{16C}、-NR^{16A} C
 (O)OR^{16C}、-NR^{16A} OR^{16C}、-OC X¹⁶₃、-OCH X¹⁶₂、置換
 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非
 置換アルキル(例えば、C₁~C₂₀、C₁~C₁₂、C₁~C₈、C₁~C₆、C₁~
 C₄、またはC₁~C₂)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換
 基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~20員、2~12員
 、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)、置換(例えば、置換基
 、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキ
 ル(例えば、C₃~C₁₀、C₃~C₈、C₃~C₆、C₄~C₆、またはC₅~C₆)
 、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もし
 くは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員
 、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級
 置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、C₆~C₁₂、C₆~C₁
 0、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置
 換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10
 員、5~9員、または5~6員)である。

30

40

【0 3 3 1】

R¹⁷ は独立して、水素、ハロゲン、C X¹⁷₃、-CH X¹⁷₂、-CH₂ X¹⁷、
 -CN、-SO₂Cl、-SO_n¹⁷ R^{17D}、-SO_v¹⁷ NR^{17A} R^{17B}、-N
 HNR^{17A} R^{17B}、-ONR^{17A} R^{17B}、-NHC=(O)NHN R^{17A} R^{17B}、
 -NHC(O)NR^{17A} R^{17B}、-N(O)_m¹⁷、-NR^{17A} R^{17B}、

50

- C(O)R^{17C}、- C(O)-OR^{17C}、- C(O)NR^{17A}R^{17B}、- OR^{17D}、- NR^{17A}SO₂R^{17D}、- NR^{17A}C(O)R^{17C}、- NR^{17A}C(O)OR^{17C}、- NR^{17A}OR^{17C}、- OCX¹⁷³、- OCHX¹⁷²、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、C₁~C₂₀、C₁~C₁₂、C₁~C₈、C₁~C₆、C₁~C₄、またはC₁~C₂）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃~C₁₀、C₃~C₈、C₃~C₆、C₄~C₆、またはC₅~C₆）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、C₆~C₁₂、C₆~C₁₀、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員）である。

10

【0332】

R¹⁸は独立して、水素、ハロゲン、CX¹⁸³、-CHX¹⁸²、-CH₂X¹⁸、-CN、-SO₂Cl、-SO_n¹⁸R^{18D}、-SO_v¹⁸NR^{18A}R^{18B}、-NHNR^{18A}R^{18B}、-ONR^{18A}R^{18B}、-NHC=(O)NHNR^{18A}R^{18B}、-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}、-N(O)_m¹⁸、-NR^{18A}R^{18B}、-C(O)R^{18C}、-C(O)-OR^{18C}、-C(O)NR^{18A}R^{18B}、-OR^{18D}、-NR^{18A}SO₂R^{18D}、-NR^{18A}C(O)R^{18C}、-NR^{18A}C(O)OR^{18C}、-NR^{18A}OR^{18C}、-OCX¹⁸³、-OCHX¹⁸²、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、C₁~C₂₀、C₁~C₁₂、C₁~C₈、C₁~C₆、C₁~C₄、またはC₁~C₂）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃~C₁₀、C₃~C₈、C₃~C₆、C₄~C₆、またはC₅~C₆）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、C₆~C₁₂、C₆~C₁₀、またはフェニル）、または置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員）である。

20

30

【0333】

R¹⁹は独立して、水素、ハロゲン、CX¹⁹³、-CHX¹⁹²、-CH₂X¹⁹、-CN、-SO₂Cl、-SO_n¹⁹R^{19D}、-SO_v¹⁹NR^{19A}R^{19B}、-NHNR^{19A}R^{19B}、-ONR^{19A}R^{19B}、-NHC=(O)NHNR^{19A}R^{19B}、-NHC(O)NR^{19A}R^{19B}、-N(O)_m¹⁹、-NR^{19A}R^{19B}、-C(O)R^{19C}、-C(O)-OR^{19C}、-C(O)NR^{19A}R^{19B}、-OR^{19D}、-NR^{19A}SO₂R^{19D}、-NR^{19A}C(O)R^{19C}、-NR^{19A}C(O)OR^{19C}、-NR^{19A}OR^{19C}、-OCX¹⁹³、-OCHX¹⁹²、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、C₁~C₂₀、C₁~C₁₂、C₁~C₈、C₁~C₆、C₁~C₄、またはC₁~C₂）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換

40

50

基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)である。 R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{16C} 、 R^{16D} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{17C} 、 R^{17D} 、 R^{18A} 、 R^{18B} 、 R^{18C} 、 R^{18D} 、 R^{19A} 、 R^{19B} 、 R^{19C} 、及び R^{19D} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、または4~5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、またはフェニル)、または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)である。

10

20

30

40

50

【0334】

同じ窒素原子に結合した R^{16A} 及び R^{16B} 置換基が任意選択で、連結して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)を形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{17A} 及び R^{17B} 置換基が任意選択で、連結して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)を形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{18A} 及び R^{18B} 置換基が任意選択で、連結して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)を形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{19A} 及び R^{19B} 置換基が任意選択で、連結して、置換(例えば、置換基、サイズ限定置

換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、または5~6員)または置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアリール(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、または5~6員)を形成してもよい。

【0335】

各 X 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 及び X^{19} は独立して、-F、-Cl、-Br、または-Iである。記号 n_{16} 、 n_{17} 、 n_{18} 、 n_{19} 、 v_{16} 、 v_{17} 、 v_{18} 、及び v_{19} は独立して、0~4の整数である。記号 m_{16} 、 m_{17} 、 m_{18} 、及び m_{19} は独立して、1~2の整数である。複数の実施形態では、 R^{18} は、-CNである。複数の実施形態では、 R^{16} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{16} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{17} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{19} は、水素である。

10

【0336】

X は独立して、-Fであってもよい。 X は独立して、-Clであってもよい。 X は独立して、-Brであってもよい。 X は独立して、-Iであってもよい。 X^{16} は独立して、-Fであってもよい。 X^{16} は独立して、-Clであってもよい。 X^{16} は独立して、-Brであってもよい。 X^{16} は独立して、-Iであってもよい。 X^{17} は独立して、-Fであってもよい。 X^{17} は独立して、-Clであってもよい。 X^{17} は独立して、-Brであってもよい。 X^{17} は独立して、-Iであってもよい。 X^{18} は独立して、-Fであってもよい。 X^{18} は独立して、-Clであってもよい。 X^{18} は独立して、-Brであってもよい。 X^{18} は独立して、-Iであってもよい。 X^{19} は独立して、-Fであってもよい。 X^{19} は独立して、-Clであってもよい。 X^{19} は独立して、-Brであってもよい。 X^{19} は独立して、-Iであってもよい。

20

【0337】

n_{16} は独立して、0であってもよい。 n_{16} は独立して、1であってもよい。 n_{16} は独立して、2であってもよい。 n_{16} は独立して、3であってもよい。 n_{16} は独立して、4であってもよい。 n_{17} は独立して、0であってもよい。 n_{17} は独立して、1であってもよい。 n_{17} は独立して、2であってもよい。 n_{17} は独立して、3であってもよい。 n_{17} は独立して、4であってもよい。 n_{18} は独立して、0であってもよい。 n_{18} は独立して、1であってもよい。 n_{18} は独立して、2であってもよい。 n_{18} は独立して、3であってもよい。 n_{18} は独立して、4であってもよい。 n_{19} は独立して、0であってもよい。 n_{19} は独立して、1であってもよい。 n_{19} は独立して、2であってもよい。 n_{19} は独立して、3であってもよい。 n_{19} は独立して、4であってもよい。

30

【0338】

v_{16} は独立して、0であってもよい。 v_{16} は独立して、1であってもよい。 v_{16} は独立して、2であってもよい。 v_{16} は独立して、3であってもよい。 v_{16} は独立して、4であってもよい。 v_{17} は独立して、0であってもよい。 v_{17} は独立して、1であってもよい。 v_{17} は独立して、2であってもよい。 v_{17} は独立して、3であってもよい。 v_{17} は独立して、4であってもよい。 v_{18} は独立して、0であってもよい。 v_{18} は独立して、1であってもよい。 v_{18} は独立して、2であってもよい。 v_{18} は独立して、3であってもよい。 v_{18} は独立して、4であってもよい。 v_{19} は独立して、0であってもよい。 v_{19} は独立して、1であってもよい。 v_{19} は独立して、2であってもよい。 v_{19} は独立して、3であってもよい。 v_{19} は独立して、4であってもよい。

40

【0339】

m_{16} は独立して、1であってもよい。 m_{16} は独立して、2であってもよい。 m_{17}

50

は独立して、1であってもよい。m 1 7は独立して、2であってもよい。m 1 8は独立して、1であってもよい。m 1 8は独立して、2であってもよい。m 1 9は独立して、1であってもよい。m 1 9は独立して、2であってもよい。

【0340】

複数の実施形態では、 R^{16} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{16} は、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^{16} は、非置換tert-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は、-CH₂Phである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換n-プロピルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換n-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換イソブチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換tert-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換ヘプチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換オクチルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-Fである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-Clである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-Brである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-Iである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換メトキシである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、非置換エトキシである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-CF₃である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-CCl₃である。複数の実施形態では、 R^{16} は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{16} は、非置換フェニルである。複数の実施形態では、 R^{16} は、非置換ピリジルである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-CX¹⁶₃である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-CHX¹⁶₂である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-CH₂X¹⁶である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-CNである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-OHである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-NH₂である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-COOHである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-CONH₂である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-NO₂である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-SHである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-SO₃Hである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-SO₄Hである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-SO₂NH₂である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-NHNH₂である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-ONH₂である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-NHC(O)NHNH₂である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-NHC(O)NH₂である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-NH₂SO₂Hである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-NHC(O)Hである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-NHC(O)OHである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-NHOHである。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-OCX¹⁶₃である。複数の実施形態では、 R^{16} は独立して、-OCHX¹⁶₂である。

【0341】

複数の実施形態では、 R^{16A} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{16A} は、-CX₃である。複数の実施形態では、 R^{16A} は、-CNである。複数の実施形態では、 R^{16A} は、-COOHである。複数の実施形態では、 R^{16A} は、-CONH₂である。複数の実施形態では、 R^{16A} は、-CHX₂である。複数の実施形態では、 R^{16A} は、-CH₂Xである。複数の実施形態では、 R^{16A} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{16A} は、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{16A} は、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{16A} は、非置換イソプロピルである。複

【 0 3 4 2 】

【 0 3 4 3 】

【 0 3 4 4 】

【 0 3 4 5 】

複数の実施形態では、 R^{17} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{17} は、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^{17} は、非置換tert-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は、 $-CH_2Ph$ である。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換n-プロピルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換n-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換イソブチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換tert-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換ヘプチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換オクチルである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、 $-I$ である。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換メトキシである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、非置換エトキシである。複数の実施形態では、 R^{17} は独立して、 $-C$

F₃である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-CCl₃である。複数の実施形態では、R¹⁷は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、R¹⁷は、非置換フェニルである。複数の実施形態では、R¹⁷は、非置換ピリジルである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-CX¹⁷₃である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-CHX¹⁷₂である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-CH₂X¹⁷である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-CNである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-OHである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-NH₂である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-COOHである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-CONH₂である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-NO₂である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-SHである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-SO₃Hである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-SO₄Hである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-SO₂NH₂である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-NHNH₂である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-ONH₂である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-NHC(O)NHNH₂である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-NHC(O)NH₂である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-NH₂SO₂Hである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-NHC(O)Hである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-NH₂OHである。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-OCX¹⁷₃である。複数の実施形態では、R¹⁷は独立して、-OCHX¹⁷₂である。

10

20

【0346】

複数の実施形態では、R^{17A}は、水素である。複数の実施形態では、R^{17A}は、-CX₃である。複数の実施形態では、R^{17A}は、-CNである。複数の実施形態では、R^{17A}は、-COOHである。複数の実施形態では、R^{17A}は、-CONH₂である。複数の実施形態では、R^{17A}は、-CHX₂である。複数の実施形態では、R^{17A}は、-CH₂Xである。複数の実施形態では、R^{17A}は、非置換メチルである。複数の実施形態では、R^{17A}は、非置換エチルである。複数の実施形態では、R^{17A}は、非置換プロピルである。複数の実施形態では、R^{17A}は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、R^{17A}は、非置換ブチルである。複数の実施形態では、R^{17A}は、非置換tert-ブチルである。

30

【0347】

複数の実施形態では、R^{17B}は、水素である。複数の実施形態では、R^{17B}は、-CX₃である。複数の実施形態では、R^{17B}は、-CNである。複数の実施形態では、R^{17B}は、-COOHである。複数の実施形態では、R^{17B}は、-CONH₂である。複数の実施形態では、R^{17B}は、-CHX₂である。複数の実施形態では、R^{17B}は、-CH₂Xである。複数の実施形態では、R^{17B}は、非置換メチルである。複数の実施形態では、R^{17B}は、非置換エチルである。複数の実施形態では、R^{17B}は、非置換プロピルである。複数の実施形態では、R^{17B}は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、R^{17B}は、非置換ブチルである。複数の実施形態では、R^{17B}は、非置換tert-ブチルである。

40

【0348】

複数の実施形態では、R^{17C}は、水素である。複数の実施形態では、R^{17C}は、-CX₃である。複数の実施形態では、R^{17C}は、-CNである。複数の実施形態では、R^{17C}は、-COOHである。複数の実施形態では、R^{17C}は、-CONH₂である。複数の実施形態では、R^{17C}は、-CHX₂である。複数の実施形態では、R^{17C}は、-CH₂Xである。複数の実施形態では、R^{17C}は、非置換メチルである。複数の実施形態では、R^{17C}は、非置換エチルである。複数の実施形態では、R^{17C}は、非置換プロピルである。複数の実施形態では、R^{17C}は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、R^{17C}は、非置換ブチルである。複数の実施形態では、R^{17C}は、非置換tert-ブチルである。

50

、非置換 *tert*-ブチルである。

【0349】

複数の実施形態では、 R^{17D} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{17D} は、 $-CX_3$ である。複数の実施形態では、 R^{17D} は、 $-CN$ である。複数の実施形態では、 R^{17D} は、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 R^{17D} は、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{17D} は、 $-CHX_2$ である。複数の実施形態では、 R^{17D} は、 $-CH_2X$ である。複数の実施形態では、 R^{17D} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{17D} は、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{17D} は、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{17D} は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{17D} は、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^{17D} は、非置換 *tert*-ブチルである。

10

【0350】

複数の実施形態では、 R^{18} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{18} は、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^{18} は、非置換 *tert*-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は、 $-CH_2Ph$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換 *n*-プロピルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換 *n*-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換イソブチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換 *tert*-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換ヘプチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換オクチルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-F$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-Cl$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-Br$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-I$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換メトキシである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、非置換エトキシである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-CF_3$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-CCl_3$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{18} は、非置換フェニルである。複数の実施形態では、 R^{18} は、非置換ピリジルである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-CX^{18}_3$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-CHX^{18}_2$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-CH_2X^{18}$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-CN$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-OH$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-NO_2$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-SH$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-SO_3H$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-SO_4H$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-SO_2NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-ONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-NH_2SO_2H$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-NHC(O)H$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-NHC(O)OH$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-NHOH$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-OCX^{18}_3$ である。複数の実施形態では、 R^{18} は独立して、 $-OCHX^{18}_2$ である。

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

複数の実施形態では、 R^{19} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{19} は、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^{19} は、非置換tert-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_2Ph$ である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換n-プロピルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換n-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換イソブチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立し

て、非置換 *tert*-ブチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換ペンチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換ヘキシルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換ヘプチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換オクチルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-Fである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-Clである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-Brである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-Iである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換メトキシである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、非置換エトキシである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-CF₃である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-CCl₃である。複数の実施形態では、 R^{19} は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{19} は、非置換フェニルである。複数の実施形態では、 R^{19} は、非置換ピリジルである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、ハロゲンである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-CX¹⁹₃である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-CHX¹⁹₂である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-CH₂X¹⁹である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-CNである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-OHである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-NH₂である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-COOHである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-CONH₂である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-NO₂である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-SHである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-SO₃Hである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-SO₄Hである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-SO₂NH₂である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-NHNH₂である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-ONH₂である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-NHC(O)NHNH₂である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-NHC(O)NH₂である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-NH₂SO₂Hである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-NHC(O)Hである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-NHOHである。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-OCX¹⁹₃である。複数の実施形態では、 R^{19} は独立して、-OCHX¹⁹₂である。

【0356】

複数の実施形態では、 R^{19A} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{19A} は、-CX₃である。複数の実施形態では、 R^{19A} は、-CNである。複数の実施形態では、 R^{19A} は、-COOHである。複数の実施形態では、 R^{19A} は、-CONH₂である。複数の実施形態では、 R^{19A} は、-CHX₂である。複数の実施形態では、 R^{19A} は、-CH₂Xである。複数の実施形態では、 R^{19A} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{19A} は、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{19A} は、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{19A} は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{19A} は、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^{19A} は、非置換 *tert*-ブチルである。

【0357】

複数の実施形態では、 R^{19B} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{19B} は、-CX₃である。複数の実施形態では、 R^{19B} は、-CNである。複数の実施形態では、 R^{19B} は、-COOHである。複数の実施形態では、 R^{19B} は、-CONH₂である。複数の実施形態では、 R^{19B} は、-CHX₂である。複数の実施形態では、 R^{19B} は、-CH₂Xである。複数の実施形態では、 R^{19B} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{19B} は、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{19B} は、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{19B} は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{19B} は、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^{19B} は、非置換 *tert*-ブチルである。

【0358】

複数の実施形態では、 R^{19C} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{19C} は、 $-CX_3$ である。複数の実施形態では、 R^{19C} は、 $-CN$ である。複数の実施形態では、 R^{19C} は、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 R^{19C} は、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{19C} は、 $-CHX_2$ である。複数の実施形態では、 R^{19C} は、 $-CH_2X$ である。複数の実施形態では、 R^{19C} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{19C} は、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{19C} は、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{19C} は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{19C} は、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^{19C} は、非置換tert-ブチルである。

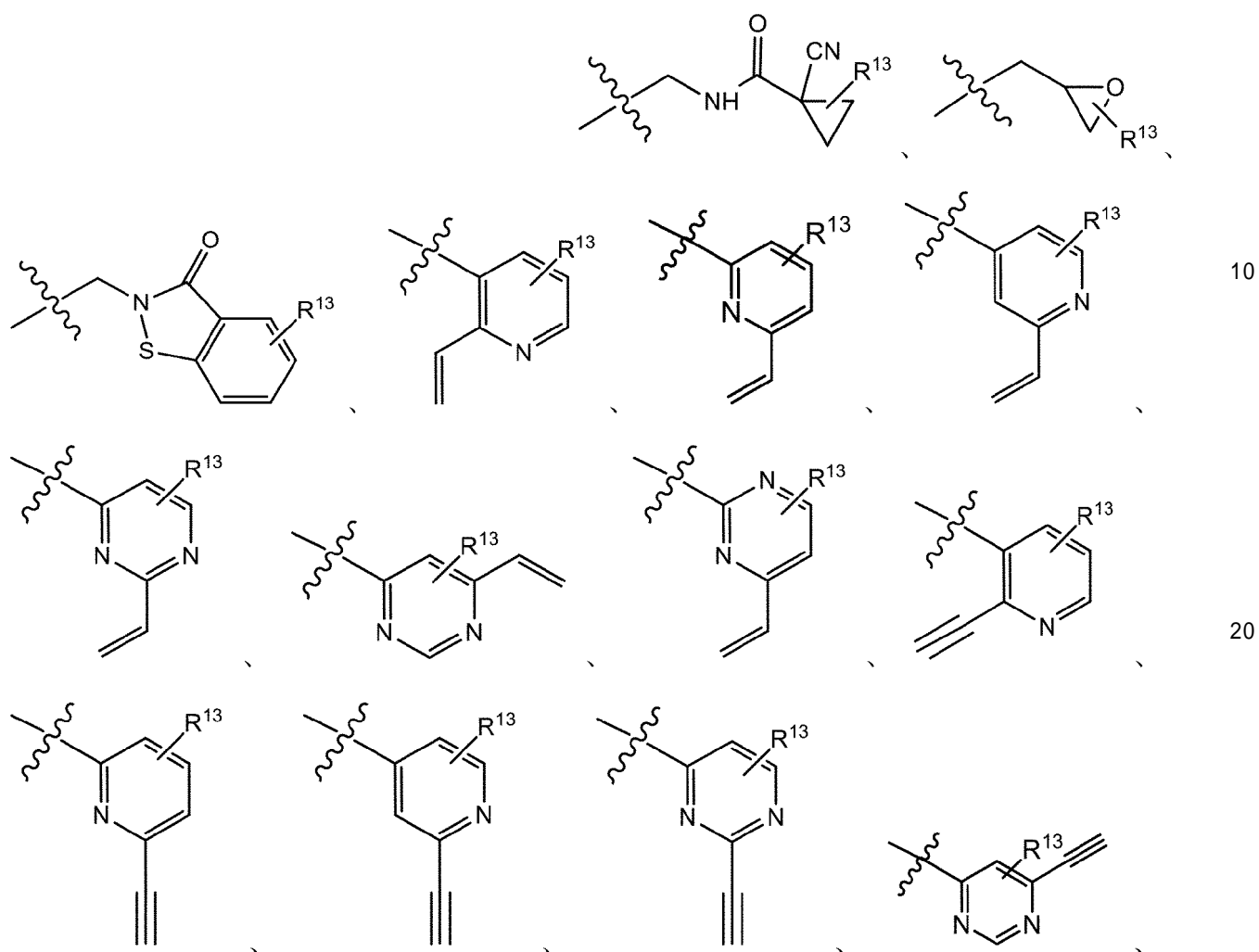
【0359】

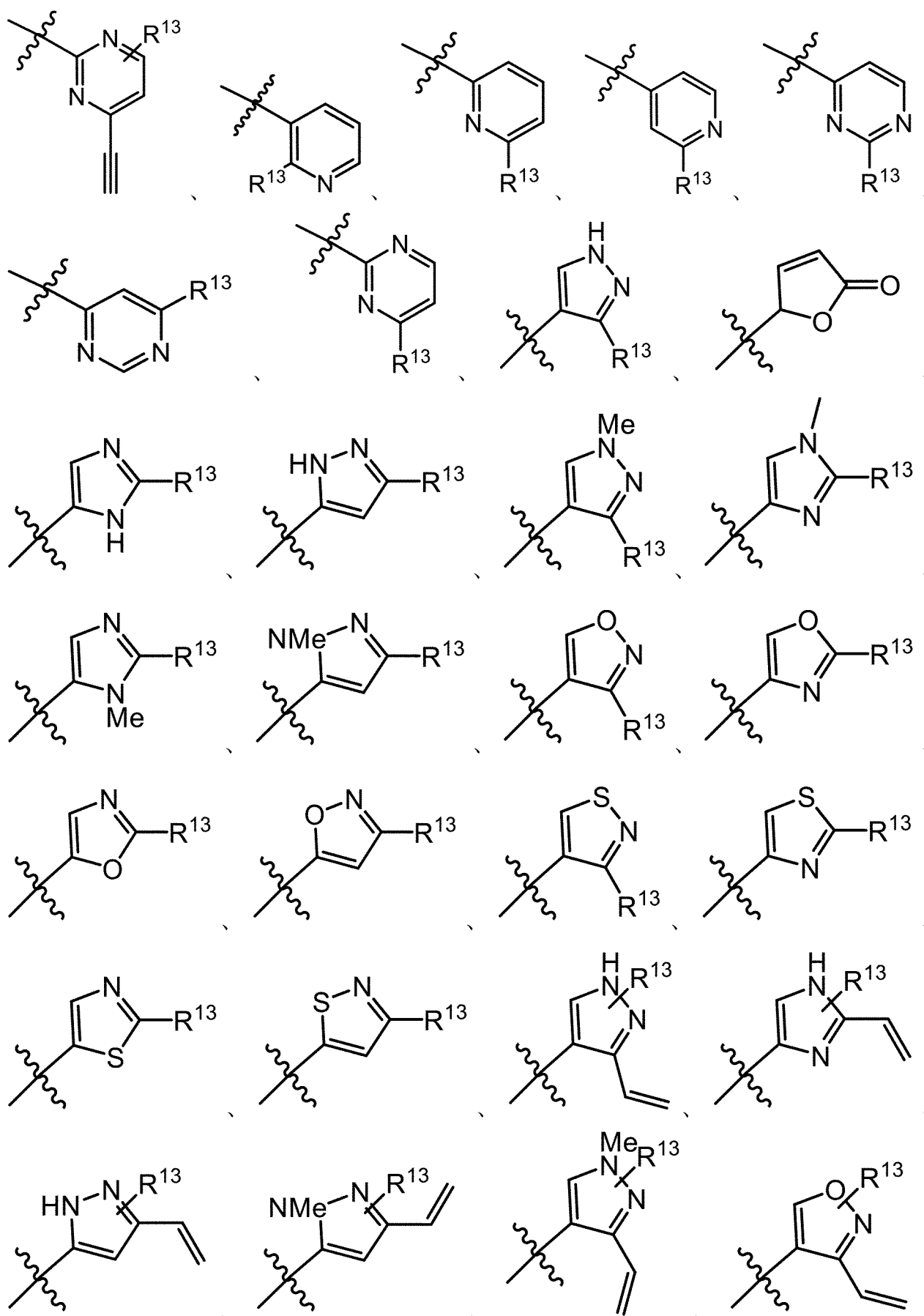
複数の実施形態では、 R^{19D} は、水素である。複数の実施形態では、 R^{19D} は、 $-CX_3$ である。複数の実施形態では、 R^{19D} は、 $-CN$ である。複数の実施形態では、 R^{19D} は、 $-COOH$ である。複数の実施形態では、 R^{19D} は、 $-CONH_2$ である。複数の実施形態では、 R^{19D} は、 $-CHX_2$ である。複数の実施形態では、 R^{19D} は、 $-CH_2X$ である。複数の実施形態では、 R^{19D} は、非置換メチルである。複数の実施形態では、 R^{19D} は、非置換エチルである。複数の実施形態では、 R^{19D} は、非置換プロピルである。複数の実施形態では、 R^{19D} は、非置換イソプロピルである。複数の実施形態では、 R^{19D} は、非置換ブチルである。複数の実施形態では、 R^{19D} は、非置換tert-ブチルである。

【0360】

複数の実施形態では、Eには、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ビニルスルホン部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ビニルスルホンアミド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換フルオロ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルケトン部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換クロロ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルケトン部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アクリルアミド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ジスルフィド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換チオール部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ホスホネート部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルデヒド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換エノン部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ジアゾメチルケトン部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ジアゾメチルアミド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換シアノシクロプロピルカルボキサミド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換エポキシド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換エポキシケトン部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換エポシアミド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリーラルアルデヒド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリーラルジアルデヒド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ジアルデヒド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換窒素マスタード部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換プロパルギル部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または

【化 3 5 0】



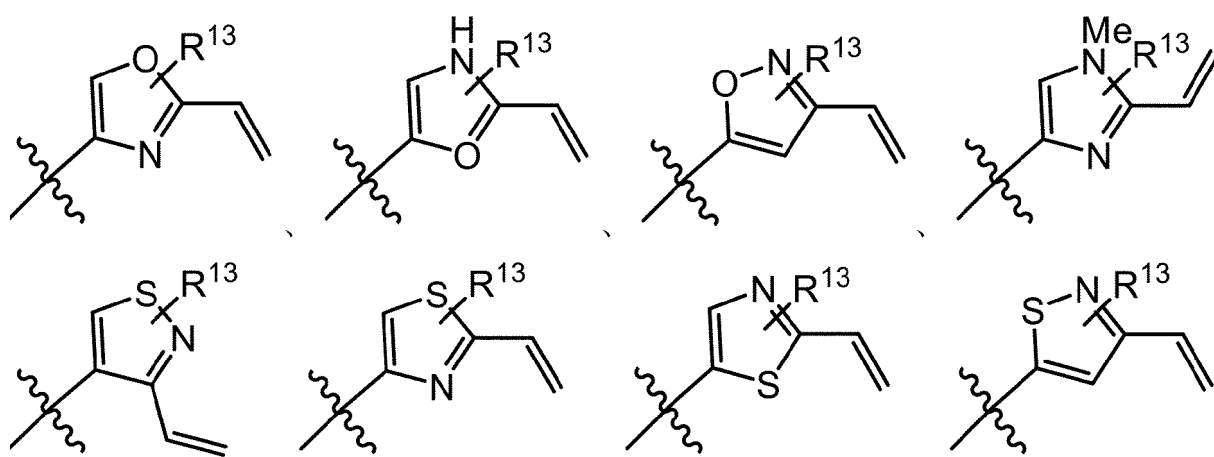


10

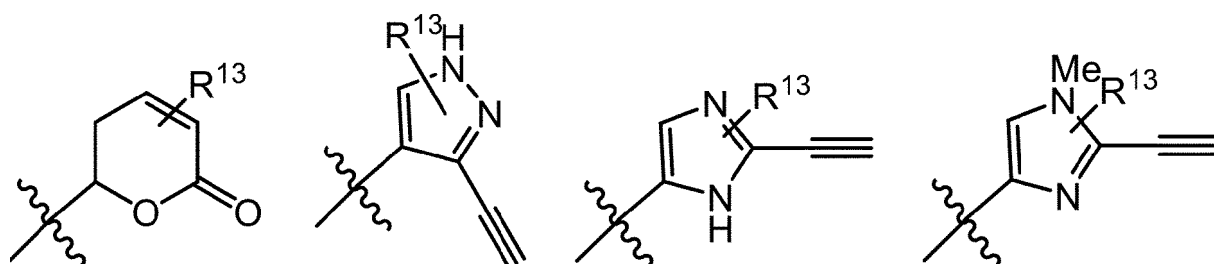
20

30

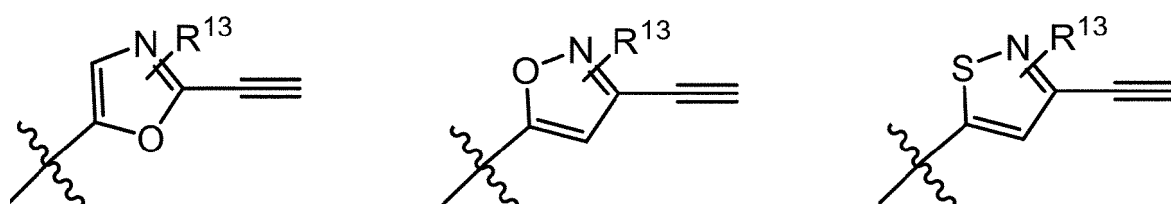
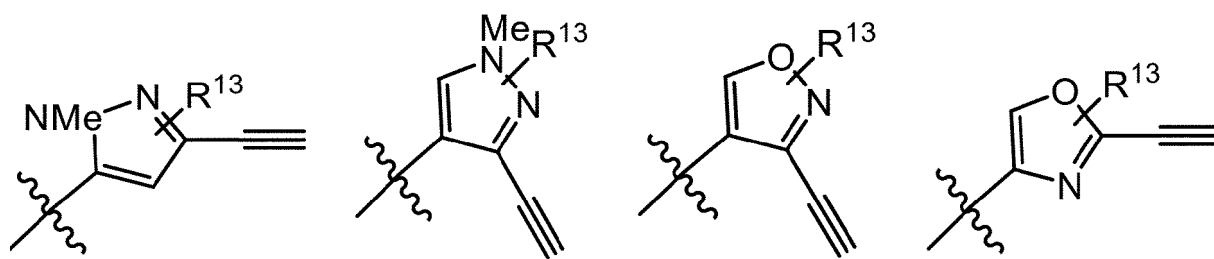
40



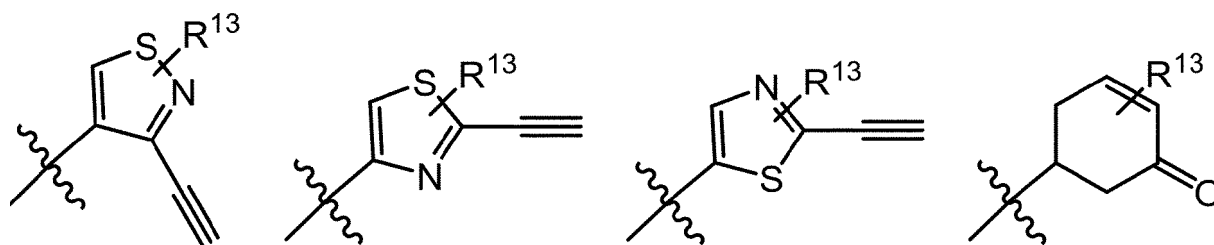
10



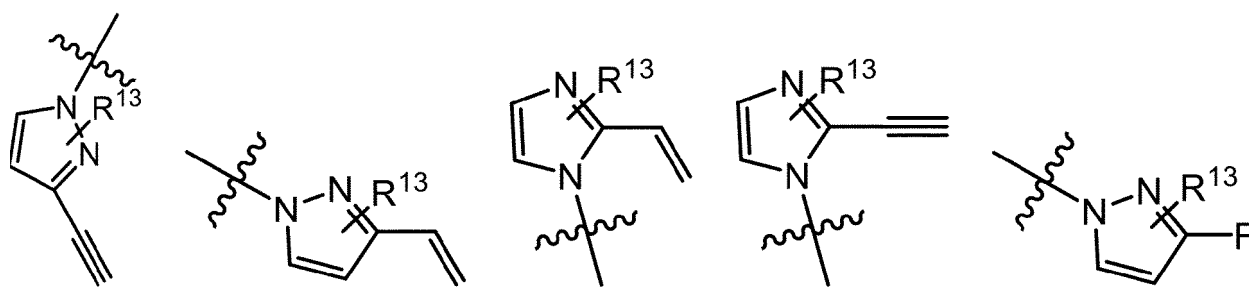
20

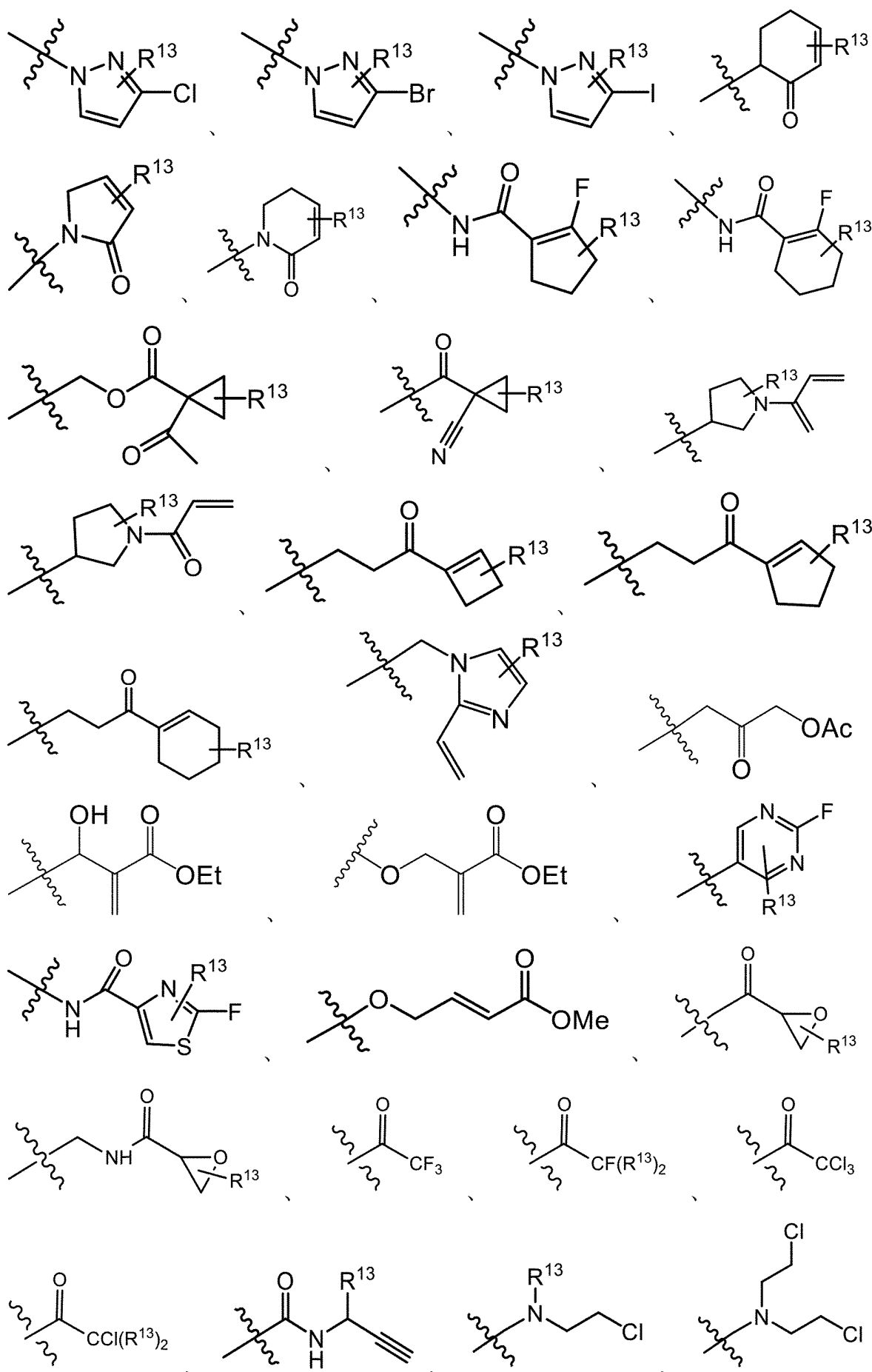


30



40



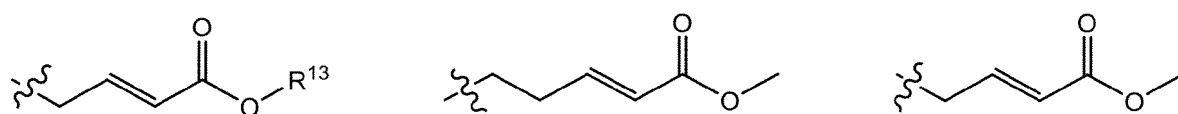
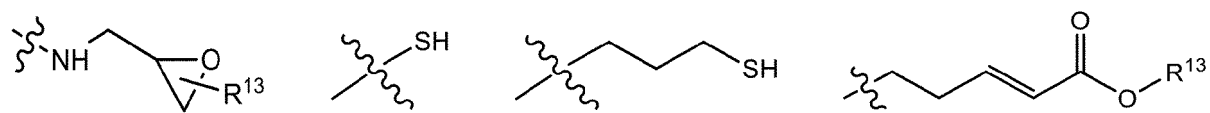
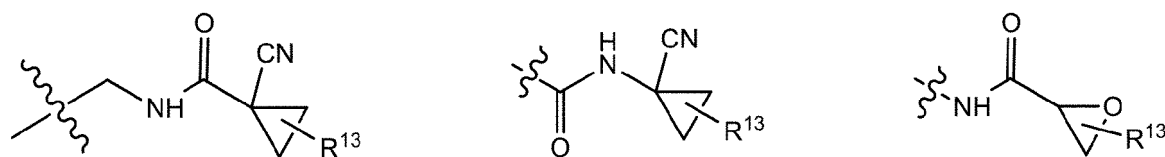
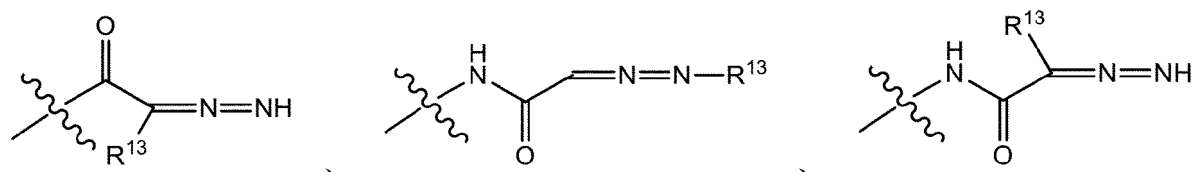
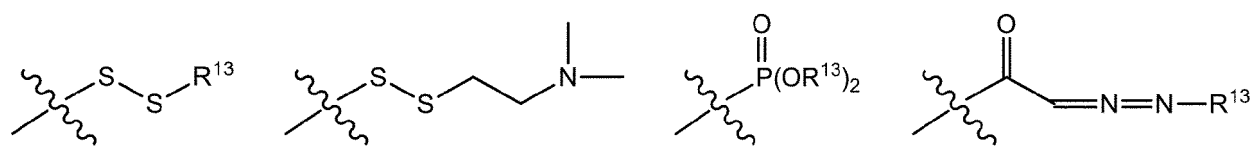
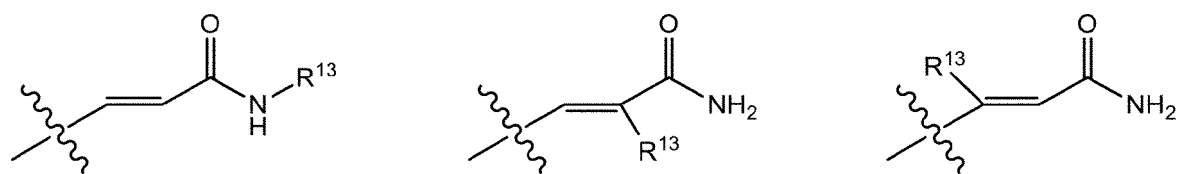
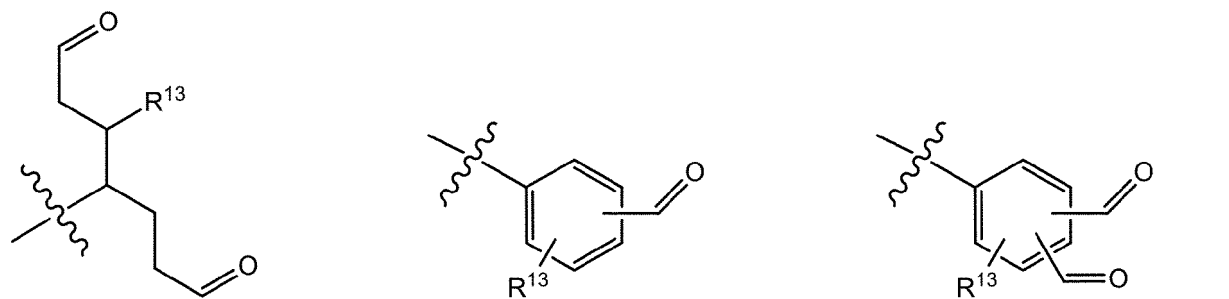
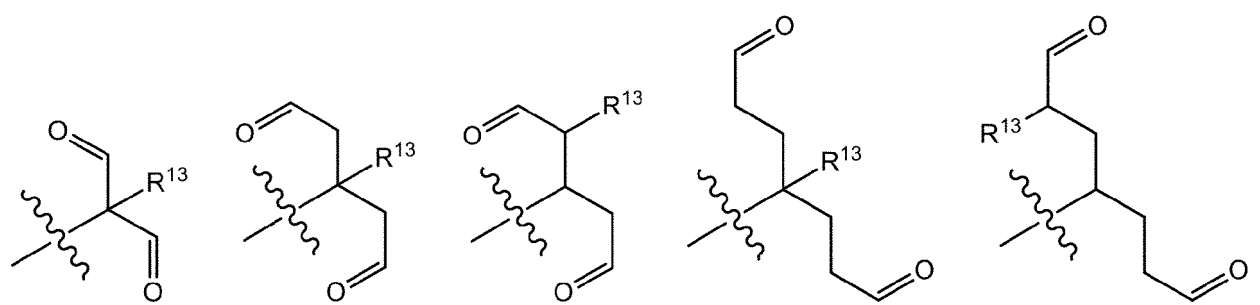


10

20

30

40

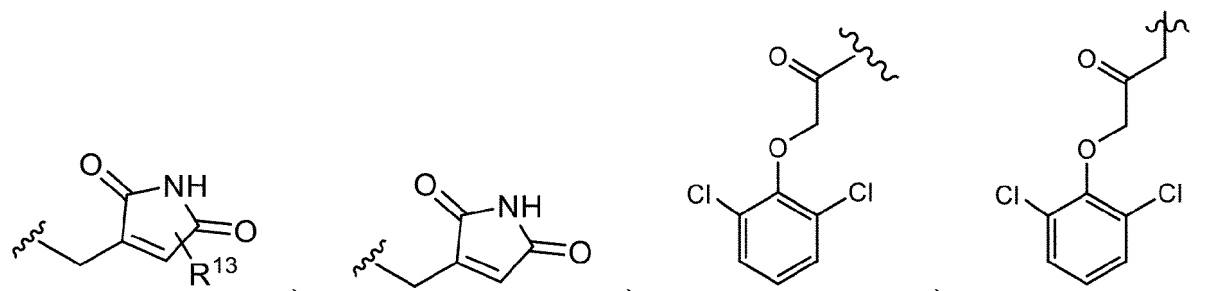
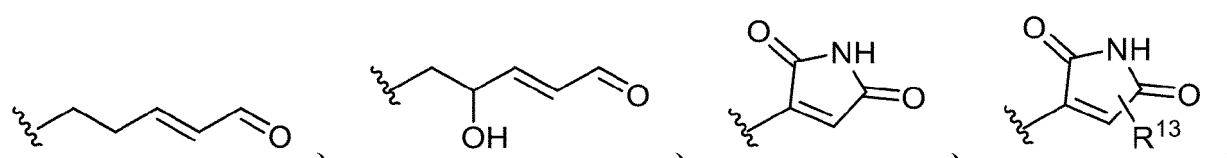
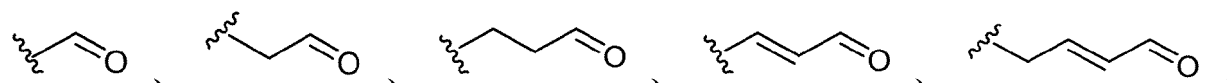
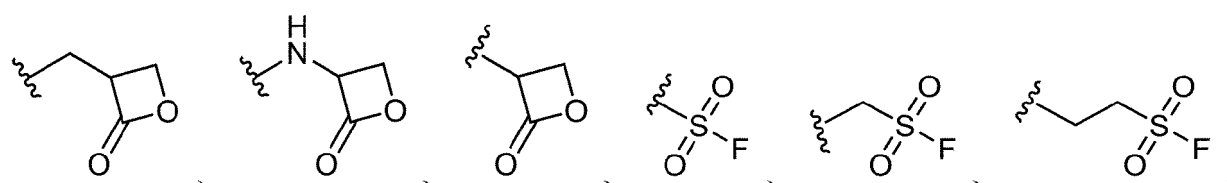
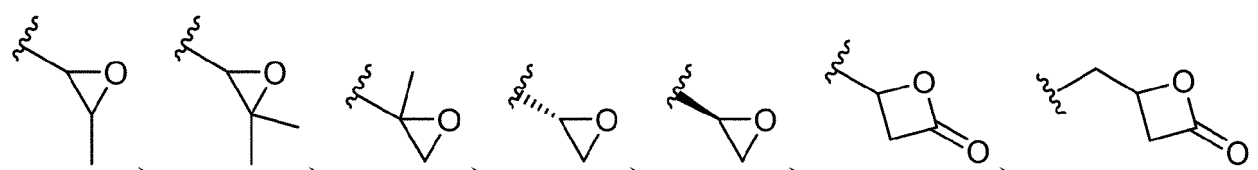
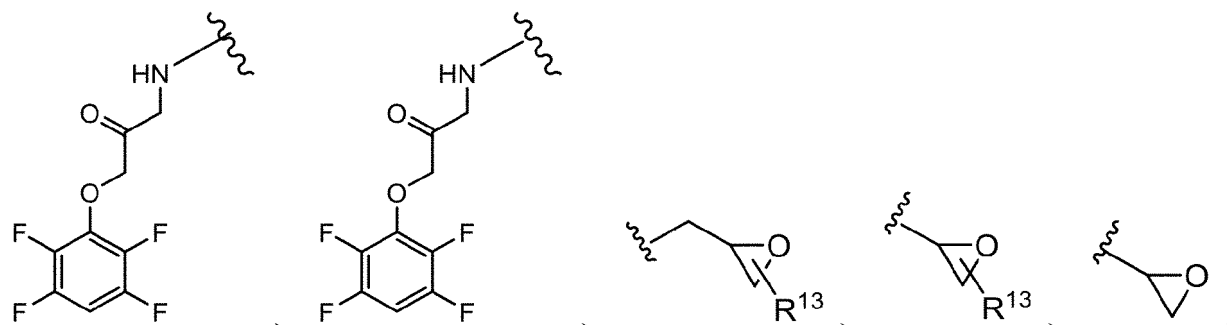
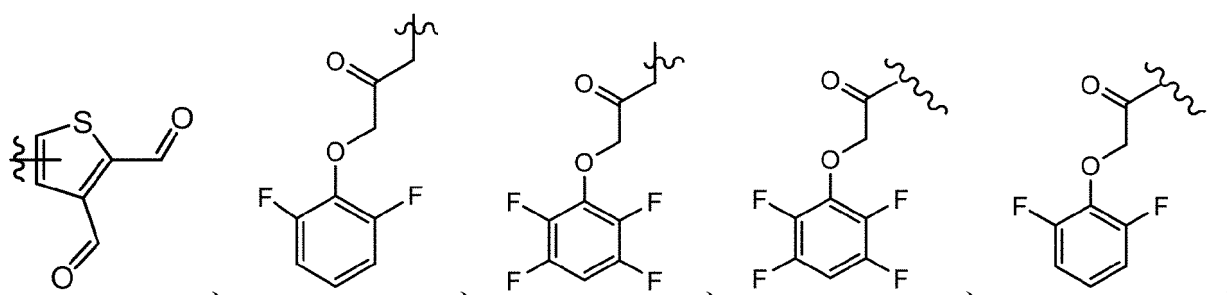


10

20

30

40

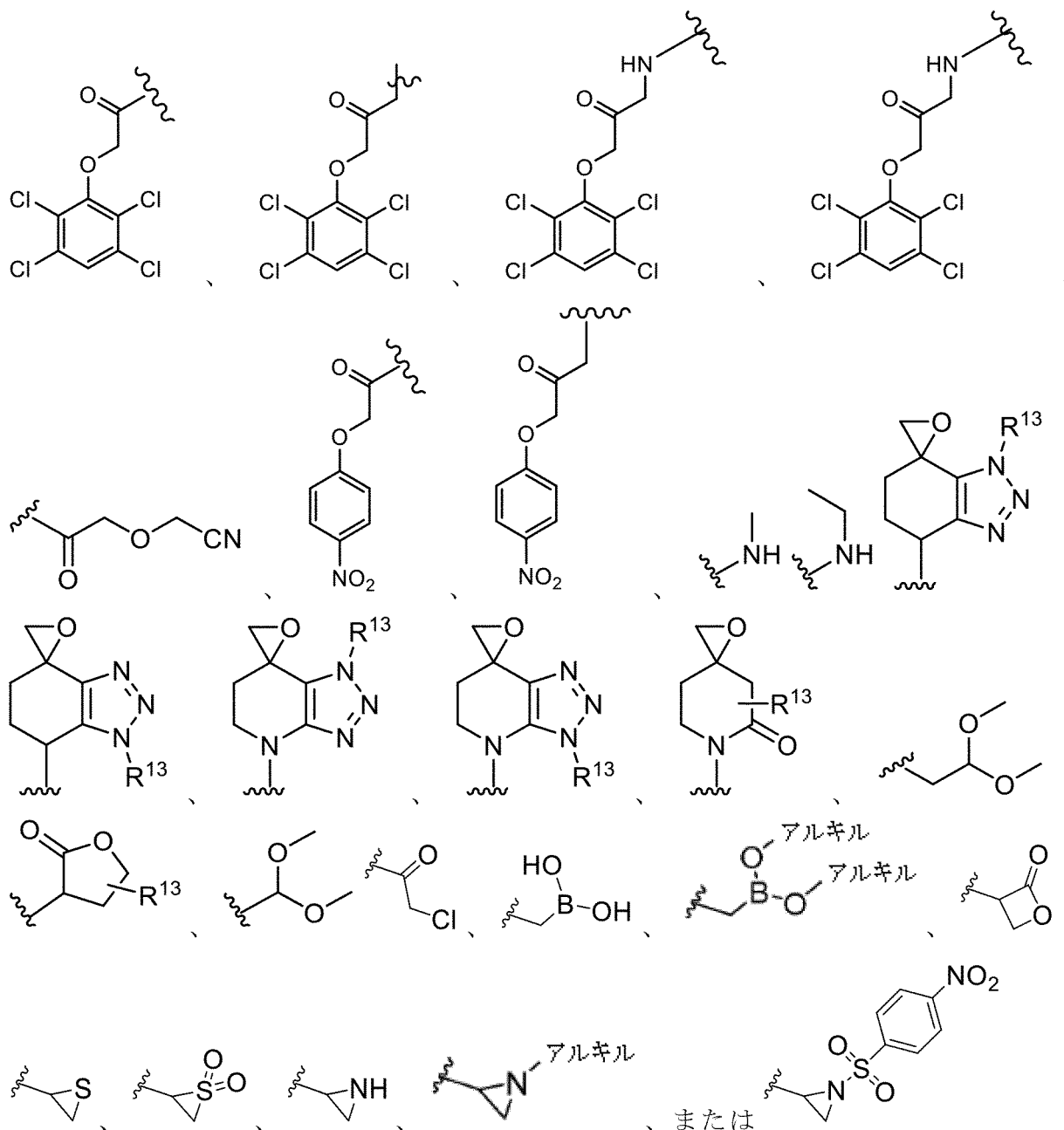


10

20

30

40



10

20

30

が含まれる。

【0361】

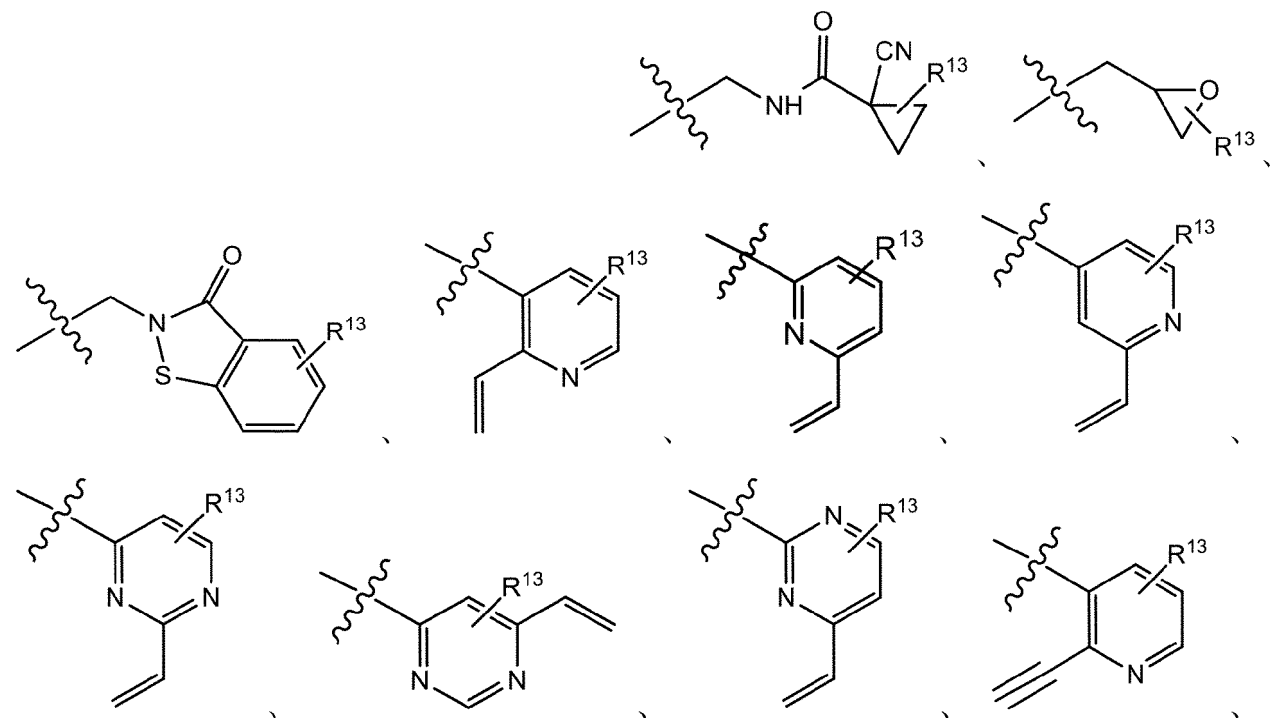
複数の実施形態では、Eは、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ビニルスルホン部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ビニルスルホンアミド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換フルオロ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルケトン部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換クロロ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルケトン部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アクリルアミド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ジスルフィド部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換チオール部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換ホスホネート部分、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルデヒド部分、置換（

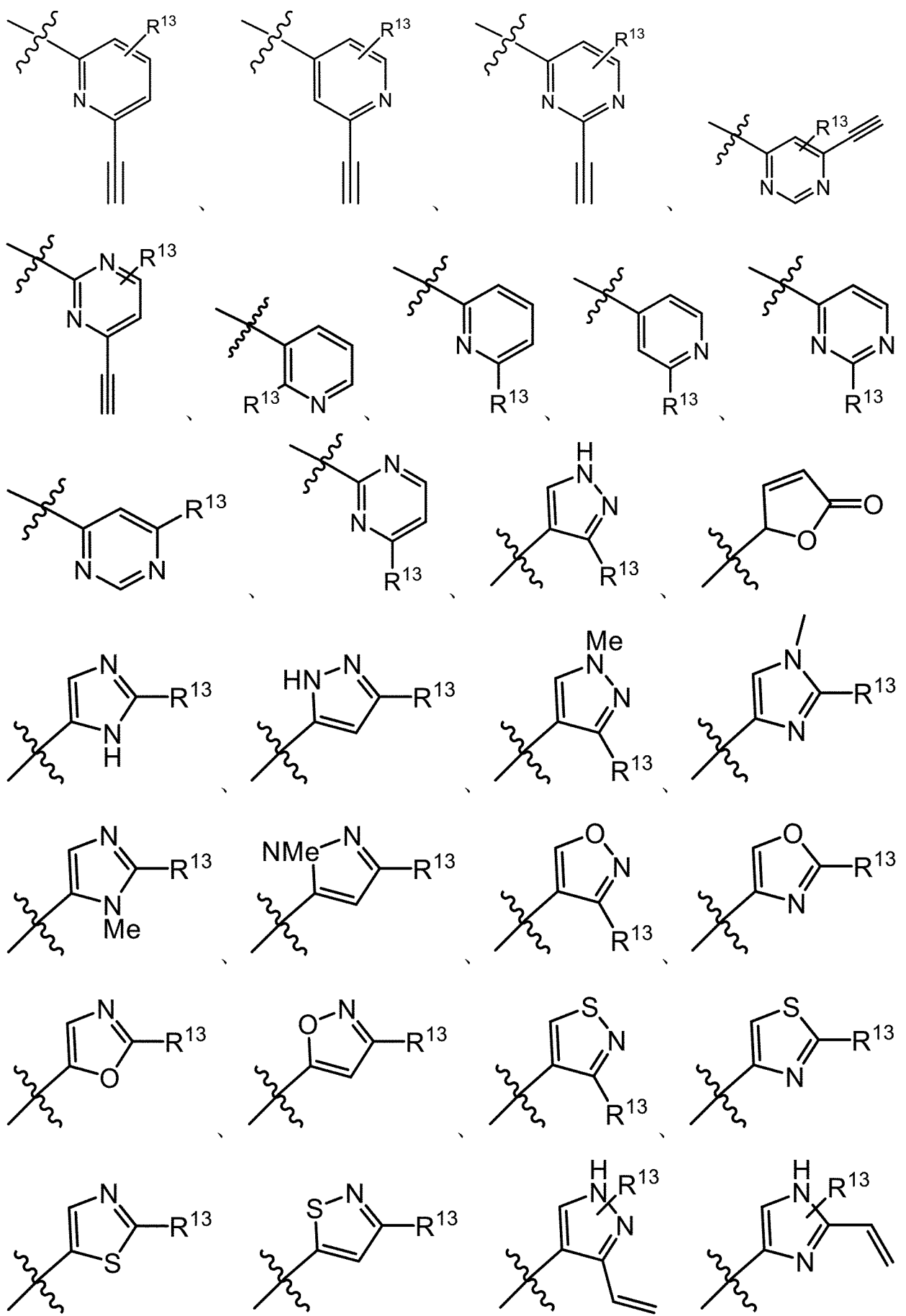
40

50

例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換エノン部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ジアゾメチルケトン部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ジアゾメチルアミド部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換シアノシクロプロピルカルボキサミド部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換エポキシシド部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換エポキシケトン部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換エポキシアミド部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリールアルデヒド部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換アリールジアルデヒド部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換ジアルデヒド部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換窒素マスタード部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換プロパルギル部分、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている)もしくは非置換プロパルギルアミド部分、

【化351】



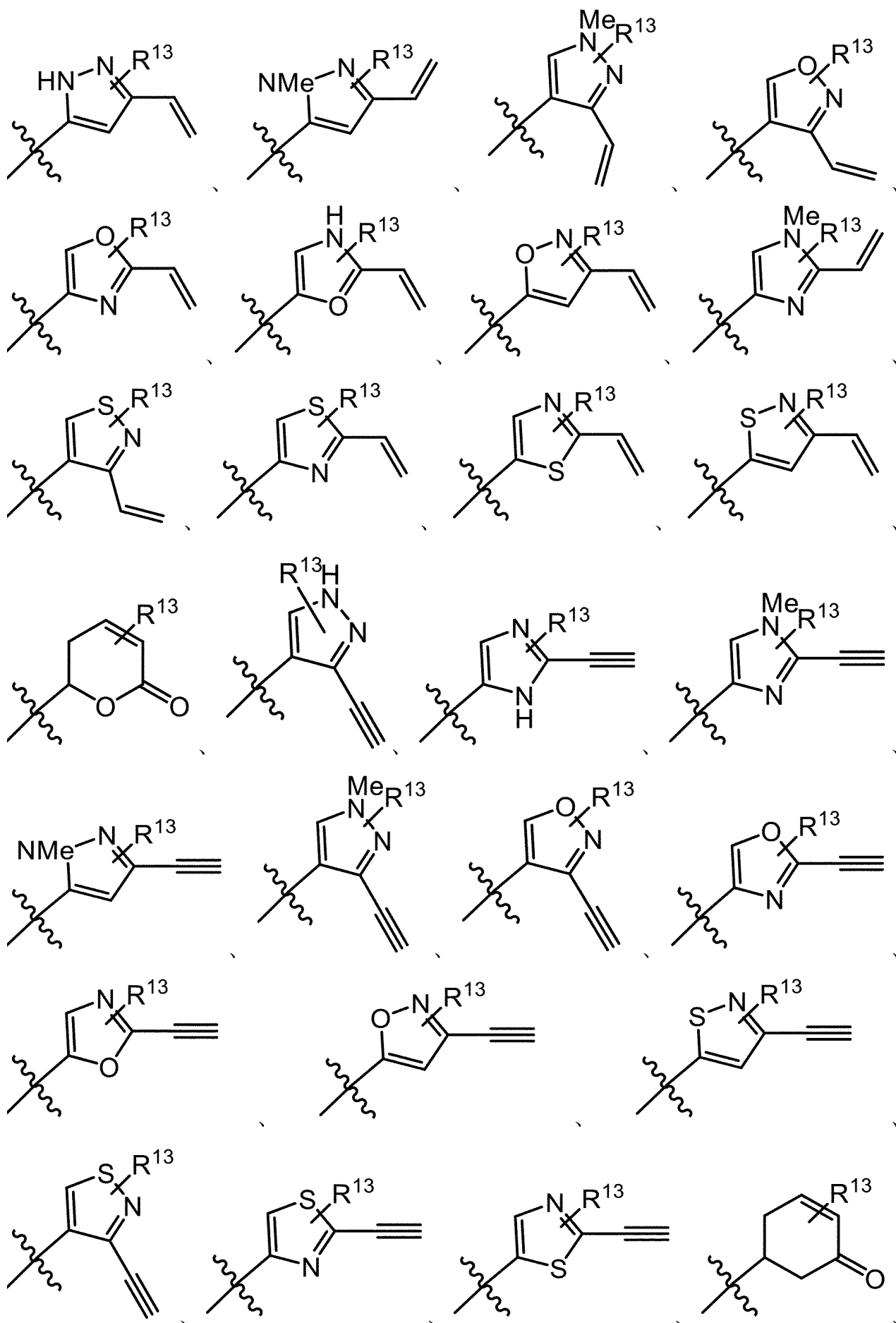


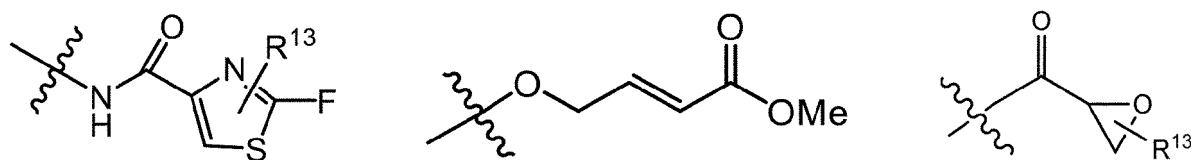
10

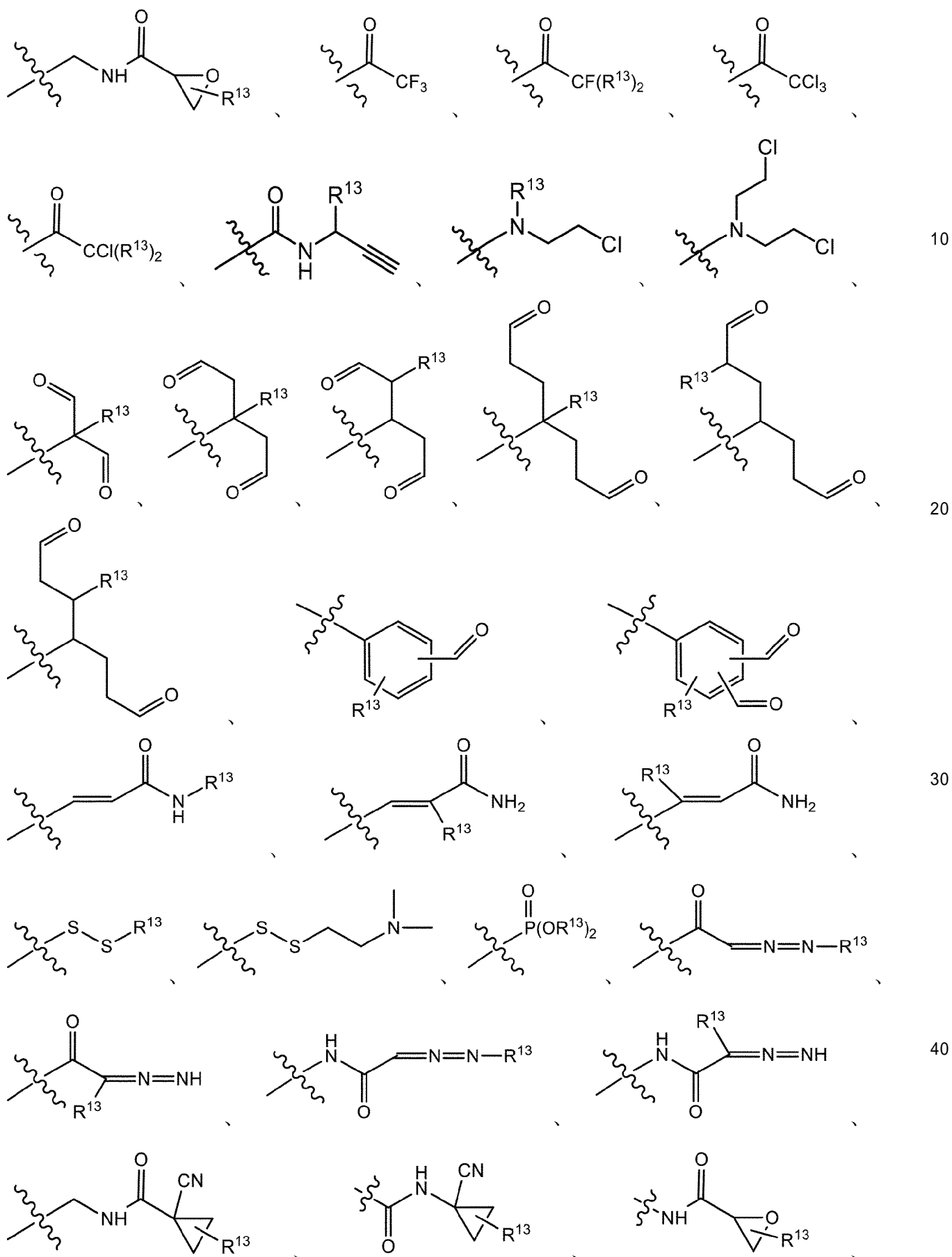
20

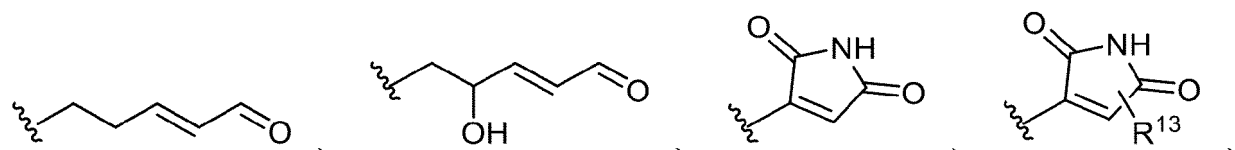
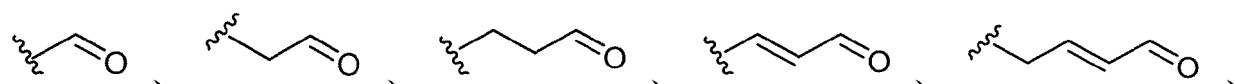
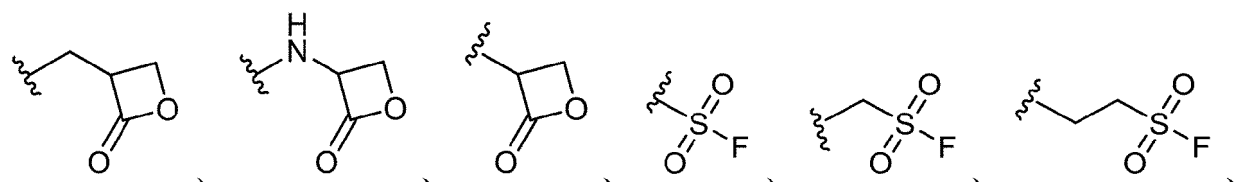
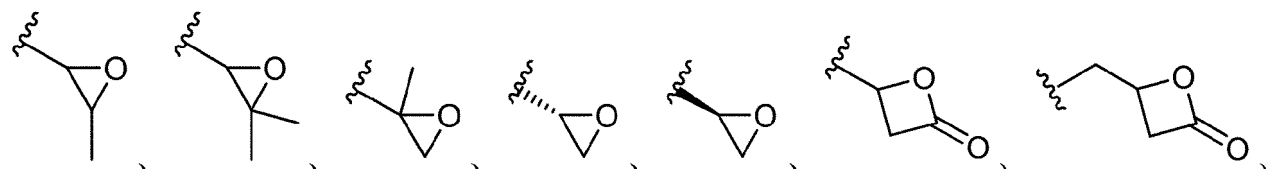
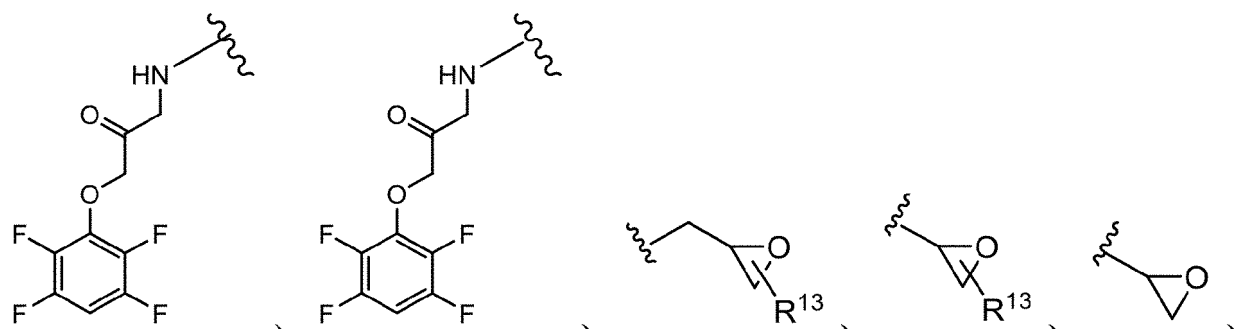
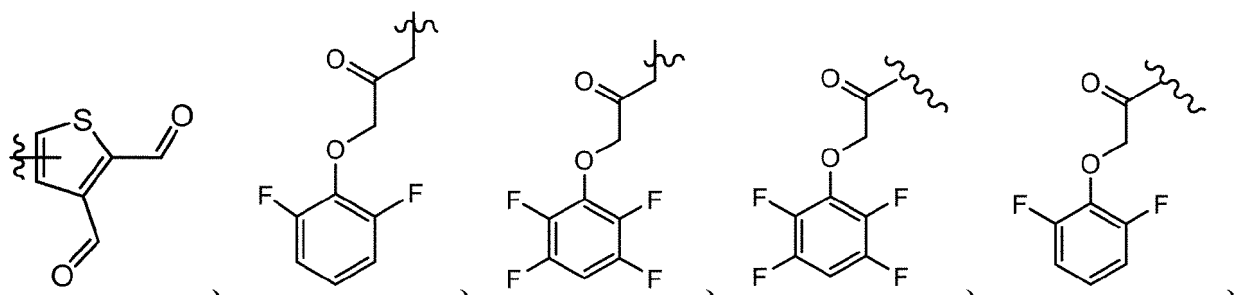
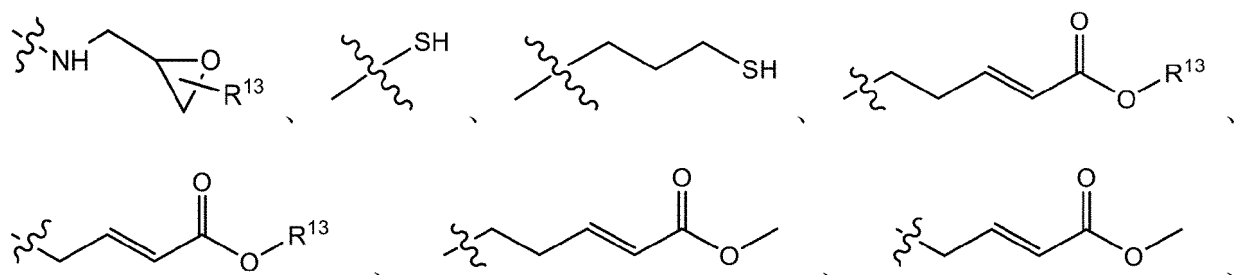
30

40







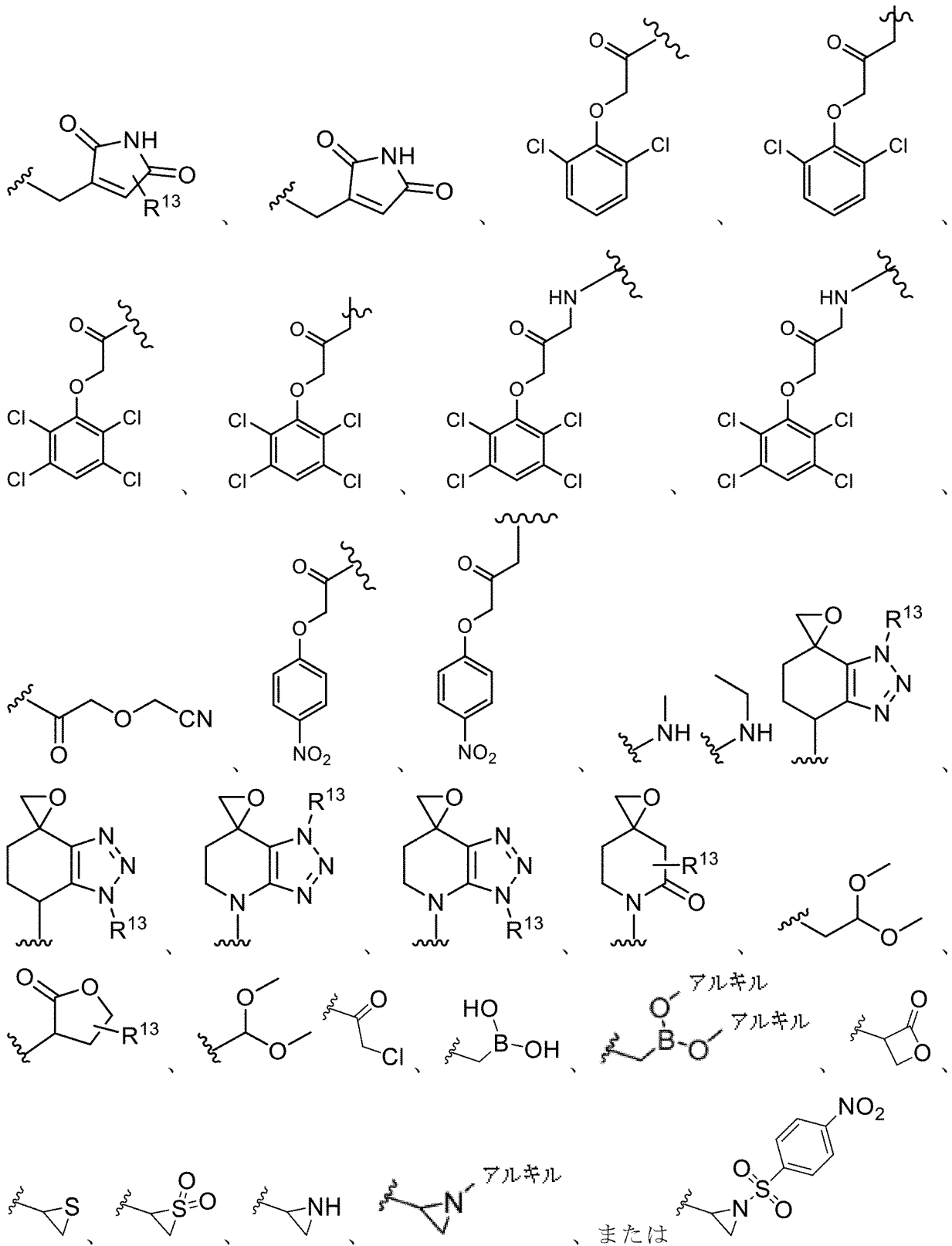


10

20

30

40



である。

【 0 3 6 2 】

複数の実施形態では、Eは、非置換ビニルスルホン部分、非置換ビニルスルホンアミド部分、非置換フルオロ(C₁~C₄)アルキルケトン部分、非置換クロロ(C₁~C₄)アルキルケトン部分、非置換アクリルアミド部分、非置換ジスルフィド部分、非置換チオール部分、非置換ホスホネート部分、非置換アルデヒド部分、非置換エノン部分、非置換ジアゾメチルケトン部分、非置換ジアゾメチルアミド部分、非置換シアノシクロプロピル

カルボキサミド部分、非置換エポキシド部分、非置換エポキシケトン部分、非置換エポキシアミド部分、非置換アリールアルデヒド部分、非置換アリールジアルデヒド部分、非置換ジアルデヒド部分、非置換窒素マスタード部分、非置換プロパルギル部分、または非置換プロパルギルアミド部分である。

【0363】

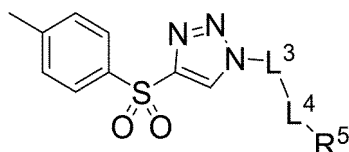
R^{1 3} は独立して、水素、置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基である。複数の実施形態では、R^{1 3} は独立して、水素である。

【0364】

複数の実施形態では、本化合物は、

【化352】

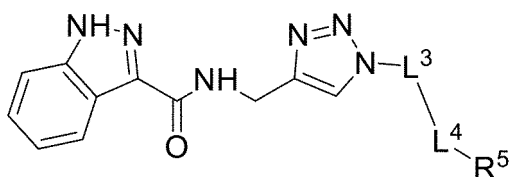
10



であり、式中、L³、L⁴、及びR⁵は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化353】

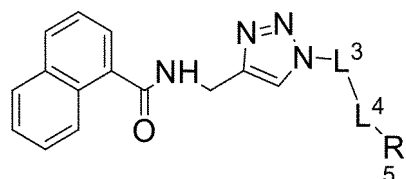
20



であり、式中、L³、L⁴、及びR⁵は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

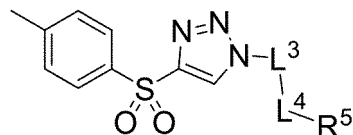
【化354】

30



であり、式中、L³、L⁴、及びR⁵は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

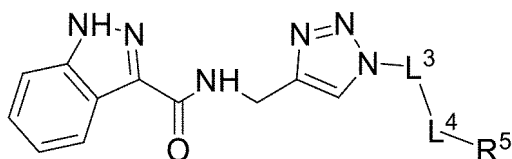
【化355】



であり、式中、L³、L⁴、及びR⁵は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

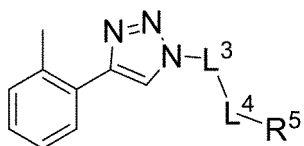
【化356】

40



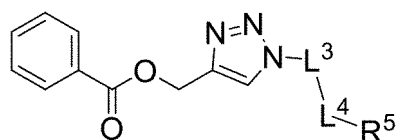
であり、式中、L³、L⁴、及びR⁵は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 5 7】



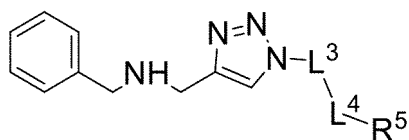
であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 5 8】



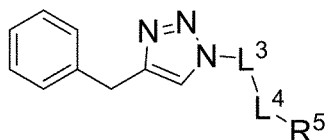
であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 5 9】



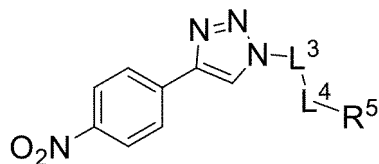
であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 6 0】



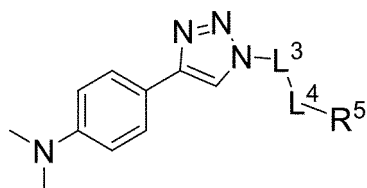
であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 6 1】



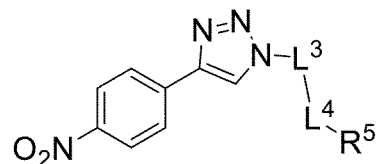
であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 6 2】



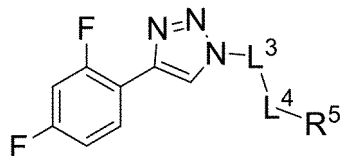
であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 6 3】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

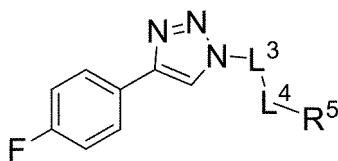
【化 3 6 4】



10

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

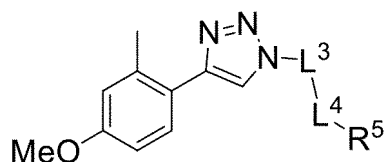
【化 3 6 5】



20

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

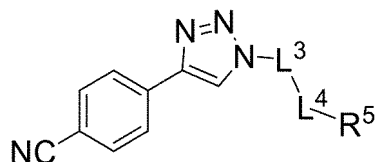
【化 3 6 6】



30

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

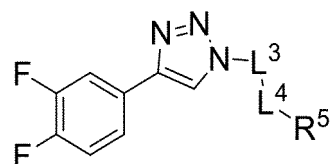
【化 3 6 7】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

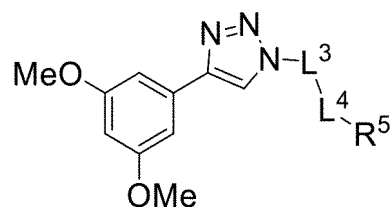
40

【化 3 6 8】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

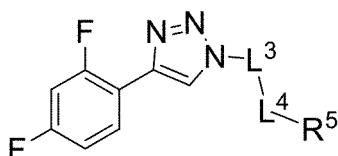
【化 3 6 9】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

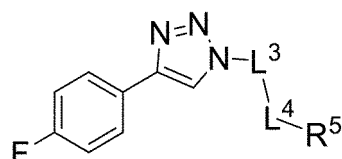
【化 3 7 0】

10



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

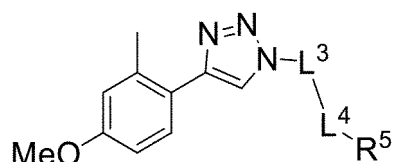
【化 3 7 1】



20

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

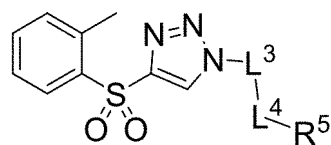
【化 3 7 2】



30

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

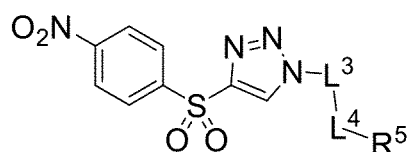
【化 3 7 3】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

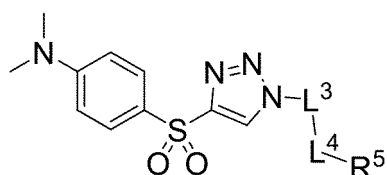
40

【化 3 7 4】



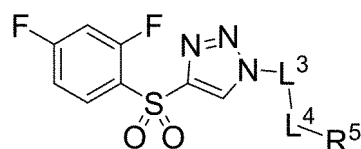
であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 7 5】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

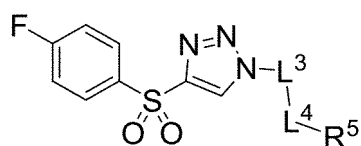
【化 3 7 6】



10

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

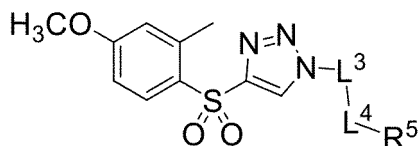
【化 3 7 7】



20

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

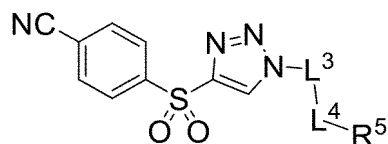
【化 3 7 8】



30

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

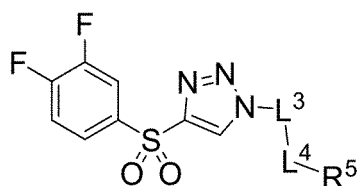
【化 3 7 9】



40

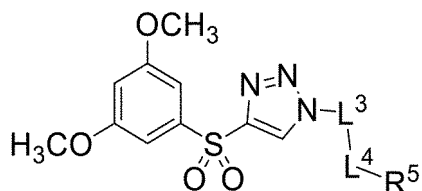
であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 8 0】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

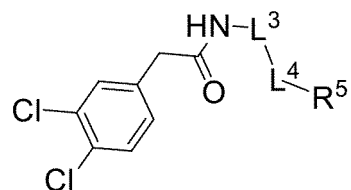
【化 3 8 1】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 8 2】

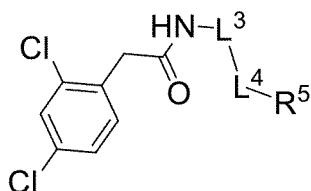
10



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 8 3】

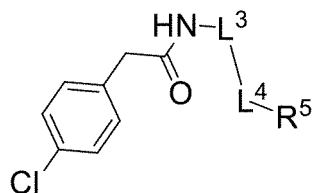
20



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 8 4】

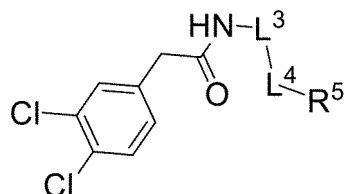
30



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

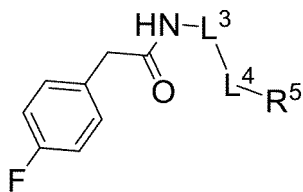
【化 3 8 5】

40



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

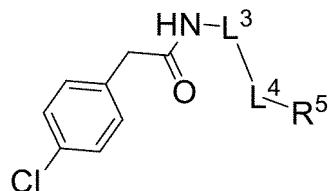
【化 3 8 6】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 8 7】

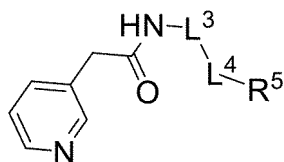
10



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

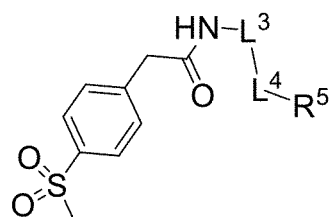
【化 3 8 8】

20



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

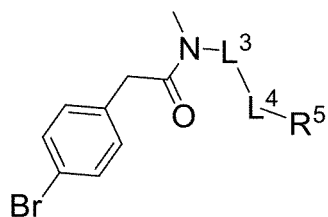
【化 3 8 9】



30

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

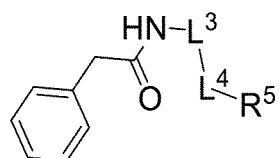
【化 3 9 0】



40

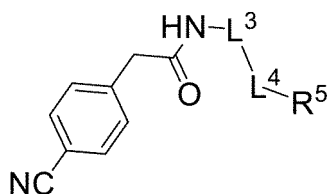
であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 9 1】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

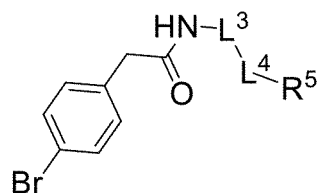
【化 3 9 2】



10

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

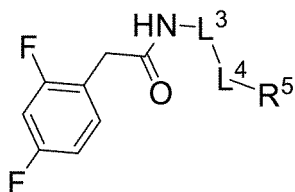
【化 3 9 3】



20

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

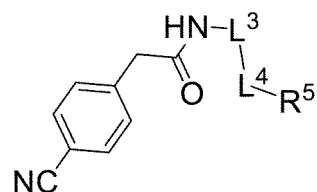
【化 3 9 4】



30

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

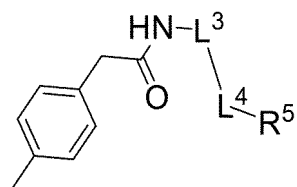
【化 3 9 5】



40

であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

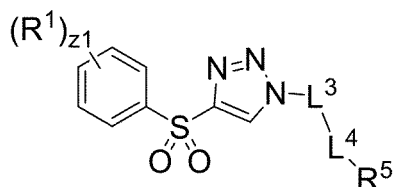
【化 3 9 6】



であり、式中、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 9 7】

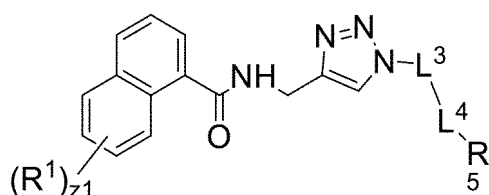
10



であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 9 8】

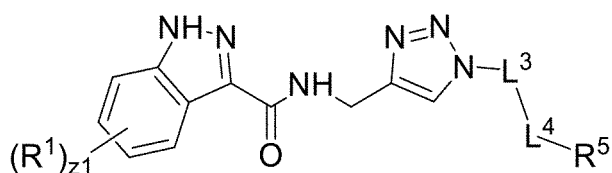
20



であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 3 9 9】

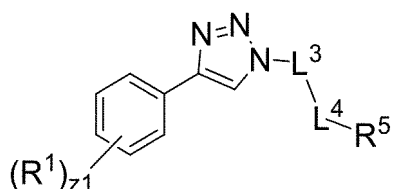
30



であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 0 0】

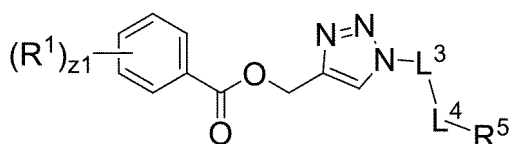
40



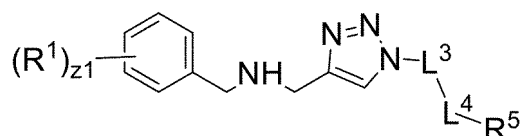
であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 0 1】

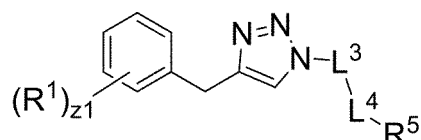
50



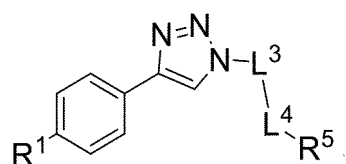
であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。
複数の実施形態では、本化合物は、
【化402】



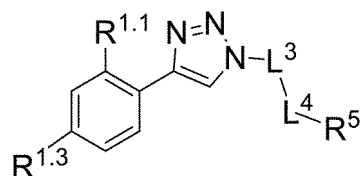
であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。
複数の実施形態では、本化合物は、
【化403】



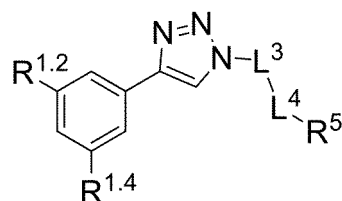
であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。
複数の実施形態では、本化合物は、
【化404】



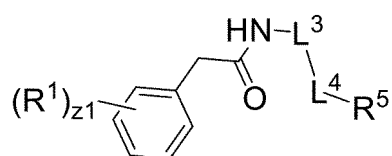
であり、式中、 R^1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、
【化405】



であり、式中、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.4}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、
【化406】

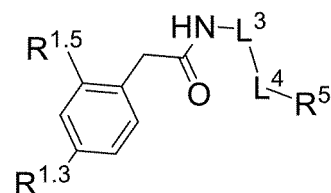


であり、式中、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.4}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、
【化407】



であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。
複数の実施形態では、本化合物は、

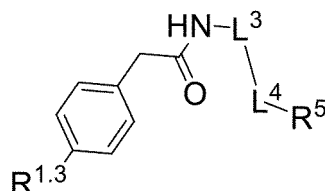
【化 4 0 8】



であり、式中、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.5}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 0 9】

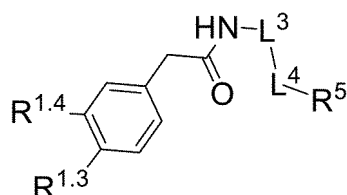
10



であり、式中、 $R^{1.3}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 1 0】

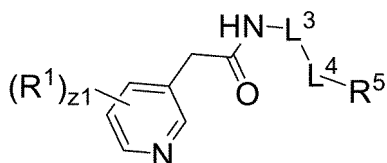
20



であり、式中、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 1 1】

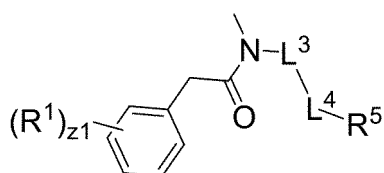
30



であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 1 2】

40



であり、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。

【0 3 6 5】

複数の実施形態では、別途指定されない限り、本明細書に記載される化合物は、全ての立体異性体のラセミ混合物である。複数の実施形態では、別途指定されない限り、本明細書に記載される化合物は、全ての鏡像異性体のラセミ混合物である。複数の実施形態では、別途指定されない限り、本明細書に記載される化合物は、2つの反対の立体異性体のラセミ混合物である。複数の実施形態では、別途指定されない限り、本明細書に記載される

50

化合物は、2つの反対の鏡像異性体のラセミ混合物である。複数の実施形態では、別途指定されない限り、本明細書に記載される化合物は、単一の立体異性体である。複数の実施形態では、別途指定されない限り、本明細書に記載される化合物は、単一の鏡像異性体である。

【0366】

複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、栄養欠乏条件下でのがん細胞の増殖を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、栄養欠乏条件下でのがん細胞の成長を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、栄養欠乏条件下でのがん細胞の成長を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、血清枯渇条件下でのがん細胞の成長を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、血清枯渇条件下でのがん細胞の増殖を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、血清枯渇を模倣した条件下（例えば、患者における局所的細胞環境）でがん細胞の成長を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、血清枯渇を模倣した条件下（例えば、患者における局所的細胞環境）でがん細胞の増殖を阻害する。

10

【0367】

一部の実施形態では、本化合物は、本明細書（例えば、態様、実施形態、請求項、図、表、または実施例）に記載される化合物のうちのいずれか1つである。

【0368】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、 R^1 及び / または他の可変要素の複数の出現例を含んでもよい。かかる実施形態では、各可変要素は任意選択で異なってもよく、より明確となるよう各基を識別するために適宜標示され得る。例えば、各 R^1 が異なる場合、それらは、例えば、それぞれ $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、 $R^{1 \cdot 5}$ と称され得、ここで R^1 の定義は、 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、 $R^{1 \cdot 5}$ によって想定される。

20

【0369】

R^1 及び / または他の可変要素の定義内で用いられる可変要素のうち、複数の出現例で現れかつ異なるものは同様に、より明確となるよう各基を識別するために適宜標示され得る。

30

【0370】

複数の実施形態では、本化合物は、966844である。複数の実施形態では、本化合物は、966854である。複数の実施形態では、本化合物は、917181である。複数の実施形態では、本化合物は、917105である。複数の実施形態では、本化合物は、960005である。複数の実施形態では、本化合物は、917332である。複数の実施形態では、本化合物は、916860である。複数の実施形態では、本化合物は、916929である。複数の実施形態では、本化合物は、917680である。複数の実施形態では、本化合物は、917876である。複数の実施形態では、本化合物は、957805である。複数の実施形態では、本化合物は、966844である。複数の実施形態では、本化合物は、966849である。複数の実施形態では、本化合物は、966794である。複数の実施形態では、本化合物は、966854である。複数の実施形態では、本化合物は、957833である。複数の実施形態では、本化合物は、916860である。複数の実施形態では、本化合物は、917105である。複数の実施形態では、本化合物は、917181である。複数の実施形態では、本化合物は、966976である。複数の実施形態では、本化合物は、917162である。複数の実施形態では、本化合物は、916929である。複数の実施形態では、本化合物は、957805である。複数の実施形態では、本化合物は、916960である。複数の実施形態では、本化合物は、996844である。複数の実施形態では、本化合物は、996849である。複数の実施形態では、本化合物は、996854である。複数の実施形態では、本化合物は、717105である。複数の実施形態では、本化合物は、916929である。複数の実施

40

50

10

20

30

40

50

数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 7 1 0 5である。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 6 9 2 9である。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 9 6 7 9 4である。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 7 1 8 1である。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 6 6 8 5 4である。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 6 6 9 7 6である。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 5 7 8 0 5である。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 5 7 8 3 3である。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 6 9 6 0である。

【0372】

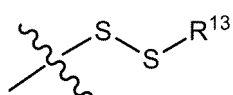
複数の実施形態では、本化合物は、実施例、図、表、またはスキームに記載される化合物ではない。複数の実施形態では、本化合物は、W O 2 0 1 6 / 1 7 9 5 5 8（参照によりあらゆる目的で援用される）に記載される化合物ではない。

10

【0373】

複数の実施形態では、 R^5 は、

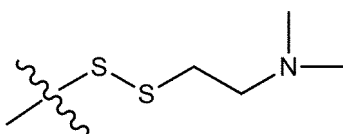
【化413】



ではない。複数の実施形態では、 R^5 は、ジスルフィド架橋部分を含まない。複数の実施形態では、 R^5 は、

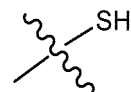
【化414】

20



ではない。複数の実施形態では、 R^5 は、

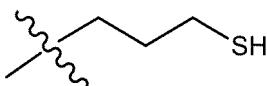
【化415】



ではない。複数の実施形態では、 R^5 は、

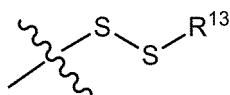
【化416】

30



ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-R^5$ は、

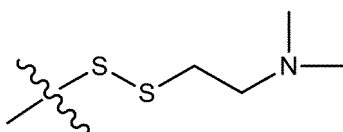
【化417】



ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-R^5$ は、

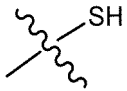
【化418】

40



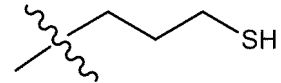
ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-R^5$ は、

【化 4 1 9】



ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-R^5$ は、

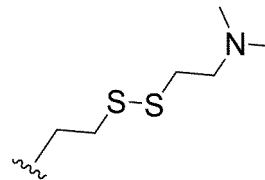
【化 4 2 0】



10

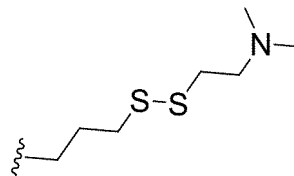
ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-R^5$ は、

【化 4 2 1】



ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-R^5$ は、

【化 4 2 2】



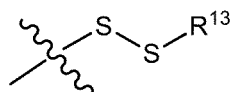
20

ではない。

【0 3 7 4】

複数の実施形態では、E は、

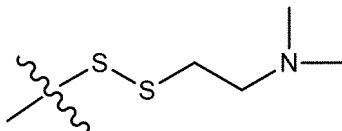
【化 4 2 3】



30

ではない。複数の実施形態では、E は、ジスルフィド架橋部分を含まない。複数の実施形態では、E は、

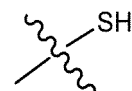
【化 4 2 4】



ではない。複数の実施形態では、E は、

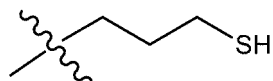
40

【化 4 2 5】



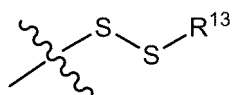
ではない。複数の実施形態では、E は、

【化 4 2 6】

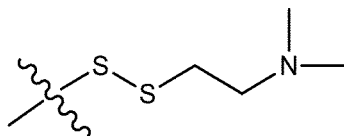


50

ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-E$ は、
【化 4 2 7】

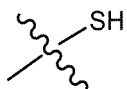


ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-E$ は、
【化 4 2 8】

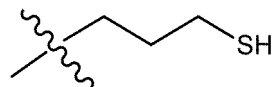


10

ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-E$ は、
【化 4 2 9】

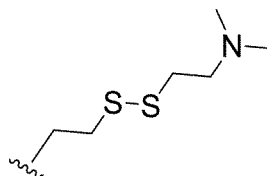


ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-E$ は、
【化 4 3 0】



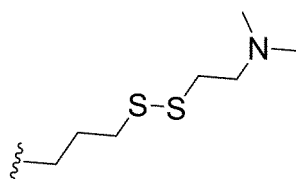
20

ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-E$ は、
【化 4 3 1】



ではない。複数の実施形態では、 $-L^3-L^4-E$ は、
【化 4 3 2】

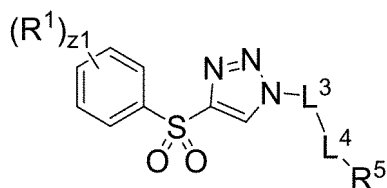
30



ではない。
【0 3 7 5】

複数の実施形態では、本化合物は、

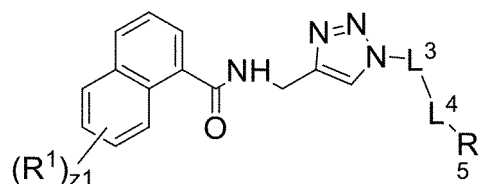
【化 4 3 3】



40

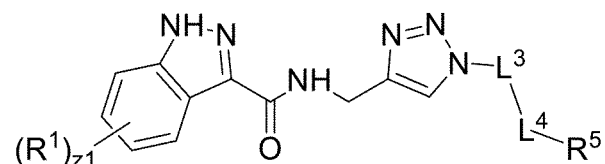
ではなく、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 3 4】



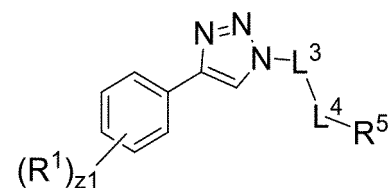
ではなく、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 3 5】



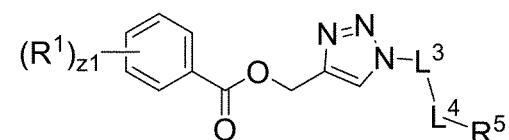
ではなく、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 3 6】



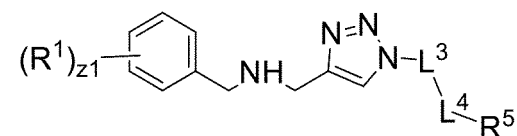
ではなく、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 3 7】



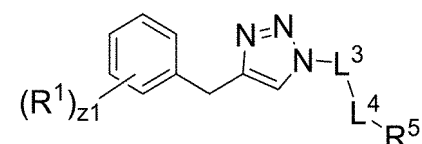
ではなく、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 3 8】



ではなく、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 3 9】



ではなく、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

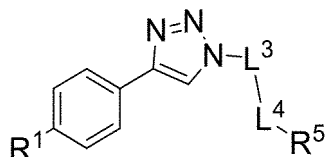
10

20

30

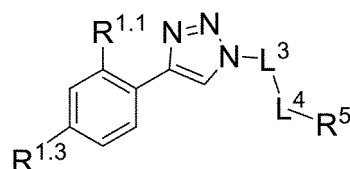
40

【化 4 4 0】



ではなく、式中、 R^1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

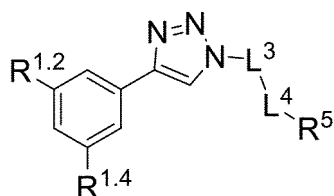
【化 4 4 1】



10

ではなく、式中、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

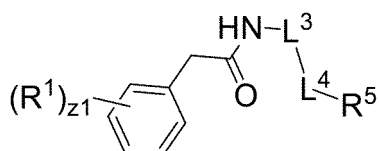
【化 4 4 2】



20

ではなく、式中、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

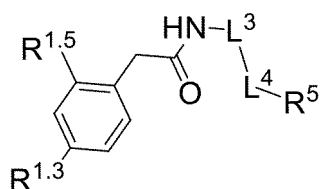
【化 4 4 3】



30

ではなく、式中、 R^1 、 z^1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

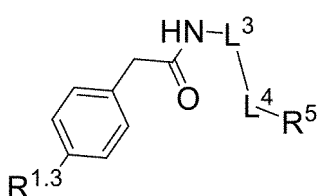
【化 4 4 4】



40

ではなく、式中、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 5}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

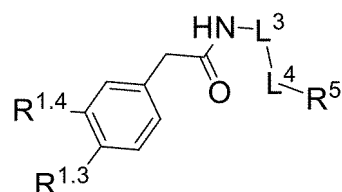
【化 4 4 5】



ではなく、式中、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである

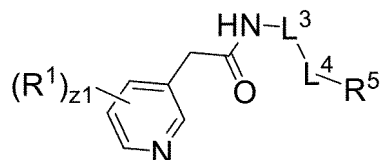
50

。複数の実施形態では、本化合物は、
【化 4 4 6】



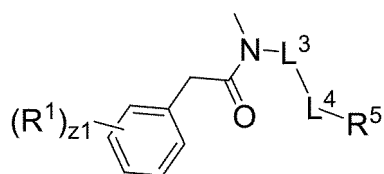
ではなく、式中、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、
【化 4 4 7】

10



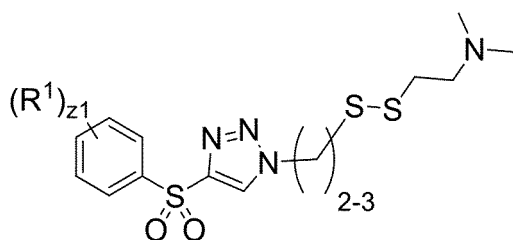
ではなく、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、
【化 4 4 8】

20



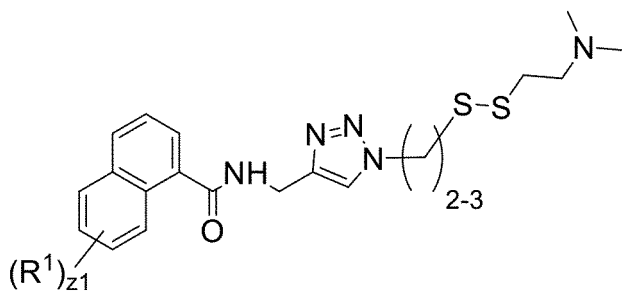
ではなく、式中、 R^1 、 z_1 、 L^3 、 L^4 、及び R^5 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、
【化 4 4 9】

30



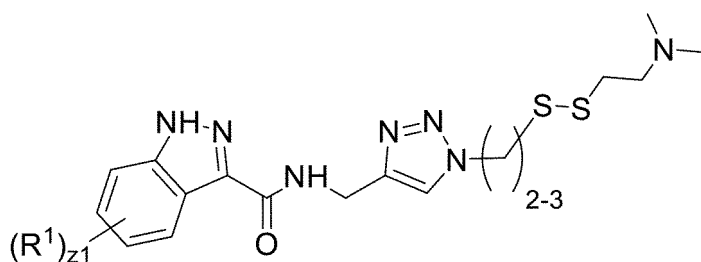
ではなく、式中、 R^1 及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、
【化 4 5 0】

40



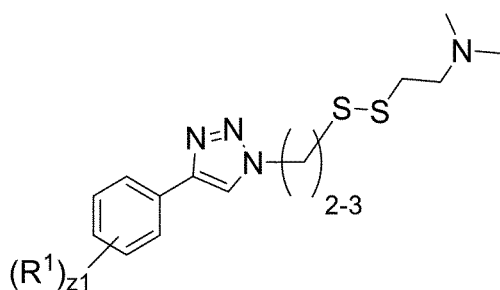
ではなく、式中、 R^1 及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 5 1】



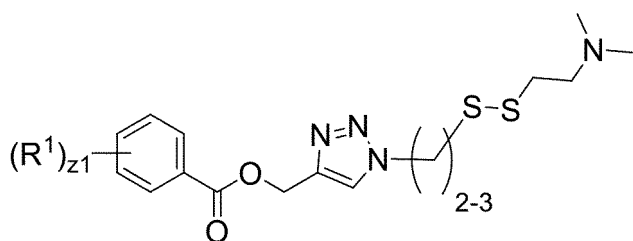
ではなく、式中、 R^1 及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 5 2】



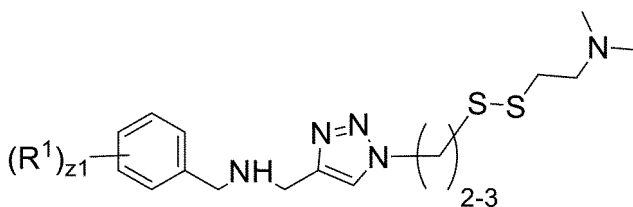
ではなく、式中、 R^1 及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 5 3】



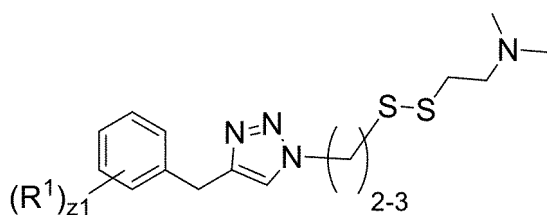
ではなく、式中、 R^1 及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 5 4】



ではなく、式中、 R^1 及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 5 5】



ではなく、式中、 R^1 及び z_1 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

10

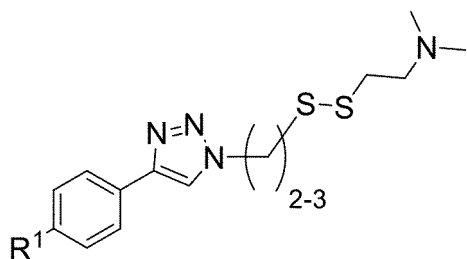
20

30

40

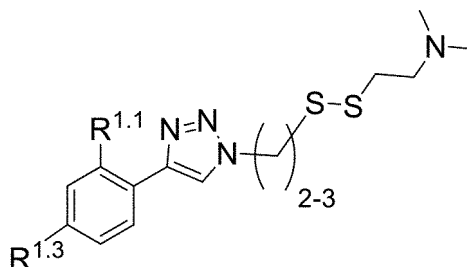
50

【化 4 5 6】



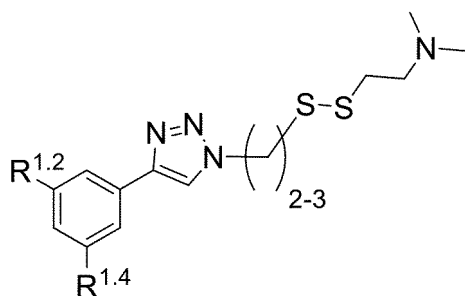
ではなく、式中、 R^1 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 5 7】



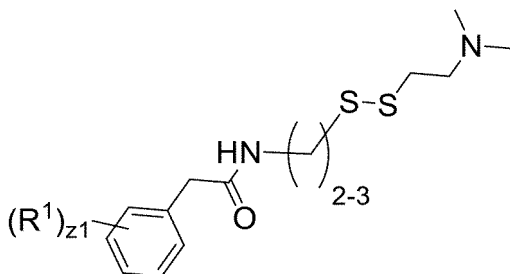
ではなく、式中、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 5 8】



ではなく、式中、 $R^{1 \cdot 2}$ 及び $R^{1 \cdot 4}$ は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 5 9】



ではなく、式中、 R^1 及び z^1 は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

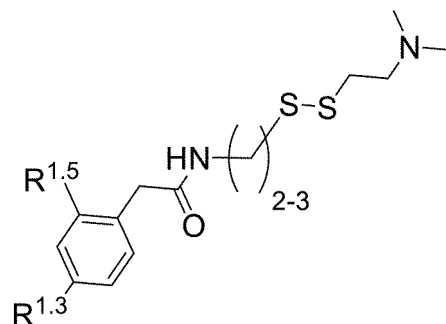
10

20

30

40

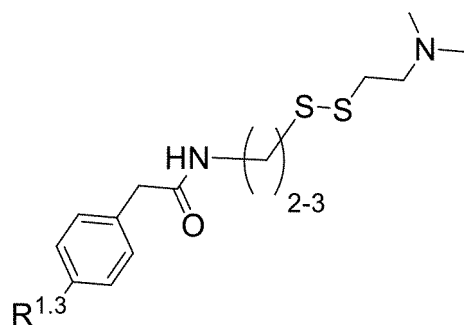
【化 4 6 0】



10

ではなく、式中、 $R^{1 \cdot 3}$ 及び $R^{1 \cdot 5}$ は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

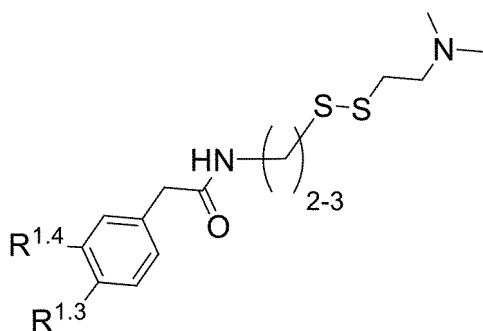
【化 4 6 1】



20

ではなく、式中、 $R^{1 \cdot 3}$ は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

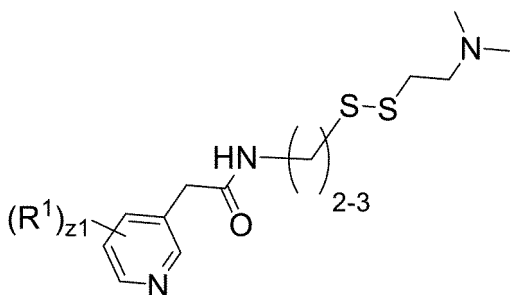
【化 4 6 2】



30

ではなく、式中、 $R^{1 \cdot 3}$ 及び $R^{1 \cdot 4}$ は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

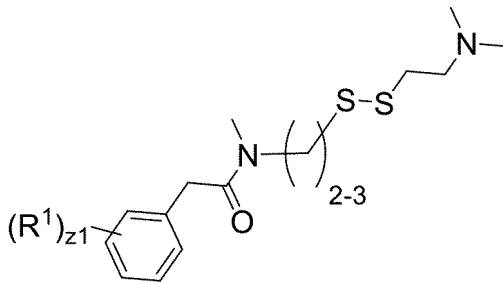
【化 4 6 3】



40

ではなく、式中、 R^1 及び $z1$ は、本明細書に記載される通りである。複数の実施形態では、本化合物は、

【化 4 6 4】



ではなく、式中、 R^1 及び $z1$ は、本明細書に記載される通りである。

10

【0376】

複数の実施形態では、本化合物は、966844ではない。複数の実施形態では、本化合物は、966854ではない。複数の実施形態では、本化合物は、917181ではない。複数の実施形態では、本化合物は、917105ではない。複数の実施形態では、本化合物は、960005ではない。複数の実施形態では、本化合物は、917332ではない。複数の実施形態では、本化合物は、916860ではない。複数の実施形態では、本化合物は、916929ではない。複数の実施形態では、本化合物は、917680ではない。複数の実施形態では、本化合物は、917876ではない。複数の実施形態では、本化合物は、957805ではない。複数の実施形態では、本化合物は、966844
20 ではない。複数の実施形態では、本化合物は、966849ではない。複数の実施形態では、本化合物は、966794ではない。複数の実施形態では、本化合物は、966854ではない。複数の実施形態では、本化合物は、957833ではない。複数の実施形態では、本化合物は、916860ではない。複数の実施形態では、本化合物は、917105ではない。複数の実施形態では、本化合物は、917181ではない。複数の実施形態では、本化合物は、966976ではない。複数の実施形態では、本化合物は、917162ではない。複数の実施形態では、本化合物は、916929ではない。複数の実施形態では、本化合物は、957805ではない。複数の実施形態では、本化合物は、916960ではない。複数の実施形態では、本化合物は、996844ではない。複数の実施形態では、本化合物は、996849ではない。複数の実施形態では、本化合物は、996854
30 ではない。複数の実施形態では、本化合物は、717105ではない。複数の実施形態では、本化合物は、916929ではない。複数の実施形態では、本化合物は、966844ではない。複数の実施形態では、本化合物は、966854ではない。複数の実施形態では、本化合物は、966849ではない。複数の実施形態では、本化合物は、917105ではない。複数の実施形態では、本化合物は、916929ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0006ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0007
40 ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0008ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0004ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0005ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0001ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0013ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-00014
50 ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0015ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0024ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0026ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0016
60 ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0010ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0012ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0030ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0036
70 ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0037ではない。複数の実施形態では、本化合物は、FNL-0038ではない。

【0377】

50

[illegible]

50

10

10

20

30

40

50

【 0 3 7 9 】

50

ドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 6 8 6 0 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 7 1 6 2 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 6 6 8 4 9 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 7 1 0 5 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 6 9 2 9 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 9 6 7 9 4 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 7 1 8 1 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 6 6 8 5 4 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 6 6 9 7 6 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 5 7 8 0 5 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 5 7 8 3 3 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。複数の実施形態では、本化合物は、S M D C 9 1 6 9 6 0 またはその類似体もしくはプロドラッグではない。

10

【0380】

I I I . 薬学的組成物

ある態様では、本明細書に記載される化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物が提供される。

20

【0381】

複数の実施形態では、本薬学的組成物は、有効量の本化合物を含む。複数の実施形態では、本薬学的組成物は、治療上有効量の本化合物を含む。複数の実施形態では、本薬学的組成物は、第2の薬剤（例えば、抗がん剤）を含む。本薬学的組成物の複数の実施形態では、本薬学的組成物は、第2の薬剤を治療上有効量で含む。複数の実施形態では、抗がん剤は、E G F R 阻害剤（例えば、ゲフィチニブ（I r e s s a（商標））、エルロチニブ（T a r c e v a（商標））、セツキシマブ（E r b i t u x（商標））、ラパチニブ（T y k e r b（商標））、パニツムマブ（V e c t i b i x（商標））、バンデタニブ（C a p r e l s a（商標））、アフアチニブ／B I B W 2 9 9 2、C I - 1 0 3 3 / カネルチニブ、ネラチニブ／H K I - 2 7 2、C P - 7 2 4 7 1 4、T A K - 2 8 5、A S T - 1 3 0 6、A R R Y 3 3 4 5 4 3、A R R Y - 3 8 0、A G - 1 4 7 8、ダコミチニブ／P F 2 9 9 8 0 4、O S I - 4 2 0 / デスメチルエルロチニブ、A Z D 8 9 3 1、A E E 7 8 8、ペリチニブ／E K B - 5 6 9、C U D C - 1 0 1、W Z 8 0 4 0、W Z 4 0 0 2、W Z 3 1 4 6、A G - 4 9 0、X L 6 4 7、P D 1 5 3 0 3 5、またはB M S - 5 9 9 6 2 6）である。複数の実施形態では、抗がん剤は、エルロチニブである。複数の実施形態では、抗がん剤は、ゲフィチニブである。複数の実施形態では、抗がん剤は、ラパチニブである。複数の実施形態では、抗がん剤は、パニツムマブである。

30

【0382】

本薬学的組成物は、本明細書に開示されるモジュレーターの光学異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩を含んでもよい。本薬学的組成物中に含まれる化合物は、担体部分に共有結合で結合していてもよい。代替として、本薬学的組成物中に含まれる化合物は、担体部分に共有結合ではつながない。

40

【0383】

I V . がんの治療方法

別の態様では、がんの治療を必要とする対象（患者）におけるがんの治療方法が提供される。本方法は、治療上有効量の本明細書（実施形態、実施例、図、表を含む）に記載される化合物を該対象に投与することを含む。一部の実施形態では、がんは、肺がん、結腸直腸がん、結腸がん、膵臓がん、乳がん、または白血病である。一部の実施形態では、がんは、肺がんである。一部の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。一部の実施形態では、がんは、結腸がんである。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである

50

。一部の実施形態では、がんは、乳がんである。一部の実施形態では、がんは、白血病である。一部の実施形態では、がんは、膵臓がんである。一部の実施形態 (embodiments) では、がんは、異常な K - R a s に関連するがんである。一部の実施形態では、がんは、変異体 K - R a s に関連するがんである。一部の実施形態では、がんは、K - R a s G 1 2 C に関連するがんである。一部の実施形態では、がんは、K - R a s G 1 2 D に関連するがんである。一部の実施形態では、がんは、K - R a s G 1 2 V に関連するがんである。一部の実施形態では、がんは、K - R a s G 1 2 S に関連するがんである。一部の実施形態では、がんは、K - R a s G 1 3 C に関連するがんである。一部の実施形態では、がんは、K - R a s G 1 3 D に関連するがんである。複数の実施形態では、治療することは、予防することを含まない。

10

【0384】

本発明の化合物 (すなわち、実施形態、実施例、図、表を含めた本明細書に記載される化合物) は、患者に単独で投与することができるか、または共投与することができる。共投与は、本化合物の同時投与または個々のもしくは組み合わせた (1つよりも多くの化合物) 逐次投与を含むことを意図する。故に、調製物はまた、所望であれば、(例えば、抗がん剤の代謝分解を低減するために) 他の活性物質と組み合わせることもできる。複数の実施形態では、抗がん剤は、EGFR 阻害剤 (例えば、ゲフィチニブ (Iressa (商標))、エルロチニブ (Tarceva (商標))、セツキシマブ (Erbix (商標))、ラパチニブ (Tykerb (商標))、パニツムマブ (Vectibix (商標))、パンデタニブ (Caprelsa (商標))、アフアチニブ / B I B W 2 9 9 2、C I - 1 0 3 3 / カネルチニブ、ネラチニブ / H K I - 2 7 2、C P - 7 2 4 7 1 4、T A K - 2 8 5、A S T - 1 3 0 6、A R R Y 3 3 4 5 4 3、A R R Y - 3 8 0、A G - 1 4 7 8、ダコミチニブ / P F 2 9 9 8 0 4、O S I - 4 2 0 / デスメチルエルロチニブ、A Z D 8 9 3 1、A E E 7 8 8、ペリチニブ / E K B - 5 6 9、C U D C - 1 0 1、W Z 8 0 4 0、W Z 4 0 0 2、W Z 3 1 4 6、A G - 4 9 0、X L 6 4 7、P D 1 5 3 0 3 5、または B M S - 5 9 9 6 2 6) である。複数の実施形態では、抗がん剤は、エルロチニブである。複数の実施形態では、抗がん剤は、ゲフィチニブである。複数の実施形態では、抗がん剤は、ラパチニブである。複数の実施形態では、抗がん剤は、パニツムマブである。

20

【0385】

30

V. 活性の調製方法

ある態様では、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) タンパク質の活性レベルの低減方法が提供され、本方法は、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) タンパク質を、本明細書 (実施形態、実施例、図、及び表を含む) に記載される化合物と接触させることを含む。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) タンパク質の活性は、その G T P a s e 活性、ヌクレオチド交換、差次的 G D P もしくは G T P 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (G E F) 結合、G E F により促進されるヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) の細胞内局在化、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) の翻訳後プロセッシング、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) の翻訳後修飾、プレニル化、または G T P 結合 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) シグナル伝達経路である。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) タンパク質の活性は、その G T P a s e 活性、ヌクレオチド交換、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (G E F) 結合、G E F により促進されるヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、または G T P 結合 K - R a s (例えば、ヒト K - R a s 4 A 及び / またはヒト K - R a s 4 B) シグナル伝達経

40

50

路の活性である。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質の活性は、G T P 結合K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) によって活性化されるシグナル伝達経路の活性である (すなわち、本方法は、G T P 結合K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) によって活性化されるシグナル伝達経路の活性を低減する。一部の実施形態では、調節することは、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質の活性を上昇させることである。一部の実施形態では、調節することは、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質の活性を低減することである。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質は、ヒトK - R a s タンパク質である。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 2 C 変異を含む。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 2 V 変異を含む。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 2 S 変異を含む。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 2 D 変異を含む。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 3 C 変異を含む。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 3 D 変異を含む。一部の実施形態では、K - R a s タンパク質は、ヒトK - R a s 4 A タンパク質である。一部の実施形態では、K - R a s タンパク質は、ヒトK - R a s 4 B タンパク質である。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質は、変異体K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質である。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質は、活性化K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質である。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質は、生体細胞 (例えば、がん細胞) 内にある。一部の実施形態では、生体細胞は、生物の一部を形成する。K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質を有効量の本明細書 (実施形態、実施例、図、及び表を含む) に記載される化合物と接触させることを含む、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質の活性の調節方法の一部の実施形態では、本化合物は、H - R a s タンパク質の活性を調節する効果が (例えば、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) の調節レベルと比較して) より低い。本方法の一部の実施形態では、本化合物は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) の活性を、それがH - R a s の活性を調節するよりも少なくとも2倍大きく調節する。本方法の一部の実施形態では、本化合物は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) の活性を、それがH - R a s の活性を調節するよりも少なくとも5倍大きく調節する。本方法の一部の実施形態では、本化合物は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) の活性を、それがH - R a s の活性を調節するよりも少なくとも10倍大きく調節する。本方法の一部の実施形態では、本化合物は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) の活性を、それがH - R a s の活性を調節するよりも少なくとも50倍大きく調節する。K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質を有効量の本明細書 (実施形態、実施例、図、及び表を含む) に記載される化合物と接触させることを含む、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質の活性の調節方法の一部の実施形態では、本化合物は、N - R a s タンパク質の活性を調節する効果がより低い。本方法の一部の実施形態では、本化合物は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) の活性を、それがN - R a s の活性を調節するよりも少なくとも2倍大きく調節する。本方法の一部の実施形態では、本化合物は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) の活性を、それがN - R a s の活性を調節

するよりも少なくとも5倍大きく調節する。本方法の一部の実施形態では、本化合物は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）の活性を、それがN - R a sの活性を調節するよりも少なくとも10倍大きく調節する。本方法の一部の実施形態では、本化合物は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）の活性を、それがN - R a sの活性を調節するよりも少なくとも50倍大きく調節する。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）のH95に対応するK - R a s アミノ酸と接触する。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）のH95に対応するK - R a s アミノ酸に共有結合する。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s 4 AのH95と接触する。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s 4 BのH95と接触する。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s 4 A及びヒトK - R a s 4 B両方のH95と接触する。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s 4 Aの活性を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s 4 Bの活性を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s 4 A及びヒトK - R a s 4 B両方の活性を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s 4 Aの活性を阻害することが可能である。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s 4 Bの活性を阻害することが可能である。複数の実施形態では、本化合物は、ヒトK - R a s 4 A及びヒトK - R a s 4 B両方の活性を阻害することが可能である。複数の実施形態では、本化合物は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）の第2のタンパク質への結合を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）の第2のタンパク質への結合を阻害し、かつK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）のGTPase活性（例えば、内因性GTPase活性）は阻害しない。複数の実施形態では、本化合物は、GTP結合K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）によって活性化されるK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）の下流経路活性を阻害する。複数の実施形態では、本化合物は、GTP結合K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）によって活性化されるK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）の下流経路活性を阻害し、かつK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）GTPase活性（例えば、内因性GTPase活性）は阻害しない。複数の実施形態では、本化合物は、GTP結合K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）のタンパク質（例えば、エフェクターまたは経路の下流構成成分）との接触を低減し、かつK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）のGTPase活性（例えば、内因性GTPase活性）は阻害しない。

【0386】

別の態様では、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質の調節方法が提供される。本方法は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質を有効量の本明細書（実施形態、実施例、図、及び表を含む）に記載される化合物と接触させることを含む。一部の実施形態では、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）の細胞内局在化、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）の翻訳後プロセッシング、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）の翻訳後修飾、またはGTP結合K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK - R a s 4 B）シグナル伝達経路が調節される（例えば、当該化合物の不在時と比べて阻害される）。一部の実施形態では、調節することは、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び/またはヒトK

- R a s 4 B) タンパク質の翻訳後プロセッシングまたは修飾を増加させることである。一部の実施形態では、調節することは、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質の翻訳後プロセッシングまたは修飾を低減することである。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質は、ヒトK - R a s タンパク質である。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 2 C 変異を含有する。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 2 V 変異を含有する。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 2 S 変異を含有する。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 2 D 変異を含有する。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 3 C 変異を含有する。一部の実施形態では、ヒトK - R a s タンパク質は、G 1 3 D 変異を含有する。一部の実施形態では、K - R a s タンパク質は、ヒトK - R a s 4 A タンパク質である。一部の実施形態では、K - R a s タンパク質は、ヒトK - R a s 4 B タンパク質である。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質は、変異体K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質である。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質は、活性化K - R a s タンパク質である。一部の実施形態では、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質は、生体細胞内にある。一部の実施形態では、生体細胞は、生物の一部を形成する。複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質の安定性を調節する。複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、当該化合物の不在時と比べて、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質の安定性を低減する。複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、当該化合物の不在時と比べて、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び / またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質の分解速度を増加させる。

【0387】

複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A (配列番号4) 及び / またはヒトK - R a s 4 B (配列番号5)) におけるH i s 9 5 に対応するアミノ酸と接触する。複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A (配列番号4) 及び / またはヒトK - R a s 4 B (配列番号5)) におけるH i s 9 5 と反応する。複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A (配列番号4) 及び / またはヒトK - R a s 4 B (配列番号5)) におけるH i s 9 5 に対応するアミノ酸に共有結合する。複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A (配列番号4) 及び / またはヒトK - R a s 4 B (配列番号5)) におけるH i s 9 5 と共有結合性で反応する。複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A (配列番号4) 及び / またはヒトK - R a s 4 B (配列番号5)) のH i s 9 5 に対応するアミノ酸に結合することが可能である。複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A (配列番号4) 及び / またはヒトK - R a s 4 B (配列番号5)) のH i s 9 5 と反応することが可能である。

【0388】

複数の実施形態では、本化合物 (例えば、本明細書に記載される化合物) は、K - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A (配列番号4) 及び / またはヒトK - R a s 4 B (配列番号5)) タンパク質のC y s 1 8 5 (またはK - R a s 4 B、配列番号5のC y s 1 8 5 に対応するアミノ酸) が共有結合性で修飾 (例えば、プレニル化、ファルネシル化

）されるとき、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質におけるH i s 9 5に対応するアミノ酸に結合する。複数の実施形態では、本化合物（例えば、本明細書に記載される化合物）は、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A（配列番号4）及び／またはヒトK - R a s 4 B（配列番号5）タンパク質のC y s 1 8 5（またはK - R a s 4 B配列番号5のC y s 1 8 5に対応するアミノ酸）が未だ共有結合性で修飾（例えば、プレニル化、ファルネシル化）されていないときに、タンパク質合成に続いてK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A（配列番号4）及び／またはヒトK - R a s 4 B（配列番号5）タンパク質におけるH 9 5に対応するアミノ酸に結合する。

【0389】

複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、（例えば、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質に結合することによって、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のH i s 9 5に対応するアミノ酸と接触することによって）K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質の生産的折り畳み（p r o d u c t i v e f o l d i n g）を阻止する。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、（例えば、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質に結合することによって、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のH i s 9 5に対応するアミノ酸と接触することによって）K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質の誤った折り畳みを増加させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、（例えば、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質に結合することによって、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のH i s 9 5に対応するアミノ酸と接触することによって）K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質の折り畳み崩壊を増加させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、（例えば、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質に結合することによって、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のH i s 9 5に対応するアミノ酸と接触することによって）K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質の分解を増加させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、（例えば、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質に結合することによって、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のH i s 9 5に対応するアミノ酸と接触することによって）K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質へのG T P結合を低減する。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、（例えば、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質に結合することによって、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のH i s 9 5に対応するアミノ酸と接触することによって）K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質によるG D P放出を低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、（例えば、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質に結合することによって、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）のH i s 9 5に対応するアミノ酸と接触することによって）第2のタンパク質（例えば、当該経路の構成成分、エフェクター）とK - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質との相互作用を低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、（例えば、K - R a s（例えば、ヒトK - R a s 4 A及び／またはヒトK - R a s 4 B）タンパク質に結合することによって、

10

20

30

40

50

K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) の H i s 9 5 に 対 応 す る ア ミ ノ 酸 と 接 触 す る こ と に よ っ て) K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 の プ レ ニ ル 化 (例 えば、フアルネシル化、ゲラニルゲラニル化) を 低 下 さ せ る。複 数 の 実 施 形 態 で は、本 化 合 物 は、当 該 化 合 物 の 不 在 時 と 比 べ て、(例 えば、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 に 結 合 す る こ と に よ っ て、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) の H i s 9 5 に 対 応 す る ア ミ ノ 酸 と 接 触 す る こ と に よ っ て) K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 の 分 解 を 減 少 さ せ る。複 数 の 実 施 形 態 で は、本 化 合 物 は、当 該 化 合 物 の 不 在 時 と 比 べ て、(例 えば、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 に 結 合 す る こ と に よ っ て、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) の H i s 9 5 に 対 応 す る ア ミ ノ 酸 と 接 触 す る こ と に よ っ て) K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 の 立 体 配 座 を 安 定 化 す る。複 数 の 実 施 形 態 で は、本 化 合 物 は、当 該 化 合 物 の 不 在 時 と 比 べ て、(例 えば、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 に 結 合 す る こ と に よ っ て、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) の H i s 9 5 に 対 応 す る ア ミ ノ 酸 と 接 触 す る こ と に よ っ て) K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 の 立 体 配 座 を 安 定 化 す る。複 数 の 実 施 形 態 で は、本 化 合 物 は、当 該 化 合 物 の 不 在 時 と 比 べ て、(例 えば、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 に 結 合 す る こ と に よ っ て、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) の H i s 9 5 に 対 応 す る ア ミ ノ 酸 と 接 触 す る こ と に よ っ て) K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 の タ ン パ ク 質 柔 軟 性 を 低 減 す る。

【 0 3 9 0 】

複 数 の 実 施 形 態 で は、本 化 合 物 は、当 該 化 合 物 の 不 在 時 と 比 べ て、(例 えば、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 に 結 合 す る こ と に よ っ て、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) の H i s 9 5 に 対 応 す る ア ミ ノ 酸 と 接 触 す る こ と に よ っ て) 細 胞 中 の K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) 機 能 の レ ベ ル を、約 1 時 間 未 満 (例 えば、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、ま た は 50 分 未 満) で (例 えば、少 なく と も 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、ま た は 99 %) 低 下 さ せ る。複 数 の 実 施 形 態 で は、本 化 合 物 は、当 該 化 合 物 の 不 在 時 と 比 べ て、(例 えば、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 に 結 合 す る こ と に よ っ て、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) の H i s 9 5 に 対 応 す る ア ミ ノ 酸 と 接 触 す る こ と に よ っ て) 細 胞 中 の K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) 機 能 の レ ベ ル を、1 時 間 未 満 (例 えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、ま た は 50 分 未 満) で (例 えば、少 なく と も 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、ま た は 99 %) 低 下 さ せ る。複 数 の 実 施 形 態 で は、本 化 合 物 は、当 該 化 合 物 の 不 在 時 と 比 べ て、(例 えば、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) タ ン パ ク 質 に 結 合 す る こ と に よ っ て、K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) の H i s 9 5 に 対 応 す る ア ミ ノ 酸 と 接 触 す る こ と に よ っ て) 細 胞 中 の K - R a s (例 えば、ヒト K - R a s 4 A 及 び / またはヒト K - R a s 4 B) 機 能 の レ ベ ル を、約 1 日 未 満 (例 えば、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22

、または23時間未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質に結合することによって、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のHis 95に対応するアミノ酸と接触することによって)細胞中のK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)機能のレベルを、1日未満(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、または23時間未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質に結合することによって、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のHis 95に対応するアミノ酸と接触することによって)細胞中のK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)機能のレベルを、約1カ月未満(例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30日未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質に結合することによって、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のHis 95に対応するアミノ酸と接触することによって)細胞中のK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)機能のレベルを、1カ月未満(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30日未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、K-Ras(例えば、K-Ras 4Bのみ、K-Ras 4Aのみ、またはK-Ras 4A及びK-Ras 4B両方)に結合する。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質に結合することによって、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のHis 95に対応するアミノ酸と接触することによって)細胞中のK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)機能のレベルを、48時間未満(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、または48時間未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質に結合することによって、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のHis 95に対応するアミノ酸と接触することによって)細胞中のK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質のレベルを、48時間未満(例

えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、または48時間未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質に結合することによって、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のHis 95に対応するアミノ酸と接触することによって)細胞中のK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)機能のレベルを、72時間未満(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、または72時間未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質に結合することによって、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のHis 95に対応するアミノ酸と接触することによって)細胞中のK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質のレベルを、72時間未満(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、または72時間未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質に結合することによって、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)のHis 95に対応するアミノ酸と接触することによって)細胞中のK-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)機能のレベルを、100時間未満(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、または100時間未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。複数の実施形態では、本化合物は、当該化合物の不在時と比べて、(例えば、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/またはヒトK-Ras 4B)タンパク質に結合することによって、K-Ras(例えば、ヒトK-Ras 4A及び/ま

たはヒトK - R a s 4 B) の H i s 9 5 に対応するアミノ酸と接触することによって) 細胞中のK - R a s (例えば、ヒトK - R a s 4 A 及び/またはヒトK - R a s 4 B) タンパク質のレベルを、100時間未満(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、または100時間未満)で(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%)低下させる。

【実施例】

【0391】

IV. 実施例

R a s を直接標的とする小分子阻害剤の開発は非常に望ましいものの、大きな課題であることが判明している。R a s タンパク質の全てのアイソフォーム(H R a s、N R a s、及びK R a s)は、正常細胞において必須の役割を果たす。したがって、1つの望ましいR a s 標的薬は、このタンパク質の発がん型を特異的に標的とするものである。しかしながら、全てのアイソフォームが正常組織において冗長であり、1つを排除することが容認できると予想されることから、K - R a s を(野生型タンパク質と変異体タンパク質とを識別することなく)標的とすることが有効な手法である可能性がある。

【0392】

最近、出願人らは、以前はK R a s における有望な薬物標的と見なされていなかった残基である、K R a s におけるヒスチジン95(H95)を求電子剤により共有結合性で修飾し得ることを発見した。この発見の重要性は、H95がK R a s に固有であるという点である(H R a s においてはQ及びN R a s においてはL、図1)。これは、この固有の部位の直接的な薬物による標的化の機会を創出する。その上、H95の標的化は、それがGドメインにあるため、K R a s のK r a s 4 A 及び4 B 両方のスプライスバリエーションに影響を及ぼすであろう。共有結合性で(例えば、不可逆的に)修飾されたK R a s タンパク質は分解に供され得るか、または、H95がスイッチIIの近くのヘリックス3に常在することから、この修飾によりエフェクター(複数可)結合が損なわれ得るであろう。それ以来、出願人らは、H95C変異体タンパク質及びジスルフィドテザー係留を利用して、この箇所で結合する小分子断片を見出してきた。これらの研究は、実証可能なSARを有する2つのヒット化合物系列、すなわちトリアゾール及びフェニルアセトアミドの発見に至った。反復手法を通して、出願人らは、選択されたヒット化合物の不可逆的求電子基による官能化を推し進めた。これらの不可逆的求電子剤のうちの1つである、エポキシド部分を含むトリアゾールは、K R a s 誘導性マウス胚線維芽細胞(MEF)を成長停止させたが、BRAF誘導性MEFは成長停止させなかった。この化合物(FNL-0012)は、インビトロで、H95C K R a s タンパク質を共有結合性で修飾したが、K R a s 野生型タンパク質におけるC185に対して引き起こした修飾は最小限であり、FMe-K R a s タンパク質は修飾しなかった。細胞培養物中、この化合物は、BRAF MEFではなく、K R a s MEF及び膵臓癌細胞株の両方において、処理を開始してから24時間以内で成長停止を、及び1時間でMEKリン酸化の低下を引き起こした。この化合物は、K R a s タンパク質への非共有結合を通して機能し得る。エポキシドの酸素の役割を調査するために、シクロプロピル対照化合物を調製した。この類似体は、成長停止またはMAPKシグナル伝達におけるいかなる攪乱も引き起こさなかった。FNL-0012は、エポキシドの酸素とH95側鎖との間のH結合性相互作用に基づいてK R a s に非共

10

20

30

40

50

有結合で結合し得る。FNL - 0012は、H95の近くのポケットに結合して、スイッチ2 / エフェクター（複数可）のKRAsへの結合に影響を及ぼし得る。

【0393】

実施例1．テザー係留スクリーニング

ジスルフィドテザー係留は、創薬に向けた部位特異的なフラグメントベースの手法であり、これは、標的タンパク質の天然または導入システイン残基に対して低親和性のジスルフィド含有断片のスクリーニングを可能にする。断片結合は可逆的であり、漸増濃度の還元剤（通常はβ-メルカプトエタノール（*β*-mercaptoethanol））の使用により、最も強力に結合した断片のみを優先的に検出するように調整することができる。この結合は、純粋に反応性により推進されるのではなく、タンパク質 / リガンド相互作用の影響を受け、pKaまたは表面露出に非依存性である。結合した断片は質量分析法によって検出され、創薬プロセスへのリード化合物をもたらす。

10

【0394】

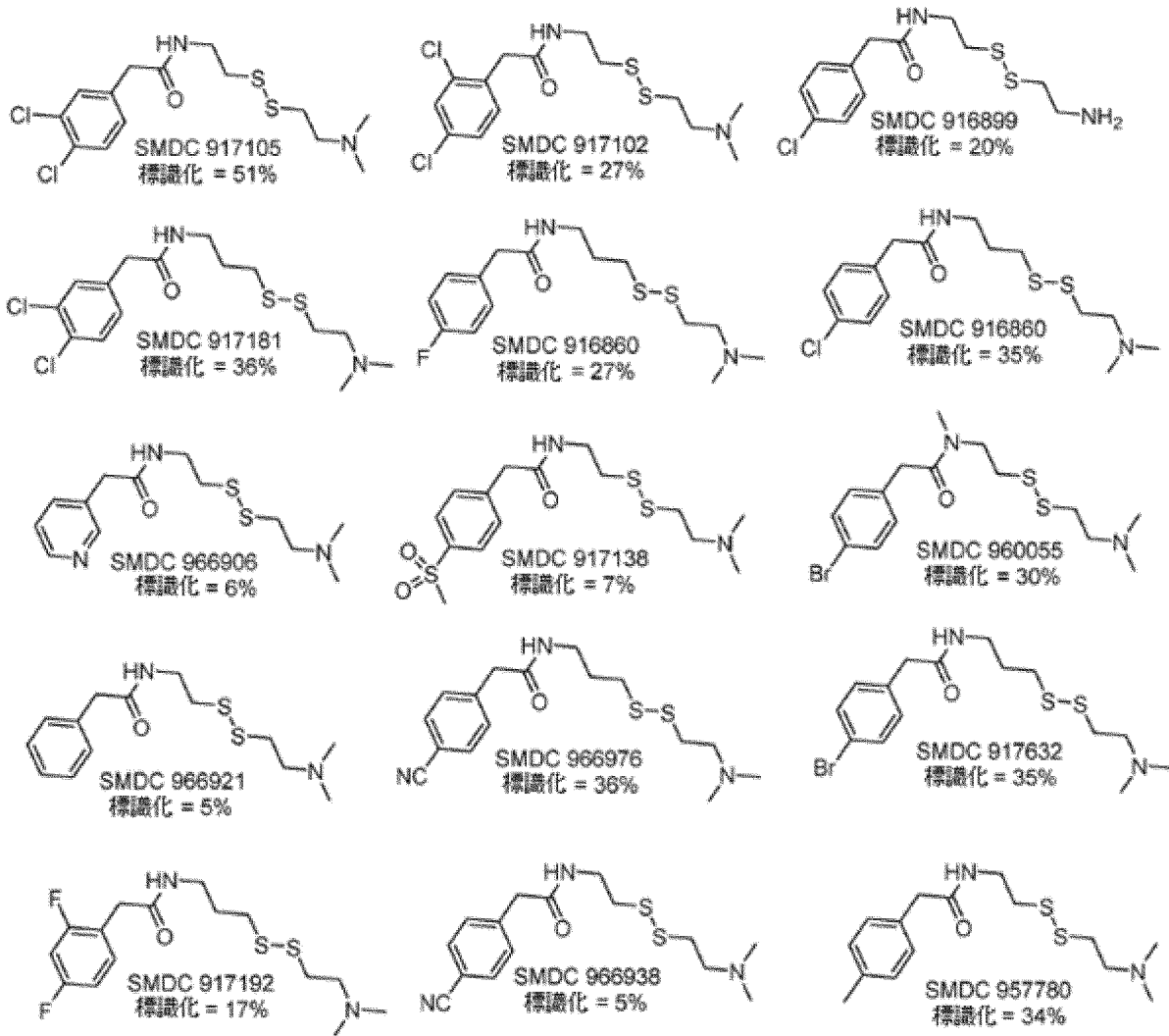
H95を特異的に標的とするために、出願人らは、Kras4b H95C（1～169）変異体タンパク質を生成し、それ（GppNHp結合（loaded））を用いて、H95に近接した活性KRAsに結合し得る化合物を探求した。出願人らは、University of California San Franciscoにおけるジスルフィド含有断片ライブラリのテザー係留スクリーニングを行った。最初のスクリーニングは、1600個超の断片からなり、いくつかのヒット化合物をもたらした。出願人らは、このデータセットを代表する52個の化合物を選択して、用量反応スクリーニングにおいてさらなる評価を行った。

20

【0395】

実施例2．フェニルアセトアミドを含む化合物

【化 4 6 5】



10

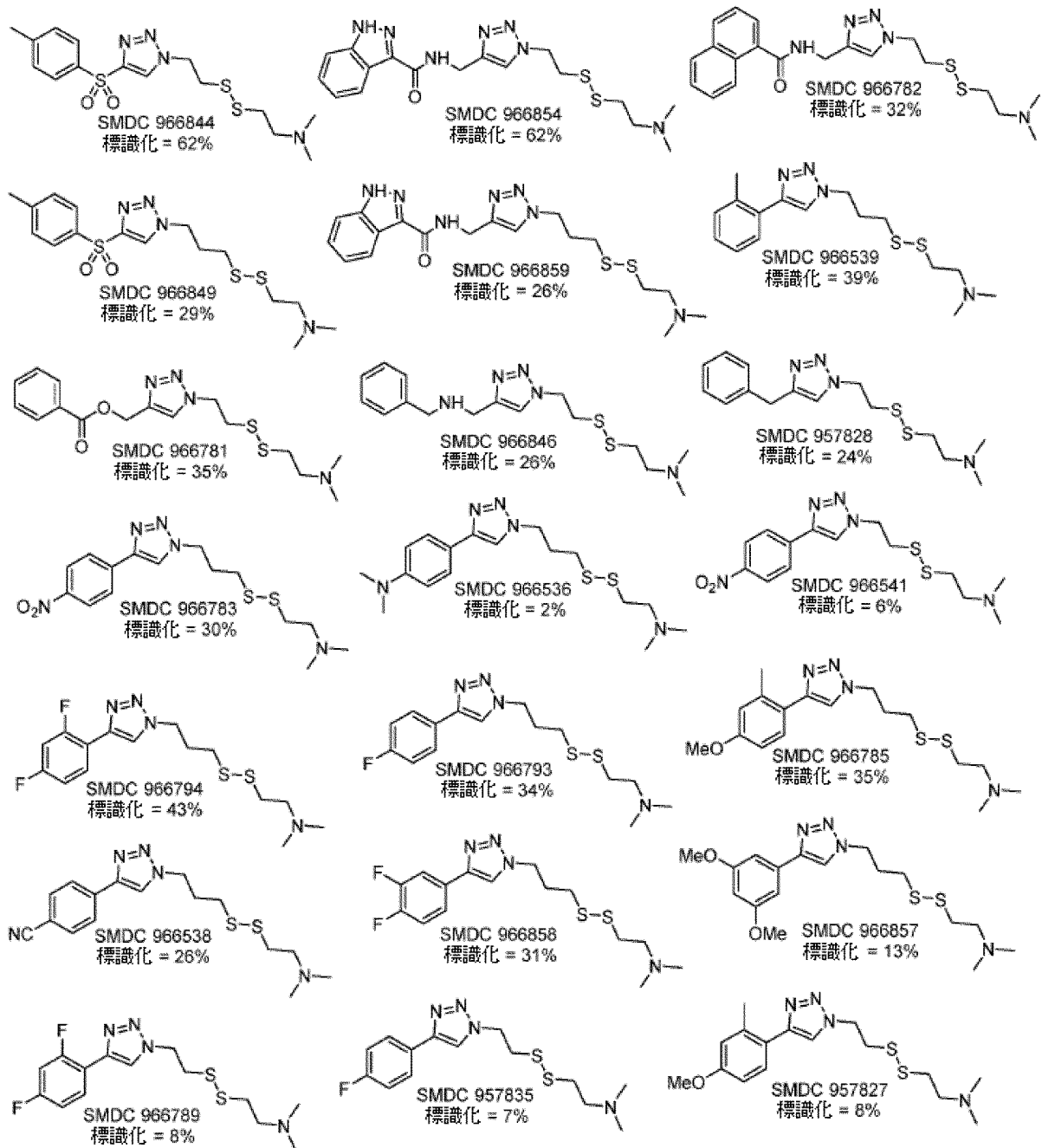
20

30

【0396】

実施例 3 . トリアゾールを含む化合物

【化 4 6 6】



10

20

30

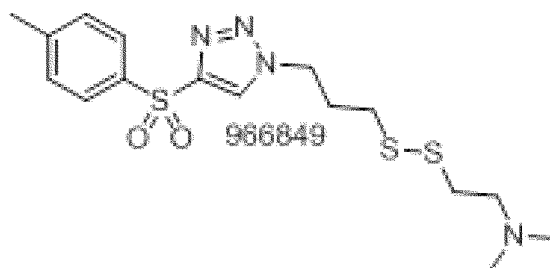
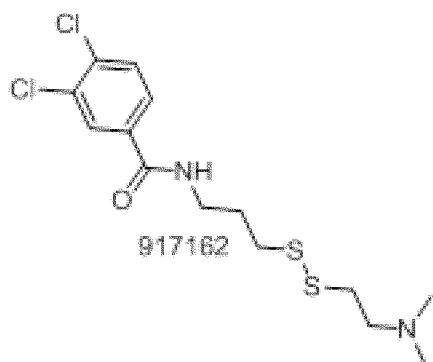
【 0 3 9 7】

実施例 4 . 追加の結合化合物

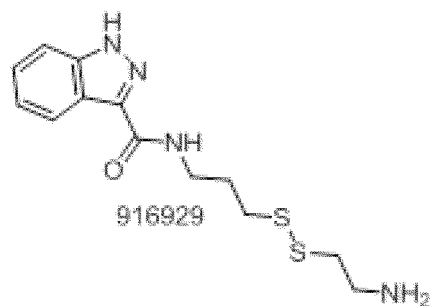
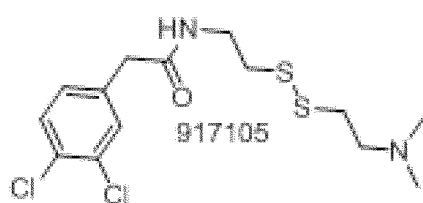
【化 4 6 7】



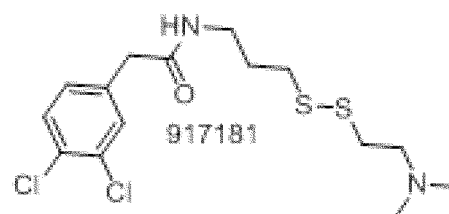
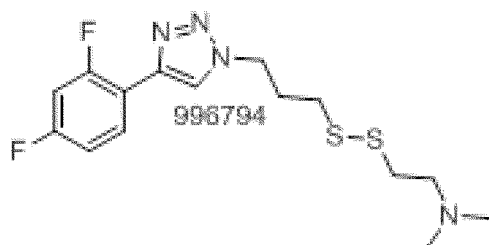
40



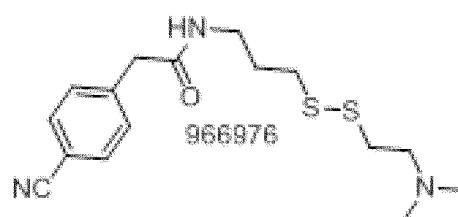
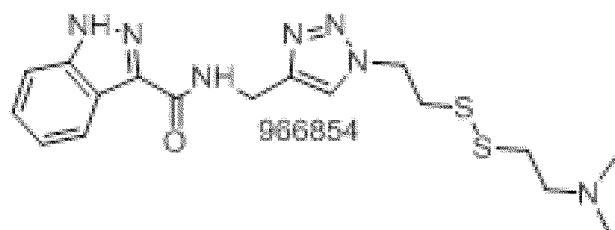
10



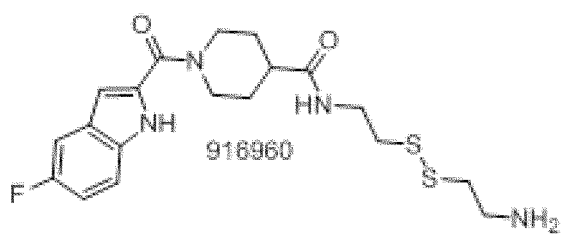
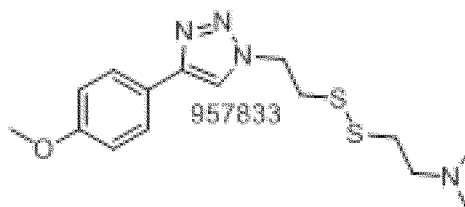
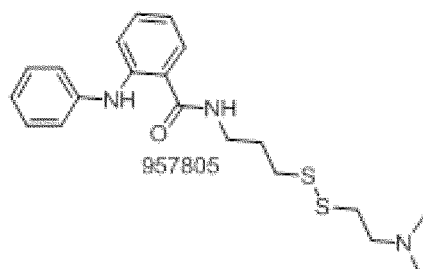
20



30



40



実施例 5 . ジスルフィド部分から代替的な求電子部分への修飾

選択されたヒット化合物の求電子（例えば、不可逆的）部分による官能化に注力する化学的取り組み（図 5）。これらの共有結合化合物を、質量分析法 / 生物物理学的 / 生化学方法を用いて K - R a s 結合親和性について最初にスクリーニングし、それらを細胞ベースの実験により追跡した。出願人らは、966844、966854、及び 917105 をテトラフルオロフェノキシメチルケトン求電子部分で修飾して、元のヒット化合物の共有結合類似体を生成し（図 5）、次いでリンカー基の置換（図 5）、及び代替的な求電子剤の導入（図 5）を調査した。

【0399】

実施例 6 . 生物学的特徴付け

出願人らは、K R a s 4 b G 1 2 D または B R A F V 6 0 0 E によってレスキューしたマウス胚線維芽細胞（M E F）を用いた。K R a s 4 b G 1 2 D または B R A F V 6 0 0 E はこれらの細胞の増殖に必須である（D r o s t e n e t a l . E M B O J o u r n a l , 2 0 1 0）。これらの細胞における K R a s / M A P K 経路の阻害は成長停止をもたらすため、これらの K R a s 誘導性または B R A F 誘導性 M E F は R a s 創薬における有用なツールとなっている。

【0400】

化合物 F N L - 0 0 1 2（966844のエポキシド誘導体）は、毒性の徴候を伴わずに K R A S 4 b G 1 2 D M E F において用量依存性の成長停止を示したことから、K R A S に対する直接的な阻害効果が示唆される。成長停止は、処理を開始してから 24 時間以内に観察され（図 8 A）、45 時間後では非常に明確に用量依存性であり、最大 50 μ M まで毒性を伴わなかった（図 8 C）。K R a s レベルの低下が 45 時間の処理後に見られたが、24 時間以内では見られなかった。

【0401】

次に、出願人らは、膵臓癌細胞 H u p T 4 を F N L - 0 0 1 2、及び F N L - 0 0 1 0（断片 917105のエポキシド誘導体）で 24 時間処理した。このアッセイにおいて、F N L - 0 0 1 2 は、これらの細胞を 24 時間以内で成長停止させ、より弱い結合剤である（テザー係留スクリーニングの用量 - 反応データに基づいて）F N L - 0 0 1 0 は、細胞増殖に影響を及ぼさなかった（図 8 F）。このアッセイにおいて、H u p T 4 における M A P K シグナル伝達の分析により、F N L - 0 0 1 0 ではなく F N L - 0 0 1 2 での 24 時間の処理後で P - M E K の下方制御、及びより程度は低い P - E r k の下方制御が明らかとなった（図 7 E）。

【0402】

実施例 7 . K - R a s の共有結合性修飾

F N L - 0 0 1 2 及び F N L - 0 0 1 0 は両方とも、完全にプロセスされた（ファルネシル化及びカルボキシメチル化された K R a s（F M e - K R a s）（M A L D I - T O F 分析）を標識せず、完全長 1 ~ 188 K R a s タンパク質と反応させたとき、24 時間後に F N L - 0 0 1 2 による C 185 への最小限の修飾が観察された（図 9）。この修飾レベルは、M E F においてこの化合物での 24 時間以内の処理で観察された成長停止の程度の証拠を示すには小さすぎる。

【0403】

次に、出願人らは、合成した 3 つ全てのエポキシド化合物（図 10 A に図示される構造）を K R a s H 9 5 C（1 ~ 169）と反応させて、その部位での反応性を調査した。3 つ全ての化合物が C 95 を共有結合標識したが、テザー係留スクリーニングからの 2 つの強力な結合断片の誘導体（F N L - 0 0 1 2 及び F N L - 0 0 3 0）によるこのシステインに対する修飾レベルが、より弱い結合剤である F N L - 0 0 1 0 のそれよりも著しく高かった（図 10 B）。

【0404】

実施例 8 . さらなる生物学的特徴付け

生化学実験及び細胞ベースの実験において対照として使用するために、図 11 A に示さ

10

20

30

40

50

れる FNL - 0012 の誘導体、テトラヒドロフラン (FNL - 0036)、シクロプロピル (FNL - 0037)、及びオキセタン (FNL - 0038) を合成した。FNL - 0012 または上記の対照化合物で処理された HupT4 膵臓癌細胞が反応したが、成長停止は FNL - 0012 に対してのみであった (図 11B)。FNL - 0012 のみで 24 時間時点で MAPK シグナル伝達の低下が、また 72 時間後に Kras タンパク質及び MAPK シグナル伝達の低下が存在した (図 11C)。

【0405】

実施例 9. Ras 非依存性細胞である BRAF V600E における生物学的特徴付け
出願人は、Ras 非依存性である BRAF V600E 誘導性 MEF における FNL - 0012 の効果を調査した。FNL - 0012 は、BRAF V600E MEF において成長停止も MEK リン酸化の低下も引き起こさなかった (図 12A ~ 12B)。

10

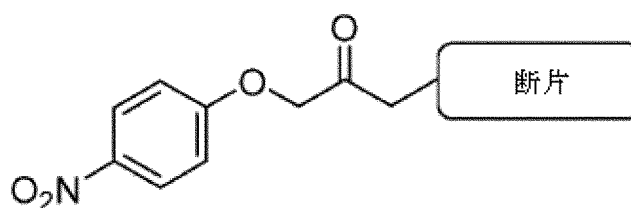
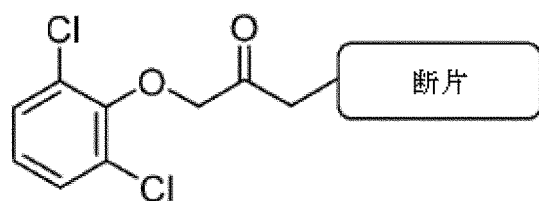
【0406】

実施例 10. 現在進行中の化合物誘導体化

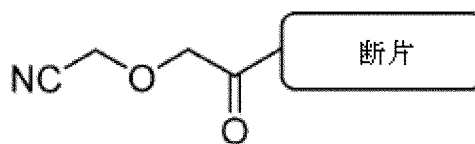
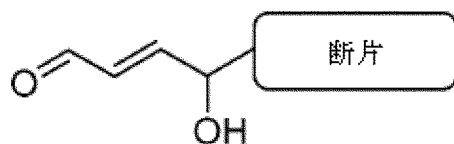
出願人は、代替的な求電子剤を調査中であり、ヒスチジン特異的弾頭を開発中である。この目的で、出願人は、Kras H95Q を発現する MEF 細胞株を生成した。出願人は、これら 2 つの Kras MEF の対、すなわち G12D 対 G12D / H95Q、及び野生型対野生型 / H95Q を用いて、K - ras に対する化合物の有効性、及び H95 への結合特異性を調査する予定である。

【化 468】

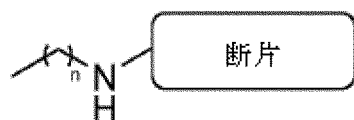
20



30



40



$n = 0, 1$

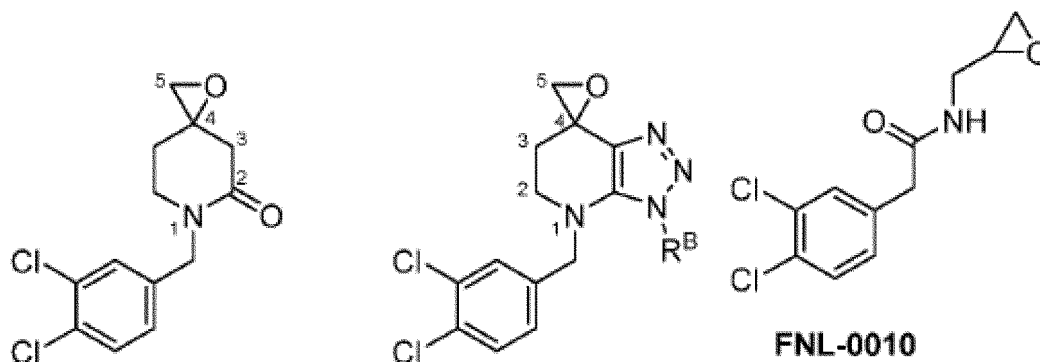
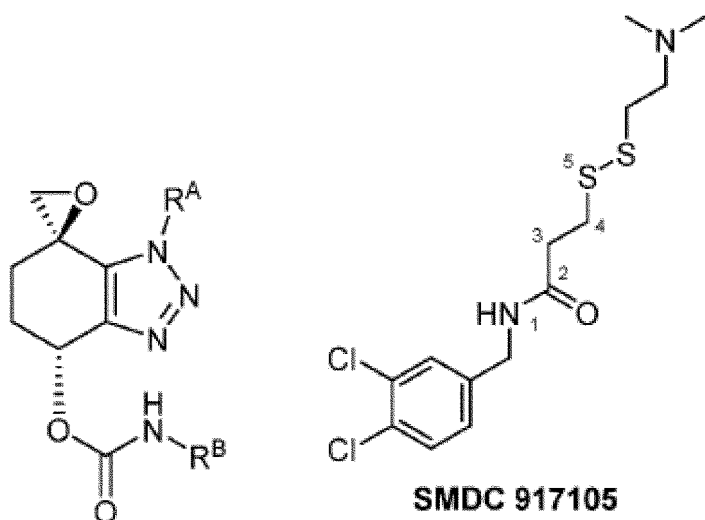
R = Et, ^tBu, Ph
X = NH または O

【0407】

50

フマギリン様スピロエポキシトリアゾールは、メチオニンアミノペプチダーゼ (methionine aminopeptidase) 2 (MetAP2) を His 231 の共有結合性修飾により強力な細胞活性で不可逆的に阻害する (Morgen et al. 2016 (DOI: 10.1021/acscchembio.5b00755)) (参照により全目的で本明細書に援用される)。Kras H95 を特異的に標的とする同様の求電子剤を本明細書に記載される化合物に組み込む取り組みが現在進行中である。

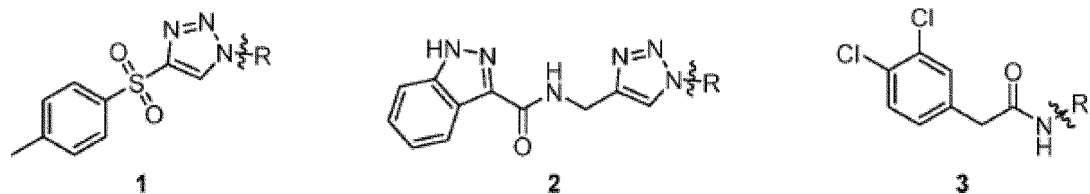
【化 469】



【0408】

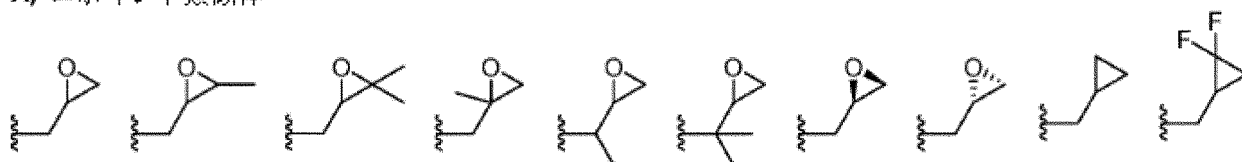
K - Ras 阻害におけるエポキシド基の役割をさらに調査するために、出願人は、FNL-0010、FNL-0012、及びFNL-0030のいくつかの類似体を合成中である。最初に、出願人は、エポキシド結合に対する立体障害の効果を探求中である。出願人はまた、提案されるエポキシドの酸素とH95とのH結合性相互作用を模倣する目的で、いくつかのヘテロ環式化合物を吟味中である。最後に、出願人は、H95の共有結合性修飾に関して代替的な求電子基を調査中である。

【化 4 7 0】



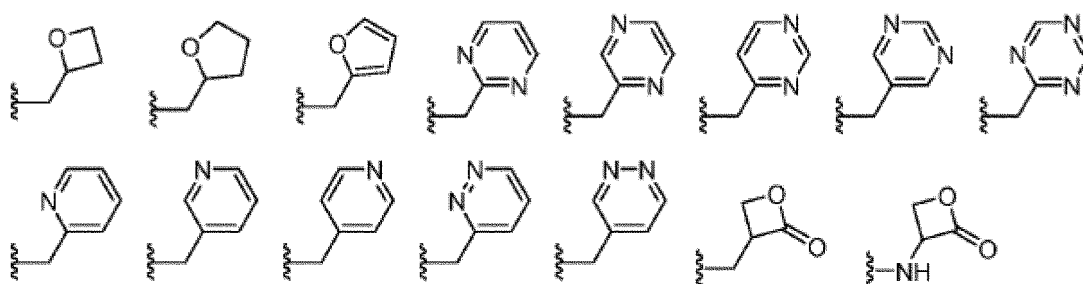
R =

A) エポキシド類似体



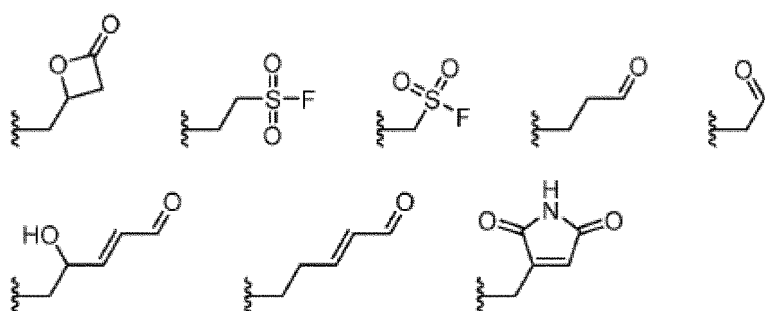
10

B) 代替的な複素環



20

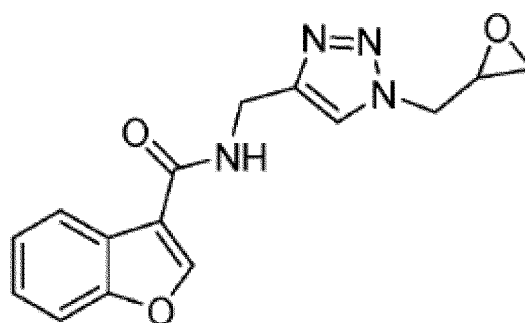
C) 代替的な求電子剤



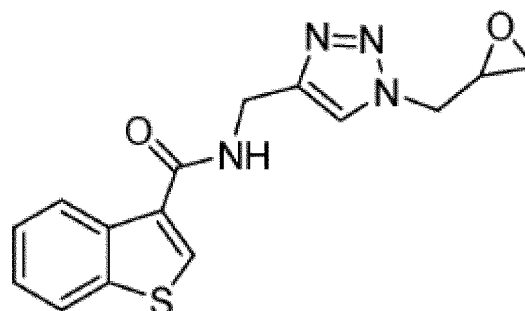
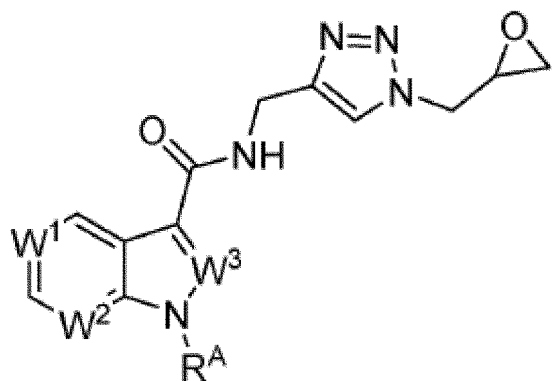
30

【 0 4 0 9】

出願人らは、化合物 FNL - 0030 の誘導体を調査中である。

*N1C(=O)C(C(=O)NCC2=CN=NC2CC3OC3)C4=CC=CC=C4W1

10



20

$$W^3 = N, CH$$
$$W^2 = CH, N$$
$$W^1 = CH, N$$

30

実施例 11：さらなるインビット日での特徴付け

【 0 4 1 1 】

実施例 12：選択された鏡像異性体の特徴付け

40

【 0 4 1 2 】

実施例 13 : FNL - 0045 の類似体

50

止した。図 15 B は、化合物 FNL - 0088 (R 鏡像異性体) が増殖アッセイにおいて、(S) 鏡像異性体である化合物 FNL - 0090 と比較して有利であったことを実証する。

【0413】

実施例 14：追加の化合物

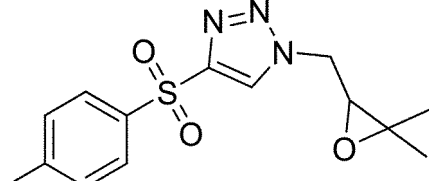
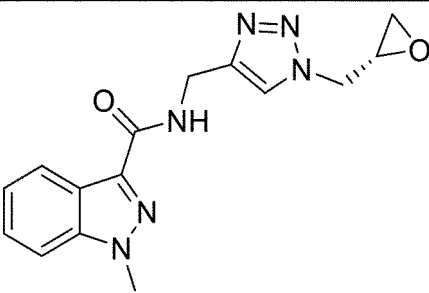
表 1 は、MALDI - TOF MS によって分析した、一連の合成化合物についての C95 に対する共有結合標識化レベルを要約する表である。組換え KRAS4b H95C / C118S タンパク質を GDP 結合 (不活性) 型で用いたか、または下記の実験の節に記載されるようにヌクレオチド交換を行った。次いで GDP 結合 KRAS4b H95C / C118S または GTP の非加水分解性類似体 (GppNHp) 結合 KRAS4b H95C / C118S の両方の種をエポキシド化合物のパネルと反応させ、MALDI - TOF MS によって分析して、当該タンパク質との 3 時間、6 時間、または 24 時間のインキュベーション後の C95 に対する共有結合性修飾レベルを評価した。全ての R 異性体が S 異性体と比較して強化された活性を示す。GDP 状態のタンパク質は、GppNHp 結合タンパク質よりも高いレベルの共有結合性修飾を示す。

10

【0414】

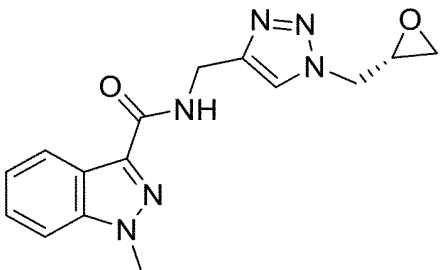
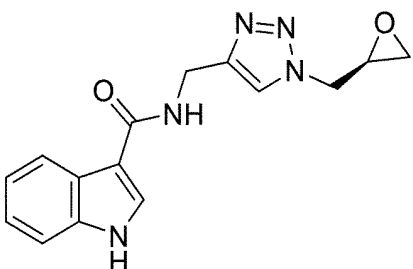
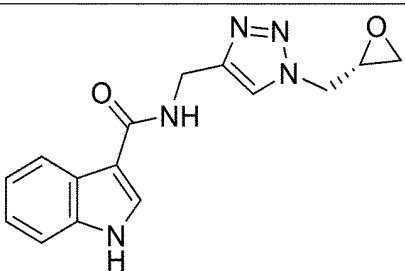
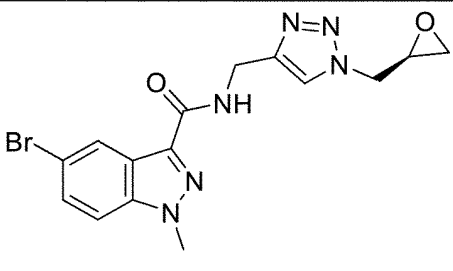
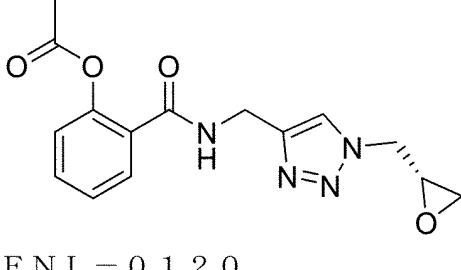
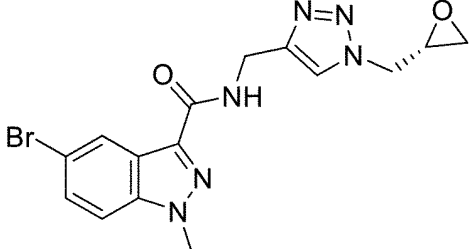
【表 1】

表 1.

| 化合物 | GDP | | | GppNHp | | |
|---|------|------|-------|--------|------|-------|
| | 3 時間 | 6 時間 | 24 時間 | 3 時間 | 6 時間 | 24 時間 |
|  FNL-0058 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  FNL-0088 | 3 | 9 | 38 | 0 | 3 | 13 |

20

30

| | | | | | | |
|---|----|----|----|---|---|----|
|  FNL-0090 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  FNL-0092 | 7 | 18 | 72 | 2 | 4 | 25 |
|  FNL-0112 | 0 | 5 | 31 | 0 | 2 | 11 |
|  FNL-0119 | 23 | 52 | 96 | 0 | 4 | 19 |
|  FNL-0120 | 5 | 12 | 45 | 2 | 3 | 14 |
|  FNL-0120 | 3 | 10 | 49 | 0 | 2 | 10 |

10

20

30

40

化合物（上記の実施例で考察した）の存在下での細胞生存能を、Cell Titer - Glo (Promega) を用いて測定した。Multidrop Combi 試薬ディスペンサー (Thermo) を用いて、細胞を黒色壁の 384 ウェルプレート (Greiner, 781091) に、それらの倍加時間に従った密度で (MEF の場合、通常は 1,000 細胞 / ウェル 20 μ l) プレートした。次いで、化合物の添加前にそれらを 5% CO₂ の加湿雰囲気下で、37 で一晩インキュベートした。

【0416】

化合物及びジメチルスルホキシド (DMSO) のマイクロプレートへの添加は、Access Laboratory Workstation (Labcyte) 及び Echo 555 (Labcyte) 液体ハンドラーを用いて行った。化合物及び DMSO を含むソースプレートを調製し、Echo 555 を用いて 50 nL の化合物、DMSO、または両方を適切なウェルに移した。化合物の添加後、5 μ L の完全培地をマイクロプレートの全てのウェルに添加した。各アッセイにおいて最も高い最終濃度は、7 ~ 12 回の希釈で 100 μ M または 50 μ M であった。全てのウェル中の最終 DMSO 濃度は 0.2% であった。

10

【0417】

細胞を化合物とともに 72 時間インキュベートした。全ての条件を 3 連で行い、実験を少なくとも 3 回実施した。細胞 ATP レベル (細胞数の指標) を Cell Titer - Glo (CTG, Promega G7573) 発光アッセイにより、EnVision プレートリーダー (PerkinElmer) を用いて決定した。

20

【0418】

プレートからの採取は 2 つの時点で行った。化合物の添加時点 (T0) での細胞集団の測定値を表すように、薬物の添加時点で、各細胞株につき 1 つの化合物無添加のプレートに 5 μ L の媒体を加え、採取を行った。72 時間のインキュベーション後、CTG 試薬を用いて化合物処理プレートから採取を行い、EnVision を用いて発光を読み取って、対照成長 (C) 及び化合物処理ウェル (T72) の測定値を得た。成長阻害率を下記により算出した。

【数 1】

$$\frac{T72 - T0}{C - T0} \times 100$$

30

Prism 7 ソフトウェア (GraphPad) を用いて用量 - 反応曲線を生成した。

【0419】

実施例 16 : 免疫プロット分析

免疫プロット分析実験のために、氷冷リン酸緩衝食塩水 (PBS) で 3 回すすいだ細胞を、氷上で、 Halt プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤 (Thermo Scientific) を補充した氷冷 TNE 緩衝液により溶解させ、15,000 g で 15 分間遠心分離して、全細胞溶解物を採集した。タンパク質濃度を BCA タンパク質アッセイ (Pierce) により測定した。1 試料当たり 30 マイクログラムの総タンパク質を 4% ~ 12% NuPAGE Bis - Tris 勾配ゲル (Life Technologies) 中にロードし、SDS - PAGE で分離させた。タンパク質をニフッ化ポリビニリデン (PVDF) 膜に転写した。免疫プロットには以下の抗体を用いた：マウスモノクローナル抗 KRAS (Sigma WH0003845M1、クローン 3B10 - 2F2)、マウス抗 RAS (Thermo 1862335)、ウサギ抗 pERK1 / 2 (T202 / Y204、Cell Signaling Technology 4370)、マウス抗 ERK1 / 2 (Cell Signaling Technology 4696)、ウサギ抗 p - MEK1 / 2 (S217 / 221、Cell Signaling Technology 9154)、マウス抗 MEK1 / 2 (Cell Signaling Technology 4694)、ウサギ抗 p - AKT (S473、Cell Si

40

50

gnaling Technology 4060)、マウス抗AKT(Cell Signaling Technology 2920)。ピンキュリン(ウサギ抗ピンキュリン、Cell Signaling Technology 4650)をローディング対照として用いた。一次抗体を蛍光標識(LI-COR)二次抗体で検出した。

【0420】

実施例17: GDP KRASタンパク質のGppNHpヌクレオチド交換プロトコル
KRAS緩衝液中のGDP結合タンパク質の150~300 μ M溶液を調製した(20 mM HEPES、150 mM NaCl、1 mM MgCl₂、0.05 mM TCEP、pH 7.3)。これにKRAS緩衝液中の1500 \times モル過剰の1 M硫酸アンモニウムを勢いよく添加し、合わせたものを、管を転倒混和することにより穏やかに混合した。
次にGppNHpの250 mM溶液を調製した(タンパク質に対して150モル過剰のGppNHp、氷上で維持)。このタンパク質に調製したGppNHp溶液の10%をピペットで加え、次いでタンパク質1 mg当たり2単位の酵素を有するように、アガロース上の仔ウシ腸由来のアルカリホスファターゼの懸濁液を添加した(Sigma-Aldrich, P0726)。反応混合物を室温で1時間30分、上下回転させながら(rotating end-over)インキュベートした。Millex-GPシリンジフィルタを用いて溶液を新たなバイアルに濾過することによって、アルカリホスファターゼをアガロースビーズ上で除去した。GppNHpの残りの溶液を添加し、さらに45分間インキュベートした。交換の終わりに、タンパク質を再度濾過し、氷上に置き、NGC中圧クロマトグラフィーシステム(Bio-Rad)で精製した。5つのインレーンで接続した(in-lane connected)脱塩カラム(5 \times GE Healthcare HiTrap脱塩カラム5 ml、17-1408-01)を用い、KRAS緩衝液の4 ml/分での均一濃度溶離(isocratic elution)を行った。タンパク質の溶離を280 nmで監視した。最終タンパク質の濃度をNanoDrop 2000分光光度計(Thermo Fisher)により、モル吸光(molar attenuation)係数 = 19685 l \cdot mol⁻¹ \cdot cm⁻¹を用いて評価した。タンパク質の質をMALDIにより確認し、交換率をHPLCベースのアッセイにより評価した。

10

20

【0421】

実施例18: マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析法(MALDI-TOF)による、KRAS 4b残基95を標的とする化合物についての標識化百分率の決定

30

タンパク質: このアッセイでは下記の4つのツールタンパク質を用いる:

グアニシンリン酸(GDP)結合KRAS 4b(1~169)H95C/C118S変異体

5'-グアニリルイミドニリン酸(GppNHp)結合KRAS 4b(1~169)H95C/C118S変異体

GDP結合KRAS 4b(1~169)C118S変異体

GppNHp結合KRAS 4b(1~169)C118S変異体

【0422】

40

反応: 20 mM HEPES、150 mM NaCl、1 mM MgCl₂、pH 7.3の緩衝液中のタンパク質の20 μ M溶液をアッセイの前に新たに調製した。20 μ lのタンパク質のアリコート(384ウェルのポリプロピレンプレート)上に分注し、次いで試験した化合物(0.8 μ l、DMSO中10 mM)を適切なウェルに添加した。各反応/アッセイにつき、20 μ lのタンパク質溶液を0.8 μ lのDMSOまたは10 mM標準物質(化合物994566及びFB9)と混合することによって、3つの空及び3つの対照試料を調製した。ウェル内容物を吸引によって注意深く混合し、次いでプレートを接着性カバーにより密閉し、2000 gで1分間遠心分離し、室温で3、6(または8)及び24時間、暗所で維持した。

【0423】

50

MALDI 標的前処理：各アッセイの前に、MALDI 標的 (Bruker MPT 384 グランドスチール BC) を、各スポット上に 1 μ l のアセトニトリル (ACN) 中飽和シナピン酸をピペットで加えることによって前処理した。この工程は、プレートにわたる試料結晶化の均一性を著しく改善し、より良好なアッセイ感度をもたらす。

【0424】

MALDI 試料調製：24 時間の反応後、2 μ l の反応混合物をピペットで取り、384 ウェルのポリプロピレンプレート上に堆積させた 20 μ l の MALDI マトリックス溶液 (0.75% トリフルオロ酢酸 (TFA) を含有する ACN : 水 1 : 1 溶液中のシナピン酸の飽和溶液) に加えた。得られた溶液を吸引によって混合し、2000 g で 1 分間遠心分離し、次いで Beckman Coulter Biomek FX^P 96 / Span - 8 ラボラトリーオートメーションワークステーションを用いて 2 μ l のアリコート

10

【0425】

MALDI 測定：MALDI - TOF 測定は、Bruker Daltonics ultraflex III TOF - TOF 質量分析計により、リニアモード及び 5 ~ 45 kDa の質量範囲を用いて行った。検出器ゲインは $\times 9$ (1734 V)、サンプリング速度は 1 GS / s に設定し、スマートビームパラメータ設定：3 __ 中を用い、レーザー周波数は 66.7 Hz であった。スペクトルはカスタム AutoExecute 法を用いて自動的に収集した。レーザー出力光はファジー制御を用いて自動調整した。ピーク選択範囲は 19000 ~ 20200 Da となるよう設定した。ピーク評価には 30 Da より小さくなるよう設定した半値幅パラメータを用いる。ファジー制御には、最小半値幅を閾値の 1 / 6 倍超過とするタンパク質 / オリゴヌクレオチドプロトコルを用いた。500 ショット工程で最大 1500 ショットを収集した。ピーク強度が 1200 [a.u.] の値に達しようとしているときに動的終端 (Dynamic termination) を実装してデータ収集を終了した。

20

【0426】

スペクトル処理：スペクトルは、Savitzky Golay アルゴリズムによって、5 m / z 幅及び 3 サイクルを用いて平滑化した。重心ピーク検出アルゴリズムを用い、信号対雑音閾値は 4 に設定し、相対強度閾値 2%、最小強度閾値 20 [a.u.]、ピーク幅 10 m / z、及び TopHat ベースライン差分 (baseline subtraction) を用いた。ピーク強度及びピーク下面積 (area under the peak) を評価し、H95 / C118 変異体の場合は 19248 Da ~ 20500 Da、C118 変異体の場合は 19285 Da ~ 20500 Da の全てのピークについて、それぞれ記録した。

30

【0427】

算出：標識化パーセントは以下の等式を用いて算出した。

【数 2】

$$\text{修飾 \%} = \frac{\text{修飾タンパク質ピーク高さ}}{\text{修飾タンパク質ピーク高さ} + \text{未修飾タンパク質ピーク高さ}} \times 100\%$$

40

ピーク高さの代わりにピーク面積を算出に用いたときも同様の結果が得られたが、スペクトルの質が良好でない場合、ピーク高さ法がより信頼のおけるデータを提供した。

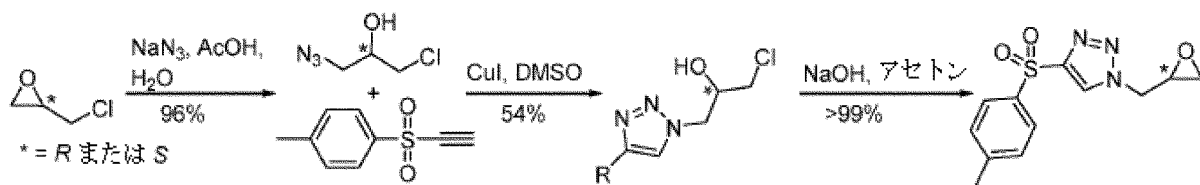
【0428】

本明細書に提供される異なる化合物による経時的なタンパク質標識化 (labeling) を要約する表が表 1 に提示される。

【0429】

実施例 19：4 - ベンゼンスルホニルトリアゾール化合物の合成

【化 4 7 2】



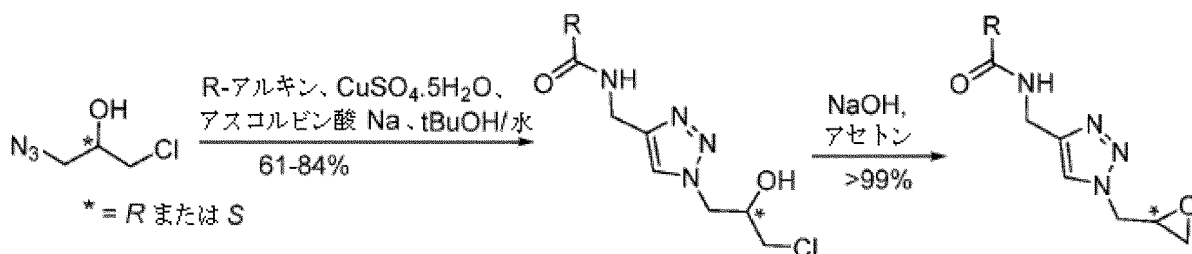
化合物 1 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 4 - トシル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールを上記のスキームに従って合成した。スルホニル (sulfonyl) トリアゾール部分を含むある特定の化合物を類似経路に従って合成した。第 1 の工程では、2 - (クロロメチル) オキシランを NaN_3 、酢酸 (AcOH)、及び水と合わせ、混合物を室温で

10

【0 4 3 0】

実施例 2 0 : 4 - メチルアミドトリアゾール化合物の合成

【化 4 7 3】



20

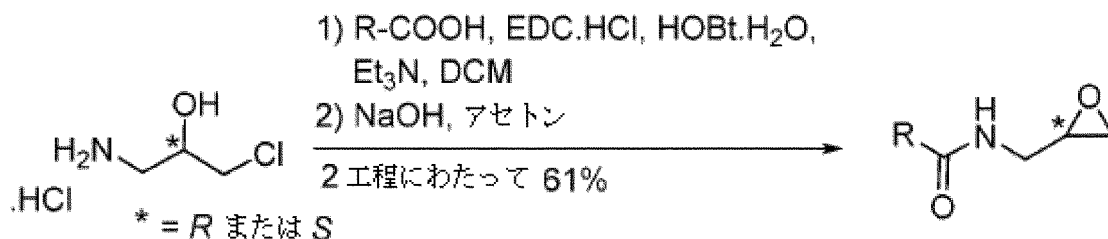
4 - メチルアミドトリアゾール部分を含むある特定の化合物を上記のスキームに従って合成した。第 1 の工程では、1 - アジド - 3 - クロロプロパン - 2 - オールを R - アルキン反応物、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10%)、アスコルビン酸 Na (30%)、t - ブタノールと水との混合物 (tBuOH / 水 (1 : 1)) と合わせ、混合物を 50 で 18 時間

30

【0 4 3 1】

実施例 2 1 : アミド部分を含む化合物 (compounds) の合成

【化 4 7 4】



40

アミド部分を含み、トリアゾール部分を含まない、本明細書に開示されるある特定の化合物を上記のスキームに従って 2 工程で合成した。第 1 の工程では、塩酸 1 - アミノ - 3 - クロロプロパン - 2 - オールを R - COOH、塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC . HCl)、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT . H_2O)、トリエチルアミン (Et_3N)、及びジクロロメタン (DCM) と合わせ、混合物を室温で 18 時間攪拌した。第 2 の工程では、第 1 の工程からの生成

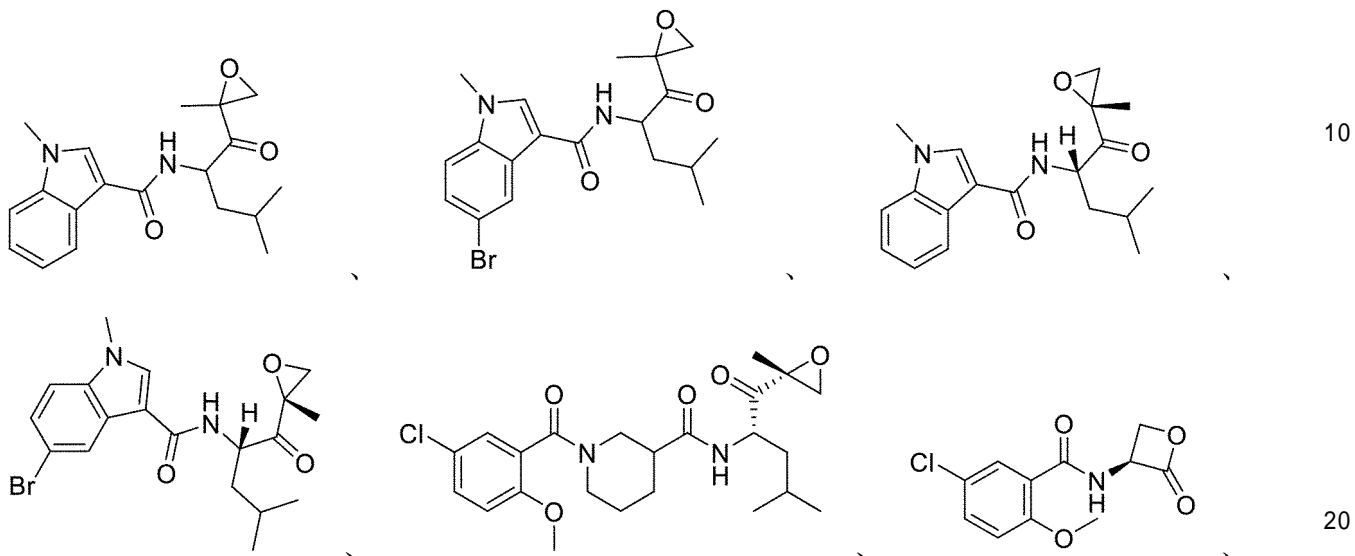
50

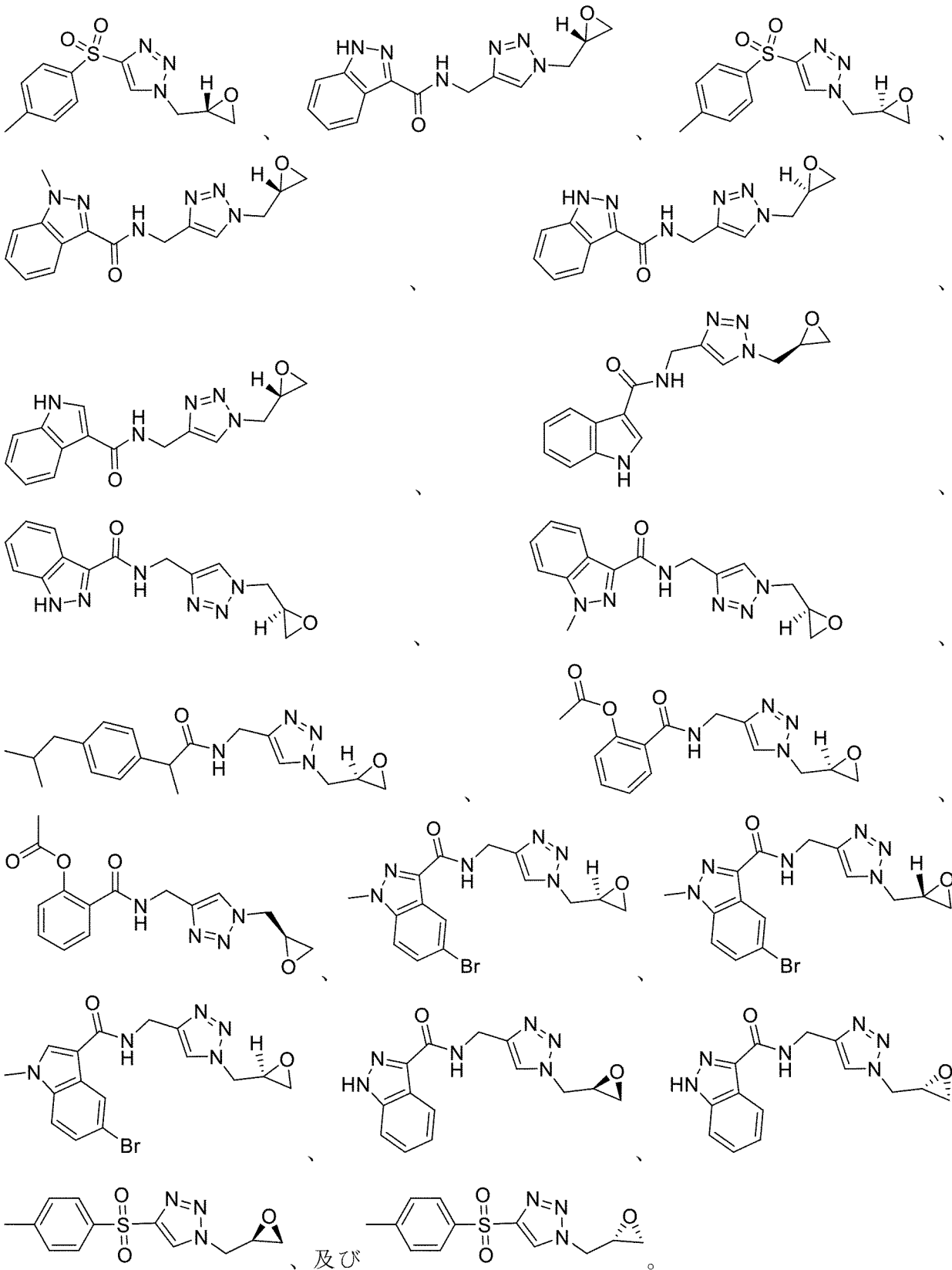
物を NaOH (1N) 及びアセトンと室温で 30 分間反応させて、アミド部分を含み、トリアゾールを含まない最終化合物を得た。

【0432】

以下の化合物を、例えば一部の事例では、上記の実施例 19 ~ 21 に示されるスキームに類似した合成スキームに従うことによって合成した：

【化 475】





10

20

30

40

【 0 4 3 3 】

本明細書に記載される実施例及び実施形態が例示説明を目的とするにすぎず、当業者にはそれらに照らした種々の修正または変更が示唆され、かつそれらが本願の趣旨及び権限ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれるものであることが理解される。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、参照によりそれらの全体が全目的で本明細書に援用される。

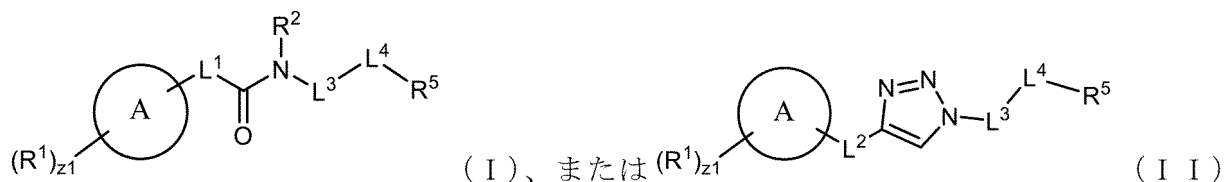
50

【 0 4 3 4 】

実施形態の列挙

実施形態 I - 1 . 式 :

【 化 4 7 6 】



10

を有する化合物であって、式中、

環 A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n-1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v-1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(=O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(=O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

20

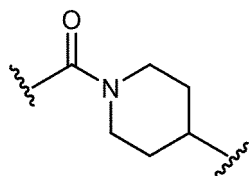
 z_1 が、0 ~ 4 の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^{2A}$ 、 $-C(O)OR^{2A}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

30

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または

【 化 4 7 7 】



であり、

L^2 が、結合、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)OCH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロアルキレンであり、

40

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換も

50

しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^3A$ 、 $-C(O)OR^3A$ 、 $-C(O)NR^3AR^3B$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NH C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^4A$ 、 $-C(O)OR^4A$ 、 $-C(O)NR^4AR^4B$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または E であり、

E が、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

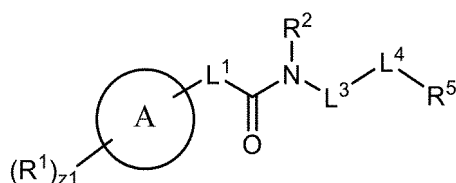
n_1 が独立して、0 ~ 4 の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、1 または 2 である、前記化合物。

【0435】

実施形態 I - 2 . 式 :

【化 478】



を有する、実施形態 I - 1 に記載の化合物。

【0436】

実施形態 I - 3 .

環 A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SO_2R^{1D}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

10

z が、0 ~ 4 の整数であり、

R^2 が独立して、水素または非置換アルキルであり、

L^1 が、結合、非置換アルキレン、または非置換シクロアルキレンであり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、各 X^1 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である、実施形態 I - 2 に記載の化合物。

20

【0437】

実施形態 I - 4 . 環 A がフェニルまたは5 ~ 9 員ヘテロアリールである、実施形態 I - 2 ~ I - 3 のいずれか1つに記載の化合物。

【0438】

実施形態 I - 5 . 環 A がフェニルである、実施形態 I - 2 ~ I - 3 のいずれか1つに記載の化合物。

【0439】

実施形態 I - 6 . 環 A が5 ~ 9 員ヘテロアリールである、実施形態 I - 2 ~ I - 3 のいずれか1つに記載の化合物。

【0440】

実施形態 I - 7 . 環 A がピリジルである、実施形態 I - 2 ~ I - 3 のいずれか1つに記載の化合物。

30

【0441】

実施形態 I - 8 . 環 A がインダゾリルである、実施形態 I - 2 ~ I - 3 のいずれか1つに記載の化合物。

【0442】

実施形態 I - 9 . R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、非置換 C_1 ~ C_6 アルキル、非置換2 ~ 6 員ヘテロアルキル、非置換 C_3 ~ C_6 シクロアルキル、非置換3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、非置換フェニル、または非置換5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} が独立して、水素、非置換 C_1 ~ C_6 アルキル、非置換2 ~ 6 員ヘテロアルキル、非置換 C_3 ~ C_6 シクロアルキル、非置換3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、非置換フェニル、または非置換5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、非置換3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは非置換5 ~ 6 員ヘテロアリールを形成してもよい、実施形態 I - 2 ~ I - 8 のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0443】

実施形態 I - 10 . R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NHPh$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である、実施形態 I - 2 ~ I - 8 のいずれか1つに記載の化合物。

50

【 0 4 4 4 】

実施形態 I - 1 1 . z 1 が 0 である、実施形態 I - 2 ~ I - 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 4 4 5 】

実施形態 I - 1 2 . z 1 が 1 である、実施形態 I - 2 ~ I - 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 4 4 6 】

実施形態 I - 1 3 . z 1 が 2 である、実施形態 I - 2 ~ I - 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 4 4 7 】

実施形態 I - 1 4 . R ² が水素である、実施形態 I - 2 ~ I - 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 4 4 8 】

実施形態 I - 1 5 . R ² が - C H ₃ である、実施形態 I - 2 ~ I - 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 4 4 9 】

実施形態 I - 1 6 . L ¹ が結合である、実施形態 I - 2 ~ I - 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 4 5 0 】

実施形態 I - 1 7 . L ¹ が - C H ₂ - である、実施形態 I - 2 ~ I - 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 4 5 1 】

実施形態 I - 1 8 . L ¹ が - C (C H ₃) ₂ - である、実施形態 I - 2 ~ I - 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

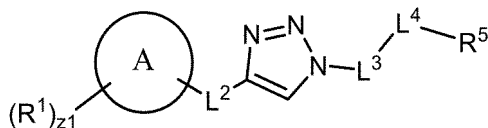
【 0 4 5 2 】

実施形態 I - 1 9 . L ¹ が非置換シクロプロピレンである、実施形態 I - 2 ~ I - 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 4 5 3 】

実施形態 I - 2 0 . 式

【 化 4 7 9 】



を有する、実施形態 I - 1 に記載の化合物。

【 0 4 5 4 】

実施形態 I - 2 1 .

環 A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

R ¹ が独立して、ハロゲン、- C X ¹ ₃、- C H X ¹ ₂、- C H ₂ X ¹、- C N、- S R ^{1 D}、- S O ₂ R ^{1 D}、- N H C (O) N R ^{1 A} R ^{1 B}、- N (O) ₂、- N R ^{1 A} R ^{1 B}、- C (O) R ^{1 C}、- C (O) O R ^{1 C}、- C (O) N R ^{1 A} R ^{1 B}、- O R ^{1 D}、- O C X ¹ ₃、- O C H X ¹ ₂、- O C H ₂ X ¹、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2 つの隣接した R ¹ 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

z 1 が、0 ~ 4 の整数であり、

L ² が、結合、- O -、- C (O) -、- C (O) O -、- O C (O) -、- S -、- S O -、- S (O) ₂ -、- N H -、- N H C (O) -、- C (O) N H -、- S O ₂ N

10

20

30

40

50

H -、-NH₂SO₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH-、-C(O)OCH₂-、-CH₂OC(O)-、-C(O)NHCH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHCH₂-、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロアルキレンであり、

各 R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D} が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、各 X¹ が独立して、-F、-Cl、-Br、または -I である、実施形態 I - 20 に記載の化合物。

10

【0455】

実施形態 I - 22 . 環 A が C₆ ~ C₁₀ アリールまたは 5 ~ 9 員ヘテロアリールである、実施形態 I - 20 ~ I - 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0456】

実施形態 I - 23 . 環 A がフェニルである、実施形態 I - 20 ~ I - 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0457】

実施形態 I - 24 . 環 A がナフチルである、実施形態 I - 20 ~ I - 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0458】

実施形態 I - 25 . 環 A が 5 ~ 9 員ヘテロアリールである、実施形態 I - 20 ~ I - 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0459】

実施形態 I - 26 . 環 A がインダゾリルである、実施形態 I - 20 ~ I - 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0460】

実施形態 I - 27 . R¹ が独立して、ハロゲン、-CX¹₃、-CHX¹₂、-CH₂X¹、-CN、-SR^{1D}、-N(O)₂、-SO₂R^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、非置換 2 ~ 6 員ヘテロアルキル、非置換 C₃ ~ C₆ シクロアルキル、非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、非置換フェニル、または非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、各 R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D} が独立して、水素、非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、非置換 2 ~ 6 員ヘテロアルキル、非置換 C₃ ~ C₆ シクロアルキル、非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、非置換フェニル、または非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールを形成してもよい、実施形態 I - 20 ~ I - 26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0461】

実施形態 I - 28 . R¹ が独立して、ハロゲン、-CX¹₃、-CHX¹₂、-CH₂X¹、-OCX¹₃、-OCHX¹₂、-OCH₂X¹、-CN、-N(O)₂、-SO₂CH₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、または -CH₂CH₃ である、実施形態 I - 20 ~ I - 26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0462】

実施形態 I - 29 . z₁ が 0 である、実施形態 I - 20 ~ I - 28 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0463】

実施形態 I - 30 . z₁ が 1 である、実施形態 I - 20 ~ I - 28 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0464】

実施形態 I - 31 . z₁ が 2 である、実施形態 I - 20 ~ I - 28 のいずれか 1 つに記載

50

載の化合物。

【0465】

実施形態 I - 32 . L² が、結合、- S (O)₂ -、- C (O) O C H₂ -、- C H₂ O C (O) -、- C (O) N H C H₂ -、- C H₂ N H C (O) -、- C H₂ N H C H₂ -、または - C H₂ - である、実施形態 I - 20 ~ I - 31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0466】

実施形態 I - 33 . L² が結合である、実施形態 I - 20 ~ I - 31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0467】

実施形態 I - 34 . L² が - S (O)₂ - である、実施形態 I - 20 ~ I - 31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0468】

実施形態 I - 35 . L² が - C (O) O C H₂ - である、実施形態 I - 20 ~ I - 31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0469】

実施形態 I - 36 . L² が - C (O) N H C H₂ - である、実施形態 I - 20 ~ I - 31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0470】

実施形態 I - 37 . L² が - C H₂ N H C H₂ - である、実施形態 I - 20 ~ I - 31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0471】

実施形態 I - 38 . L² が - C H₂ - である、実施形態 I - 20 ~ I - 31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0472】

実施形態 I - 39 . L³ が、結合、- S (O)₂ -、- N (R³) -、- O -、- S -、- C (O) -、- C (O) N (R³) -、- N (R³) C (O) -、- N (R³) C (O) N H -、- N H C (O) N (R³) -、- C (O) O -、- O C (O) -、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R³ が独立して、水素、- C X³₃、- C H X³₂、- C H₂ X³、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、各 X³ が独立して、- F、- C l、- B r、または - I である、実施形態 I - 1 ~ I - 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0473】

実施形態 I - 40 . L³ が、結合、- S (O)₂ -、- N H -、- C (O) N H -、- N H C (O) -、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキレン、置換もしくは非置換 2 ~ 6 員ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C₃ ~ C₆ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換フェニレン、または置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリーレンである、実施形態 I - 1 ~ I - 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0474】

実施形態 I - 41 . L³ が結合である、実施形態 I - 1 ~ I - 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0475】

実施形態 I - 42 . L³ が置換もしくは非置換メチレンである、実施形態 I - 1 ~ I - 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0476】

10

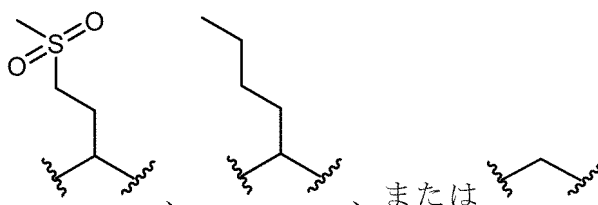
20

30

40

50

実施形態 I - 43 . L³ が、
【化 480】



である、実施形態 I - 1 ~ I - 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0477】

実施形態 I - 44 . L³ が非置換メチレンである、実施形態 I - 1 ~ I - 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0478】

実施形態 I - 45 . L³ が

【化 481】



である、実施形態 I - 1 ~ I - 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0479】

実施形態 I - 46 . L⁴ が、結合、-S(O)₂-、-N(R⁴)-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R⁴)-、-N(R⁴)C(O)-、-N(R⁴)C(O)NH-、-NHC(O)N(R⁴)-、-C(O)O-、-OC(O)-、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R⁴ が独立して、水素、-CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 X⁴ が独立して、-F、-Cl、-Br、または -I である、実施形態 I - 1 ~ I - 45 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0480】

実施形態 I - 47 . L⁴ が、結合、-S(O)₂-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキレン、置換もしくは非置換 2 ~ 6 員ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C₃ ~ C₆ シクロアルキレン、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換フェニレン、または置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリーレンである、実施形態 I - 1 ~ I - 45 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0481】

実施形態 I - 48 . L⁴ が結合である、実施形態 I - 1 ~ I - 45 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0482】

実施形態 I - 49 . L⁴ が置換もしくは非置換メチレンである、実施形態 I - 1 ~ I - 45 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0483】

実施形態 I - 50 . L⁴ が、

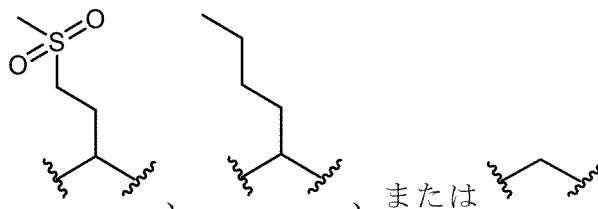
10

20

30

40

【化 4 8 2】



である、実施形態 I - 1 ~ I - 4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 8 4】

実施形態 I - 5 1 . L⁴ が非置換メチレンである、実施形態 I - 1 ~ I - 4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 8 5】

実施形態 I - 5 2 . L⁴ が、

【化 4 8 3】



である、実施形態 I - 1 ~ I - 4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 8 6】

実施形態 I - 5 3 . R⁵ が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 I - 1 ~ I - 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 8 7】

実施形態 I - 5 4 . R⁵ が独立して、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、置換もしくは非置換 2 ~ 6 員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C₃ ~ C₆ シクロアルキル、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 I - 1 ~ I - 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 8 8】

実施形態 I - 5 5 . R⁵ が独立して、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 I - 1 ~ I - 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 8 9】

実施形態 I - 5 6 . R⁵ が独立して、任意選択で 1 つまたは複数の独立した置換基、サイズ限定置換基、または低級置換基で置換されている、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 I - 1 ~ I - 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 9 0】

実施形態 I - 5 7 . R⁵ が、

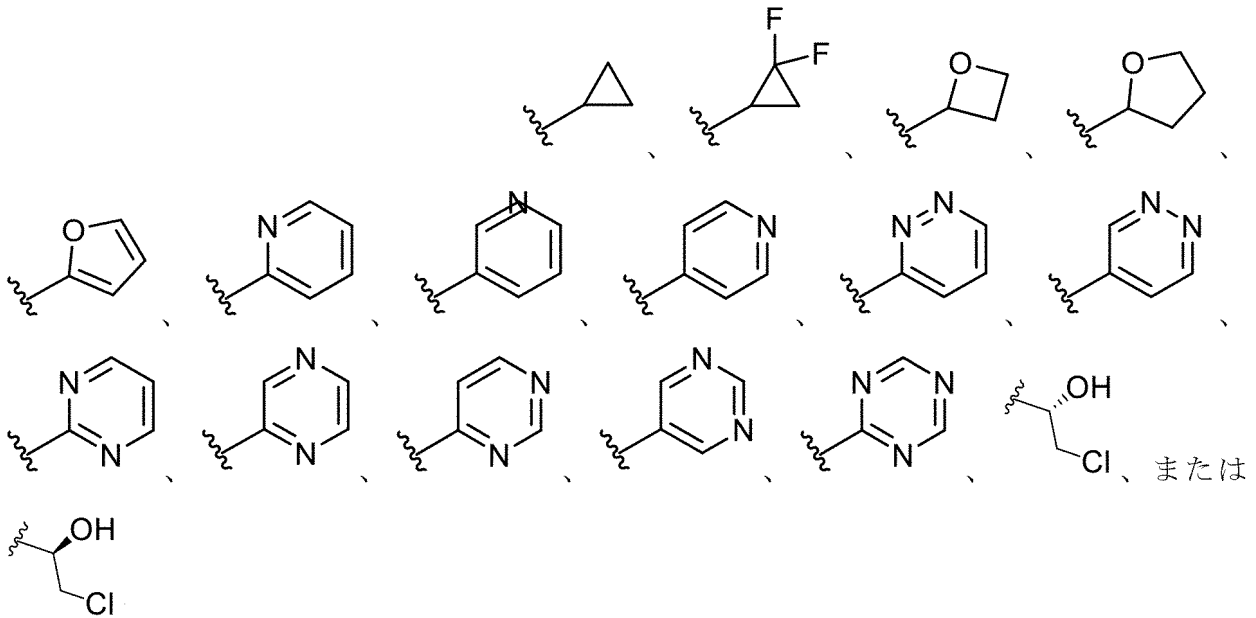
10

20

30

40

【化 4 8 4】



10

である、実施形態 I - 1 ~ I - 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0491】

20

実施形態 I - 58 . R^5 が E である、実施形態 I - 1 ~ I - 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0492】

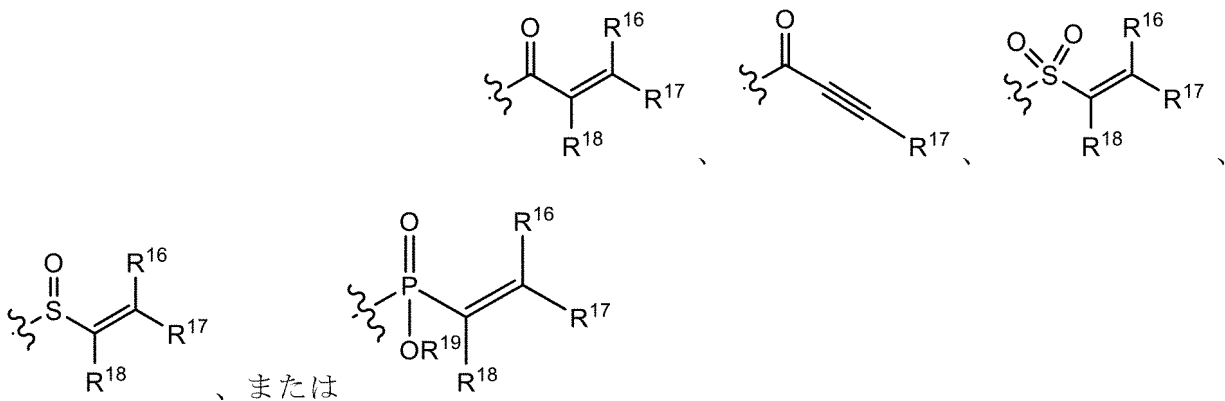
実施形態 I - 59 . E が共有結合性ヒスチジン結合部分である、実施形態 I - 58 に記載の化合物。

【0493】

実施形態 I - 60 . E が、

【化 4 8 5】

30



であり、

40

式中、 R^{16} が独立して、水素、ハロゲン、 CX^{16}_3 、 $-CHX^{16}_2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n16}R^{16D}$ 、 $-SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHN^{16A}R^{16B}$ 、 $-ONR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHC=(O)NHN^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHC(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-N(O)_m16$ 、 $-NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-C(O)R^{16C}$ 、 $-C(O)-OR^{16C}$ 、 $-C(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-OR^{16D}$ 、 $-NR^{16A}SO_2R^{16D}$ 、 $-NR^{16A}C(O)R^{16C}$ 、 $-NR^{16A}C(O)OR^{16C}$ 、 $-NR^{16A}OR^{16C}$ 、 $-OCX^{16}_3$ 、 $-OCHX^{16}_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

50

R^{17} が独立して、水素、ハロゲン、 CX^{17}_3 、 $-CHX^{17}_2$ 、 $-CH_2X^{17}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n17}R^{17D}$ 、 $-SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHN R^{17A}R^{17B}$ 、 $-ONR^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHC = (O)NHN R^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHC(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-N(O)_m^{17}$ 、 $-NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-C(O)R^{17C}$ 、 $-C(O)-OR^{17C}$ 、 $-C(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-OR^{17D}$ 、 $-NR^{17A}SO_2R^{17D}$ 、 $-NR^{17A}C(O)R^{17C}$ 、 $-NR^{17A}C(O)OR^{17C}$ 、 $-NR^{17A}OR^{17C}$ 、 $-OCX^{17}_3$ 、 $-OCHX^{17}_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{18} が独立して、水素、ハロゲン、 CX^{18}_3 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n18}R^{18D}$ 、 $-SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHN R^{18A}R^{18B}$ 、 $-ONR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC = (O)NHN R^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-N(O)_m^{18}$ 、 $-NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-C(O)R^{18C}$ 、 $-C(O)-OR^{18C}$ 、 $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-OR^{18D}$ 、 $-NR^{18A}SO_2R^{18D}$ 、 $-NR^{18A}C(O)R^{18C}$ 、 $-NR^{18A}C(O)OR^{18C}$ 、 $-NR^{18A}OR^{18C}$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{19} が独立して、水素、ハロゲン、 CX^{19}_3 、 $-CHX^{19}_2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n19}R^{19D}$ 、 $-SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHN R^{19A}R^{19B}$ 、 $-ONR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC = (O)NHN R^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-N(O)_m^{19}$ 、 $-NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-C(O)R^{19C}$ 、 $-C(O)-OR^{19C}$ 、 $-C(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-OR^{19D}$ 、 $-NR^{19A}SO_2R^{19D}$ 、 $-NR^{19A}C(O)R^{19C}$ 、 $-NR^{19A}C(O)OR^{19C}$ 、 $-NR^{19A}OR^{19C}$ 、 $-OCX^{19}_3$ 、 $-OCHX^{19}_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{16C} 、 R^{16D} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{17C} 、 R^{17D} 、 R^{18A} 、 R^{18B} 、 R^{18C} 、 R^{18D} 、 R^{19A} 、 R^{19B} 、 R^{19C} 、 R^{19D} が独立して、水素、ハロゲン、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^{16A} 及び R^{16B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{17A} 及び R^{17B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{18A} 及び R^{18B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合した R^{19A} 及び R^{19B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、各 X 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 、及び X^{19} が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、 $n16$ 、 $n17$ 、 $n18$ 、 $n19$ 、 $v16$ 、 $v17$ 、 $v18$ 、及び $v19$ が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、 $m16$ 、 $m17$ 、 $m18$ 、及び $m19$ が独

10

20

30

40

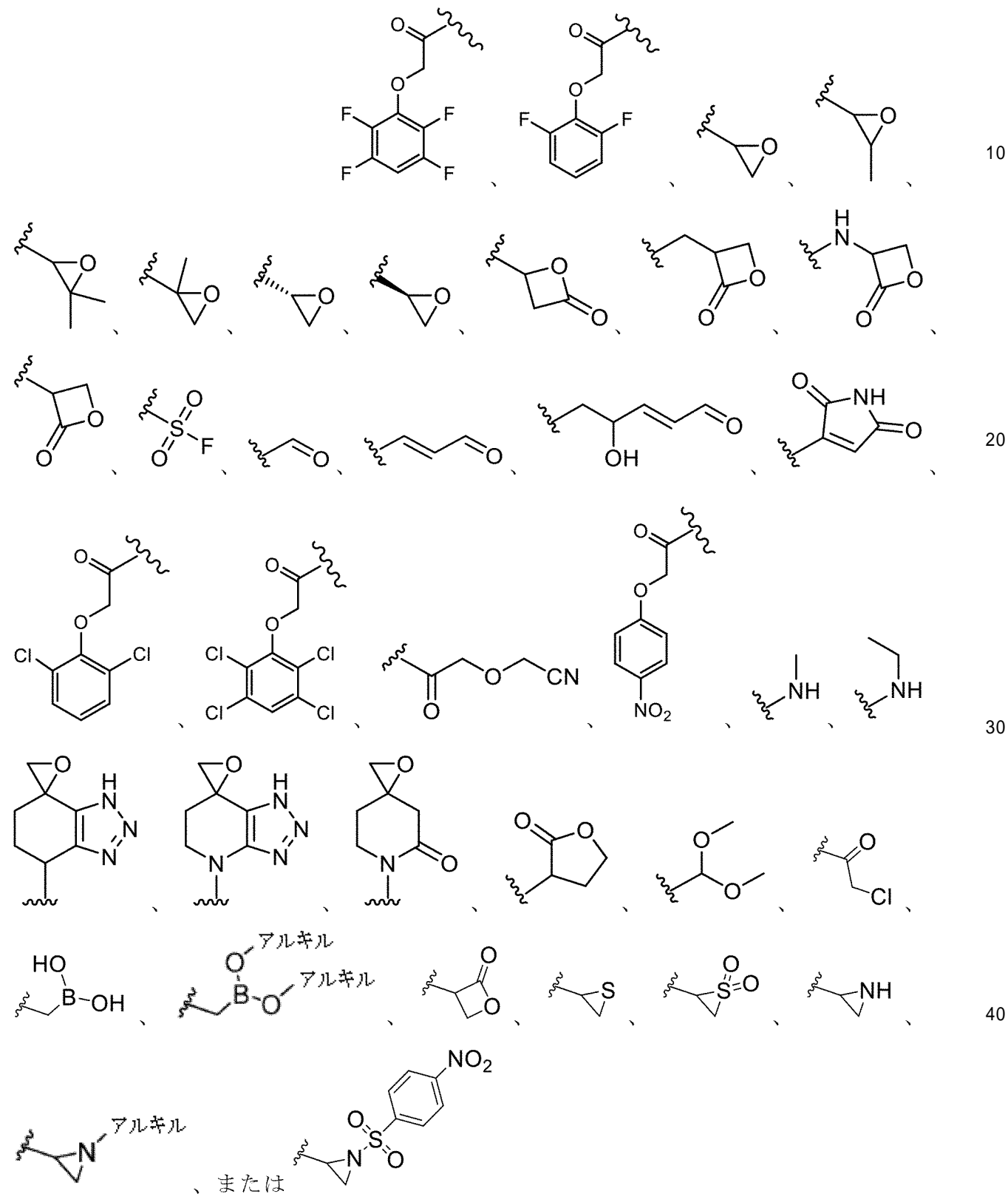
50

立して、1～2の整数である、実施形態I-59に記載の化合物。

【0494】

実施形態I-61、Eが、

【化486】

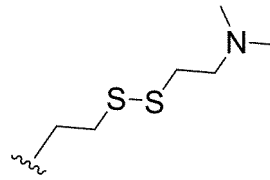
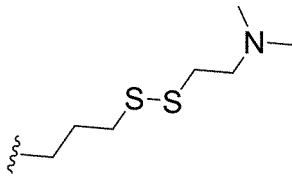


である、実施形態I-59に記載の化合物。

【0495】

実施形態I-62、-L³-L⁴-R⁵が、

【化 4 8 7】



または

10

ではない、実施形態 I - 1 ~ I - 6 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 9 6】

実施形態 I - 6 3 . 実施形態 I - 1 ~ I - 6 2 のいずれか 1 つに記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

【0 4 9 7】

実施形態 I - 6 4 . K - R a s タンパク質の活性レベルの低減方法であって、前記 K - R a s タンパク質を実施形態 1 ~ 6 2 のいずれか 1 つに記載の化合物と接触させることを含む、前記方法。

20

【0 4 9 8】

実施形態 I - 6 5 . 前記化合物が、ヒト K - R a s の H 9 5 に対応する前記 K - R a s アミノ酸と接触する、実施形態 I - 6 4 に記載の方法。

【0 4 9 9】

実施形態 I - 6 6 . 前記化合物が、ヒト K - R a s の H 9 5 に対応する前記 K - R a s アミノ酸に共有結合する、実施形態 I - 6 4 に記載の方法。

【0 5 0 0】

実施形態 I - 6 7 . 前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 A である、実施形態 I - 6 4 ~ I - 6 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 5 0 1】

実施形態 I - 6 8 . 前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 B である、実施形態 I - 6 4 ~ I - 6 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0 5 0 2】

実施形態 I - 6 9 . ヒト K - R a s 4 A 及びヒト K - R a s 4 B の両方の活性レベルを低減することを含む、実施形態 I - 6 4 ~ I - 6 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 5 0 3】

実施形態 I - 7 0 . 前記 K - R a s タンパク質の活性が、細胞増殖を高める、実施形態 I - 6 4 ~ I - 6 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 5 0 4】

実施形態 I - 7 1 . 前記 K - R a s タンパク質の活性が、G T P a s e 活性ではない、実施形態 I - 6 4 ~ I - 7 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0 5 0 5】

実施形態 I - 7 2 . がんの治療方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の実施形態 I - 1 ~ I - 6 2 のいずれか 1 つに記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【0 5 0 6】

実施形態 I - 7 3 . 前記がんが、膵臓がん、肺がん、または結腸直腸がんである、実施形態 I - 7 2 に記載の方法。

【0 5 0 7】

実施形態 I - 7 4 . 前記がんが、K - R a s 活性に関連する、実施形態 I - 7 2 に記載

50

の方法。

【0508】

実施形態 I - 75 . K - R a s タンパク質の活性レベルの低減を必要とする対象における前記 K - R a s タンパク質の活性レベルの低減用の医薬の製造における、実施形態 I - 1 ~ I - 62 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【0509】

実施形態 I - 76 . 前記化合物が、ヒト K - R a s の H 9 5 に対応する前記 K - R a s アミノ酸と接触する、実施形態 I - 75 に記載の使用。

【0510】

実施形態 I - 77 . 前記化合物が、ヒト K - R a s の H 9 5 に対応する前記 K - R a s アミノ酸に共有結合する、実施形態 I - 75 に記載の使用。

【0511】

実施形態 I - 78 . 前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 A である、実施形態 I - 75 ~ I - 77 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0512】

実施形態 I - 79 . 前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 B である、実施形態 I - 75 ~ I - 77 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0513】

実施形態 I - 80 . ヒト K - R a s 4 A 及びヒト K - R a s 4 B の両方の活性レベルを低減することを含む、実施形態 I - 75 ~ I - 77 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0514】

実施形態 I - 81 . 前記 K - R a s タンパク質の活性が、細胞増殖を高める、実施形態 I - 75 ~ I - 80 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0515】

実施形態 I - 82 . 前記 K - R a s タンパク質の活性が、G T P a s e 活性ではない、実施形態 I - 75 ~ I - 81 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0516】

実施形態 I - 83 . がんの治療を必要とする対象における前記がんの治療用の医薬の製造における、実施形態 I - 1 ~ I - 62 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【0517】

実施形態 I - 84 . 前記がんが、膵臓がん、肺がん、または結腸直腸がんである、実施形態 I - 83 に記載の使用。

【0518】

実施形態 I - 85 . 前記がんが、K - R a s 活性に関連する、実施形態 I - 83 に記載の使用。

【0519】

実施形態 I - 86 . K - R a s タンパク質の活性レベルの低減を必要とする対象における前記 K - R a s タンパク質の活性レベルの低減方法において使用するための、実施形態 I - 1 ~ I - 62 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0520】

実施形態 I - 87 . 前記化合物が、ヒト K - R a s の H 9 5 に対応する前記 K - R a s アミノ酸と接触する、実施形態 I - 86 に記載の使用のための化合物。

【0521】

実施形態 I - 88 . 前記化合物が、ヒト K - R a s の H 9 5 に対応する前記 K - R a s アミノ酸に共有結合する、実施形態 I - 86 に記載の使用のための化合物。

【0522】

実施形態 I - 89 . 前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 A である、実施形態 I - 86 ~ I - 88 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

【0523】

実施形態 I - 90 . 前記 K - R a s タンパク質がヒト K - R a s 4 B である、実施形

10

20

30

40

50

態 I - 86 ~ I - 88 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

【0524】

実施形態 I - 91 . ヒト K - R a s 4 A 及びヒト K - R a s 4 B の両方の活性レベルを低減することを含む、実施形態 I - 86 ~ I - 88 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

【0525】

実施形態 I - 92 . 前記 K - R a s タンパク質の活性が、細胞増殖を高める、実施形態 I - 86 ~ I - 91 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

【0526】

実施形態 I - 93 . 前記 K - R a s タンパク質の活性が、G T P a s e 活性ではない、実施形態 I - 86 ~ I - 92 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

10

【0527】

実施形態 I - 94 . がんの治療を必要とする対象における前記がんの治療方法において使用するための、実施形態 I - 1 ~ I - 62 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0528】

実施形態 I - 95 . 前記がんが、膵臓がん、肺がん、または結腸直腸がんである、実施形態 I - 94 に記載の使用のための化合物。

【0529】

実施形態 I - 96 . 前記がんが、K - R a s 活性に関連する、実施形態 I - 94 に記載の使用のための化合物。

20

【0530】

実施形態 I I - 1 . 式：

【化488】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

環 A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

30

R¹ が独立して、ハロゲン、- C X¹₃、- C H X¹₂、- C H₂ X¹、- C N、- S O_n R^{1D}、- S O_v N R^{1A} R^{1B}、- N H N R^{1A} R^{1B}、- O N R^{1A} R^{1B}、- N H C = (O) N H N R^{1A} R^{1B}、- N H C (O) N R^{1A} R^{1B}、- N (O)_m、- N R^{1A} R^{1B}、- C (O) R^{1C}、- C (O) - O R^{1C}、- C (O) N R^{1A} R^{1B}、- O R^{1D}、- N R^{1A} S O₂ R^{1D}、- N R^{1A} C (O) R^{1C}、- N R^{1A} C (O) O R^{1C}、- N R^{1A} O R^{1C}、- O C X¹₃、- O C H X¹₂、- O C H₂ X¹、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2 つの隣接した R¹ 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

40

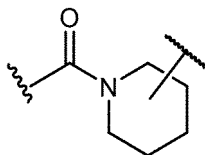
z が、0 ~ 4 の整数であり、

R² が独立して、水素、- C X²₃、- C H X²₂、- C H₂ X²、- C (O) R^{2A}、- C (O) O R^{2A}、- C (O) N R^{2A} R^{2B}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L¹ が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または

50

【化 4 8 9】



であり、

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NH$
 $C(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換

10

もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、
 R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^{3A}$ 、 $-C(O)OR^{3A}$ 、 $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換

もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
 L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NH$
 $C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換

20

もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
 R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換

もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、または E であり、
 R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアル

30

キル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、

置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
 E が、ヒスチジン結合部分であり、
 各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び
 R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、
 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換も

しくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、
 同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

40

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、
 同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、
 同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

50

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

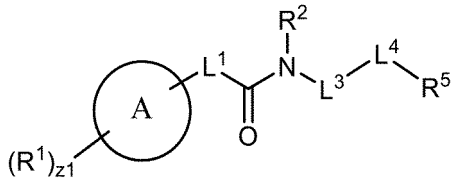
n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0531】

実施形態 II - 2 . 前記化合物が、式 (I) :

【化490】



(I)

10

のもの、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環 A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

20

2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

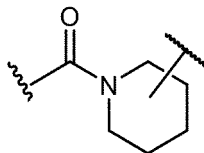
z_1 が、 $0 \sim 4$ の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^{2A}$ 、 $-C(O)OR^{2A}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

30

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または

【化491】



40

であり、

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^{3A}$

50

、 $-C(O)OR^{3A}$ 、 $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または E であり、

E が、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

各 X、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、0 ~ 4 の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、1 または 2 である、実施形態 II - 1 に記載の化合物。

【0532】

実施形態 II - 3 .

環 A が、ヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非

10

20

30

40

50

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

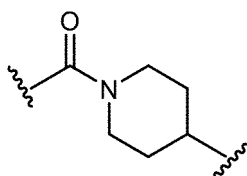
2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

z が、0～4の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^{2A}$ 、 $-C(O)OR^{2A}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または

【化492】



であり、

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^{3A}$ 、 $-C(O)OR^{3A}$ 、 $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはEであり、

Eが、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはEであり、

非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、実施形態 $II-1$ もしくは $II-2$ に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0533】

実施形態 $II-4$.

環 A が、ヘテロアリールであり、

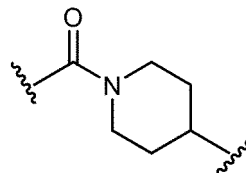
R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

z_1 が、 $0 \sim 4$ の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、または置換もしくは非置換アルキルであり、

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、または

【化493】



であり、

L^3 が、結合または置換もしくは非置換アルキレンであり、

L^4 が、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、または $-C(O)-$ であり、

R^4 が、水素または置換もしくは非置換アルキルであり、

R^5 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、及び R^{1D} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 X 、 X^1 、及び X^2 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、 n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、 m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、実施形態

II - 1 ~ II - 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0534】

実施形態 II - 5 . 環 A がアリールであるとき、 L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換シクロアルキレンである、実施形態 II - 1 もしくは II - 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0535】

実施形態 II - 6 . 前記化合物が、式 (I) のもの、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環 A が、アリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n-1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v-1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

2 つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

z が、0 ~ 4 の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^{2A}$ 、 $-C(O)OR^{2A}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^1 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換シクロアルキレンであり、

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^{3A}$ 、 $-C(O)OR^{3A}$ 、 $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテ

ロアリールであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または E であり、

E が、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

10

同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

20

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、

n_1 が独立して、0 ~ 4 の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、1 または 2 である、実施形態 II - 1 または II - 2 に記載の化合物。

【0536】

実施形態 II - 7 .

環 A が、アリールであり、

30

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}$ 、 R^{1D} 、 $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

z_1 が、0 ~ 4 の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、または置換もしくは非置換アルキルであり、

L^1 が、結合、または置換もしくは非置換アルキレンであり、

40

L^3 が、結合または置換もしくは非置換アルキレンであり、

L^4 が、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、または $-C(O)-$ であり、

R^4 が、水素または置換もしくは非置換アルキルであり、

R^5 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、及び R^{1D} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

50

各 X 、 X^1 、及び X^2 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、
 n_1 が独立して、 $0 \sim 4$ の整数であり、

m_1 及び v_1 が独立して、 1 または 2 である、実施形態 $II-1$ 、 $II-2$ 、もしくは $II-5$ のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0537】

実施形態 $II-8$ 、 L^1 が非置換アルキレンである、実施形態 $II-1 \sim II-7$ のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0538】

実施形態 $II-9$ 、 L^1 が、シクロアルキルで置換されたアルキレンである、実施形態 $1 \sim 7$ のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

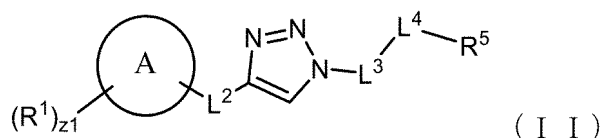
【0539】

実施形態 $II-10$ 、 L^1 が結合である、実施形態 $II-1 \sim II-7$ のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0540】

実施形態 $II-11$ 、前記化合物が、式 (II)：

【化494】



20

のものの、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
 環 A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^1D$ 、 $-SO_{v_1}NR^1AR^1B$ 、 $-NHN R^1AR^1B$ 、 $-ONR^1AR^1B$ 、 $-NHC=(O)NHN R^1AR^1B$ 、 $-NHC(O)NR^1AR^1B$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^1AR^1B$ 、 $-C(O)R^1C$ 、 $-C(O)-OR^1C$ 、 $-C(O)NR^1AR^1B$ 、 $-OR^1D$ 、 $-NR^1ASO_2R^1D$ 、 $-NR^1AC(O)R^1C$ 、 $-NR^1AC(O)OR^1C$ 、 $-NR^1AOR^1C$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2つの隣接した R^1 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

30

z_1 が、 $0 \sim 4$ の整数であり、

R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-C(O)R^2A$ 、 $-C(O)OR^2A$ 、 $-C(O)NR^2AR^2B$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

40

L^3 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(R^3)C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が独立して、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-C(O)R^3A$ 、 $-C(O)OR^3A$ 、 $-C(O)NR^3AR^3B$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテ

50

ロアリールであり、

L^4 が、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)NH-$ 、 $-NH C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはEであり、

E が、ヒスチジン結合部分であり、

各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

同じ窒素原子に結合した R^{1A} 及び R^{1B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{2A} 及び R^{2B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{3A} 及び R^{3B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

同じ窒素原子に結合した R^{4A} 及び R^{4B} 置換基が任意選択で、連結して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

各 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、 n_1 が独立して、0～4の整数であり、 m_1 及び v_1 が独立して、1または2である、実施形態II-1に記載の化合物。

【0541】

実施形態II-12.

環Aが、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v_1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

z_1 が、0～4の整数であり、

L^2 が、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロアルキレンであり、

L^3 が、結合または置換もしくは非置換アルキレンであり、

L^4 が、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、または $-C(O)-$ であり、

R^4 が独立して、水素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-C(O)R^{4A}$ 、 $-C(O)OR^{4A}$ 、 $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 R^5 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{4A} 、及び R^{4B} が独立して、水素、 $-X_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、各 X 、 X^1 、 X^4 が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり、 n_1 が独立して、0 ~ 4 の整数であり、 m_1 及び v_1 が独立して、1 または 2 である、実施形態 II - 11 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【0542】

実施形態 II - 13 . L^2 が、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロアルキレンである、実施形態 II - 1、II - 11、もしくは II - 12 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【0543】

実施形態 II - 14 . L^2 が置換ヘテロアルキレンである、実施形態 II - 1、II - 11、もしくは II - 12 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0544】

実施形態 II - 15 . L^2 が $-S(O)_2-$ または $-C(O)NHCH_2-$ である、実施形態 II - 1、II - 11、もしくは II - 12 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0545】

実施形態 II - 16 . 各 R^1 が独立して、ハロゲン、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-CN$ 、または置換もしくは非置換アルキルであり、式中、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、及び R^{1D} が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 II - 1 ~ II - 15 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【0546】

実施形態 II - 17 . 各 R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OR^{1D}$ 、または $-NR^{1A}R^{1B}$ であり、式中、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、及び R^{1D} が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換アリールである、実施形態 II - 1 ~ II - 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【0547】

実施形態 II - 18 . R^5 が、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 II - 1 ~ II - 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0548】

実施形態 II - 19 . R^5 が、 R^{13} 置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、式中、 R^{13} が独立して、 $-OR^{14}$ 、オキソ、及び $-S(O)_2R^{14}$ からなる群から選択され、式中、各 R^{14} が独立して、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換アリールである、実施形態 II - 18 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

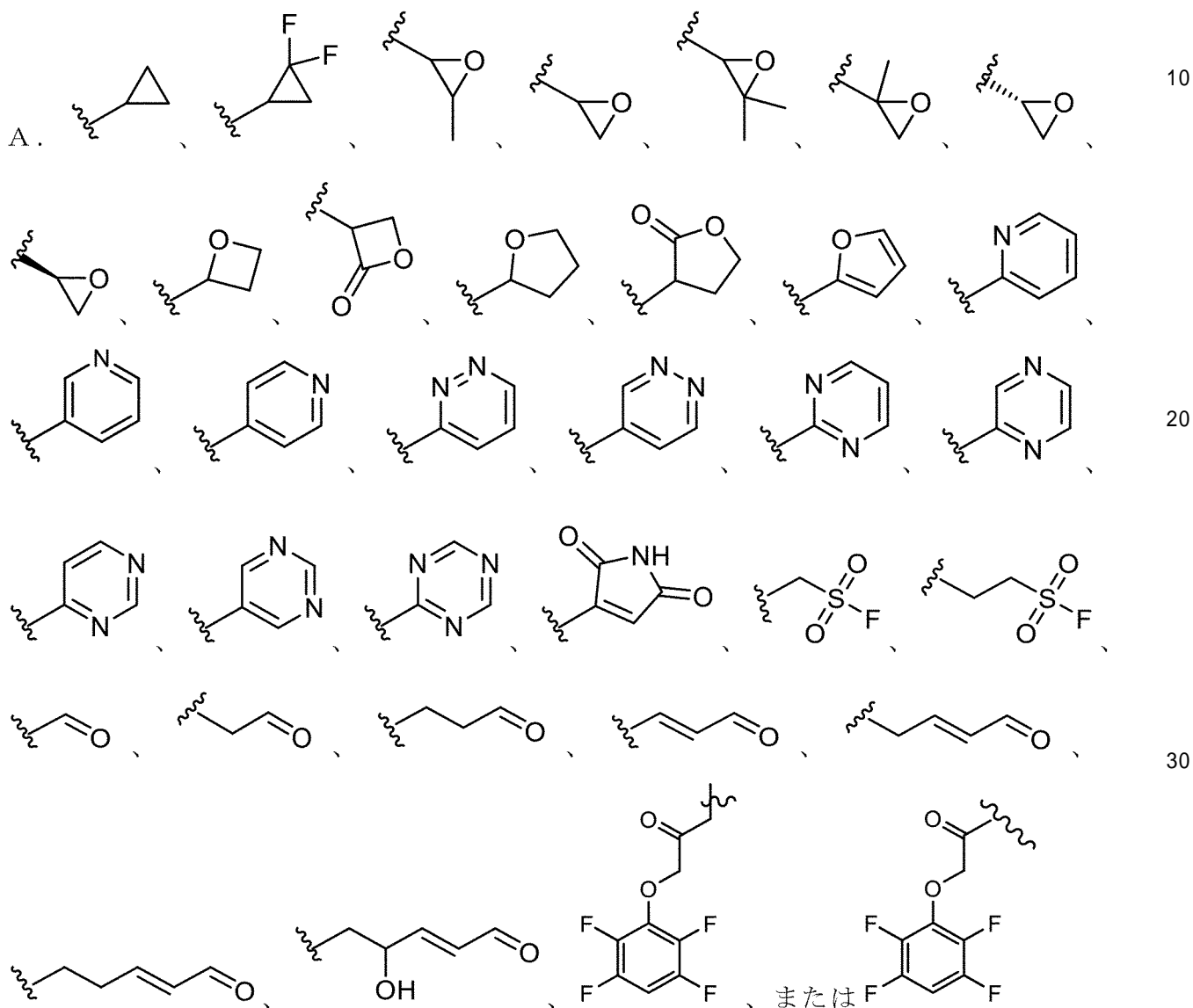
【 0 5 4 9 】

実施形態 II - 20. R⁵ が置換もしくは非置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである、実施形態 II - 1 ~ II - 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 5 0 】

実施形態 II - 21. R⁵ が、

【化 4 9 5】

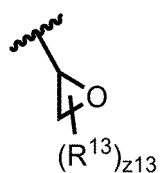


である、実施形態 I I - 1 ~ I I - 20 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 5 1 】

実施形態 II - 22、R⁵が、

【化 4 9 6】

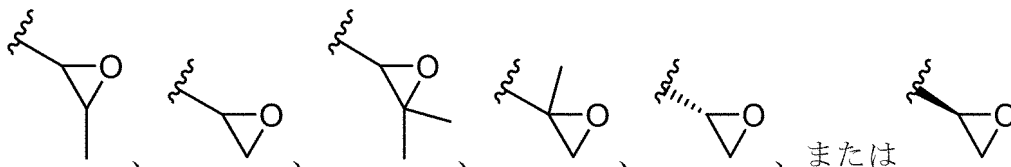


であり、式中、 R^{1-3} が、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキルであり、 z^{1-3} が、0 ~ 3 の整数である、実施形態 II - 1 ~ II - 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 5 2 】

実施形態 II - 23 . R^5 が、

【 化 4 9 7 】



である、実施形態 II - 1 ~ II - 18、II - 21、もしくは II - 22 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【 0 5 5 3 】

実施形態 II - 24 . 環 A がアリールである、実施形態 II - 1、もしくは II - 11 ~ II - 23 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 5 4 】

実施形態 II - 25 . 環 A がフェニルである、実施形態 II - 1、II - 2、もしくは II - 6 ~ II - 24 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 5 5 】

実施形態 II - 26 . 環 A が 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、実施形態 II - 1 ~ II - 4、もしくは II - 11 ~ II - 23 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【 0 5 5 6 】

実施形態 II - 27 . 環 A がインドリニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザインドリル、プリニル、インドリル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、またはベンゾチエニルである、実施形態 II - 26 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 5 7 】

実施形態 II - 28 . 環 A がインドリルである、実施形態 II - 27 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【 0 5 5 8 】

実施形態 II - 29 . L^3 が置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである、実施形態 II - 1 ~ II - 28 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

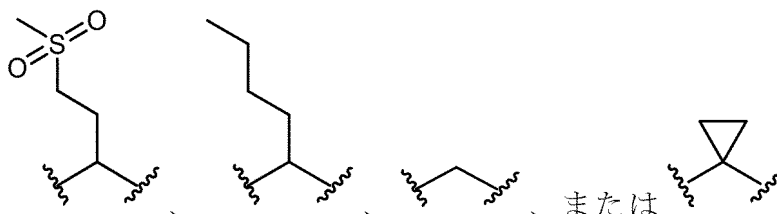
【 0 5 5 9 】

実施形態 II - 30 . L^3 が非置換メチレンである、実施形態 II - 1 ~ II - 29 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 6 0 】

実施形態 II - 31 . L^3 が、

【 化 4 9 8 】



である、実施形態 II - 1 ~ II - 30 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

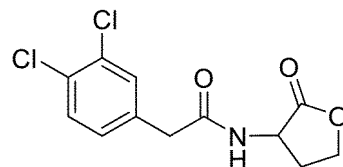
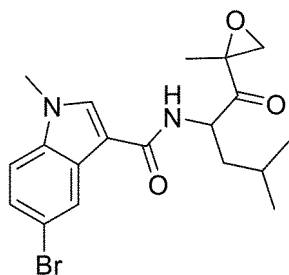
40

【 0 5 6 1 】

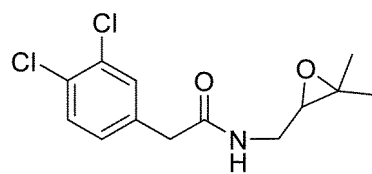
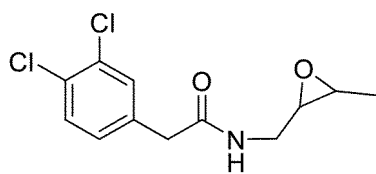
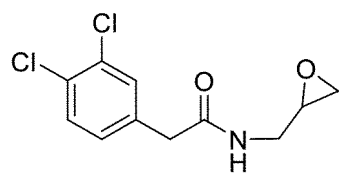
実施形態 II - 32 . 前記化合物が、

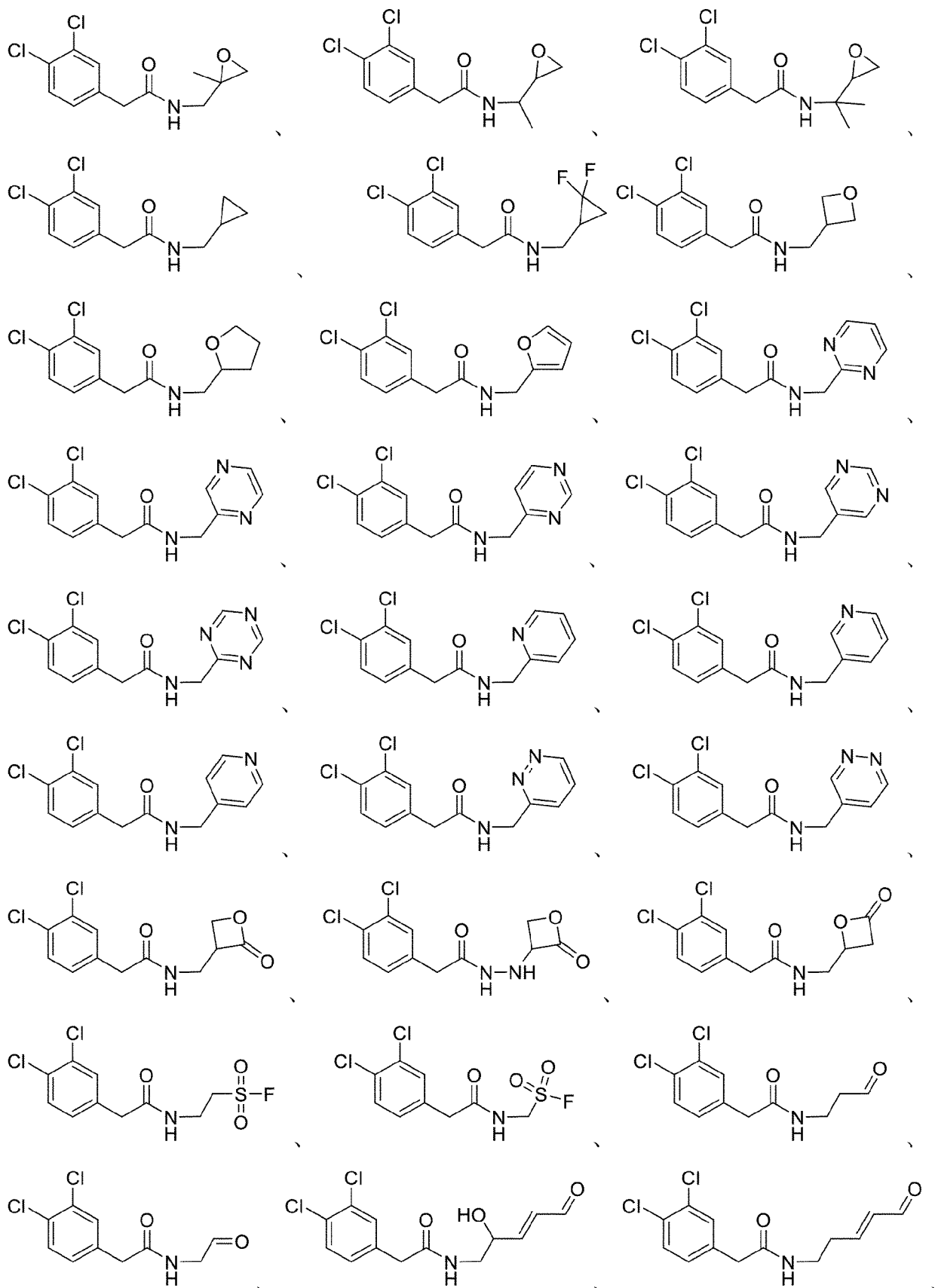
50

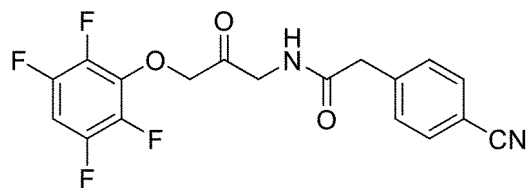
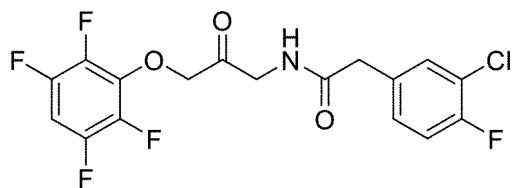
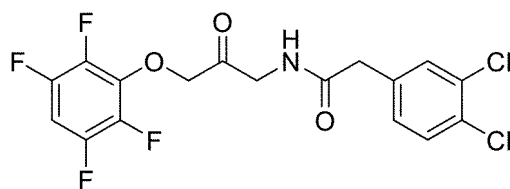
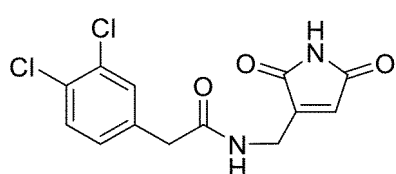
B .



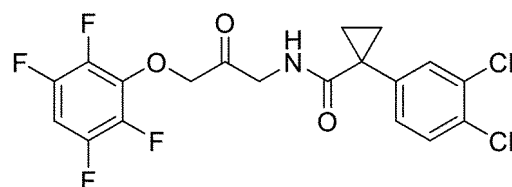
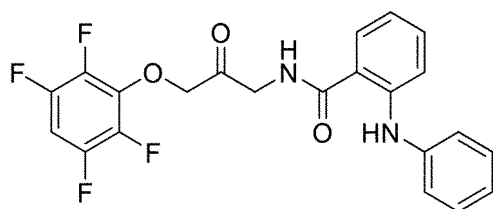
10



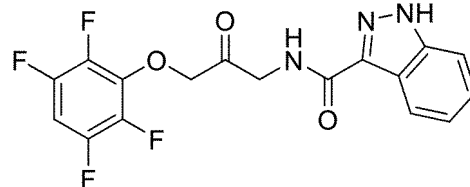
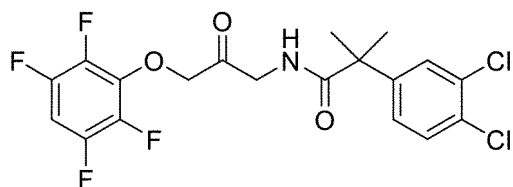




10



20



、もしくは

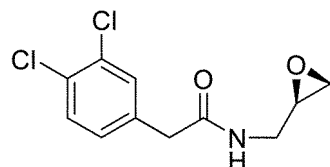
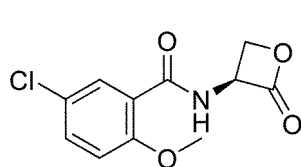
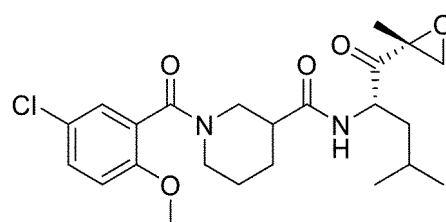
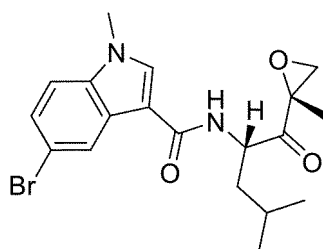
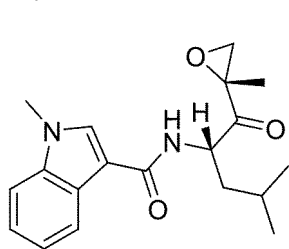
、またはこれらのうちのいずれかの薬学的に許容される塩である、実施形態 I I - 1 または I I - 2 に記載の化合物。

【 0 5 6 2 】

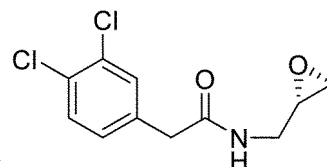
実施形態 I I - 3 3 . 前記化合物が、

【 化 5 0 0 】

30



、もしくは



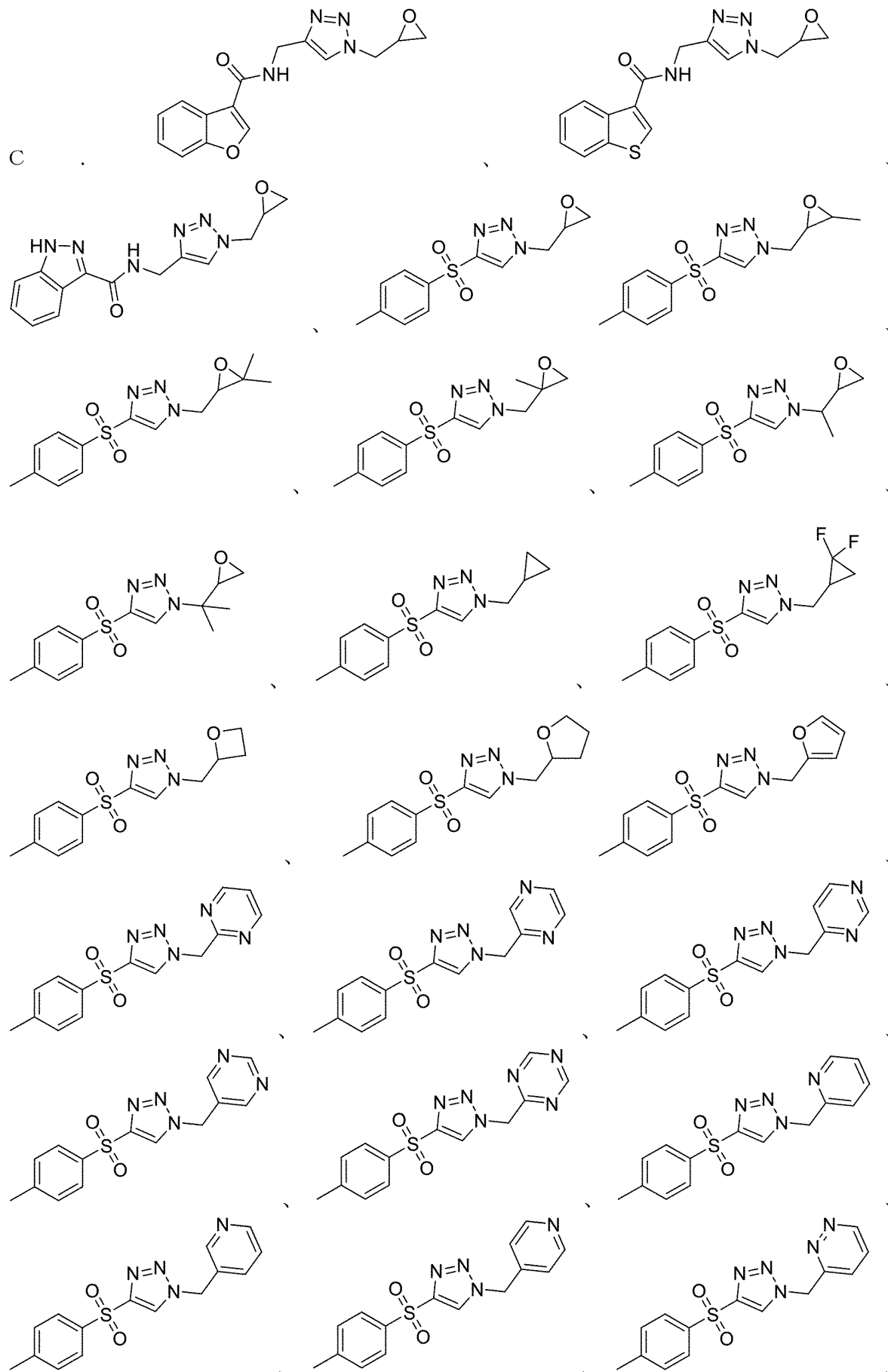
40

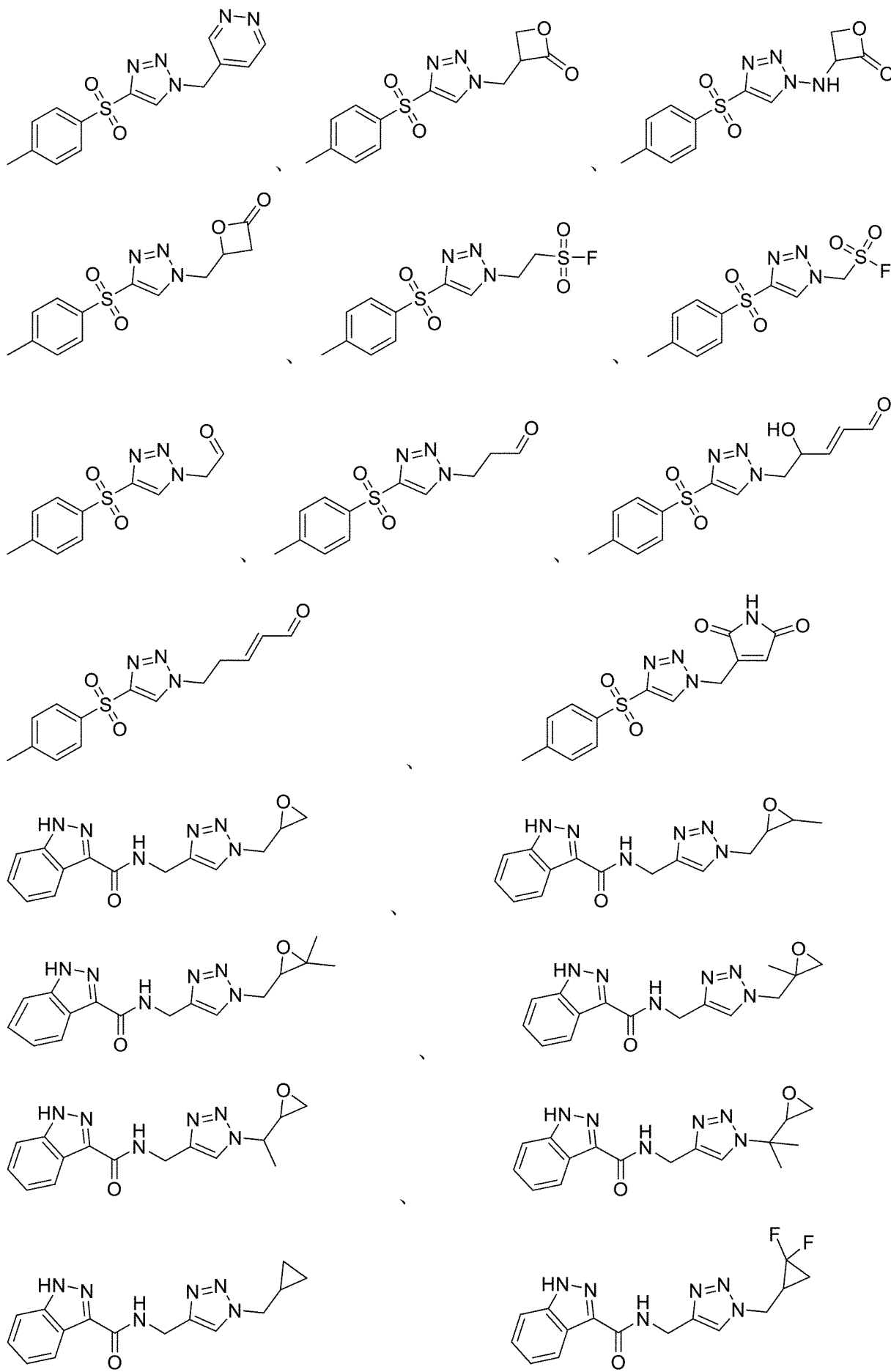
、またはこれらのうちのいずれかの薬学的に許容される塩である、実施形態 I I - 1 または I I - 2 に記載の化合物。

【 0 5 6 3 】

実施形態 I I - 3 4 . 前記化合物が、

【化 5 0 1】



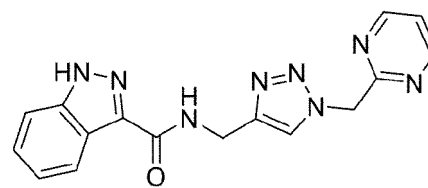
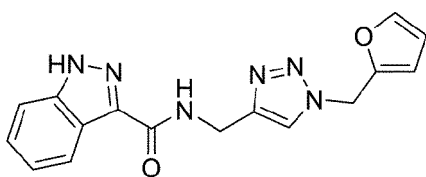
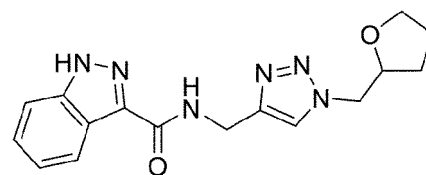
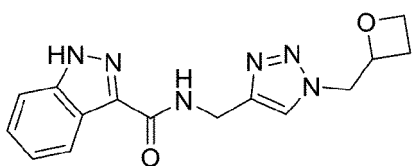


10

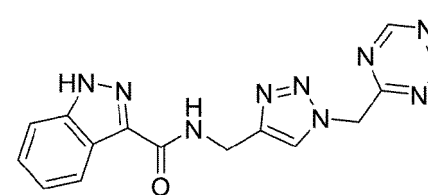
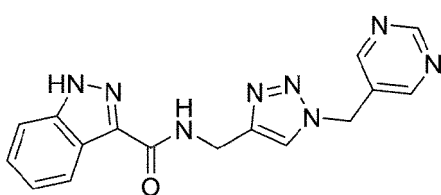
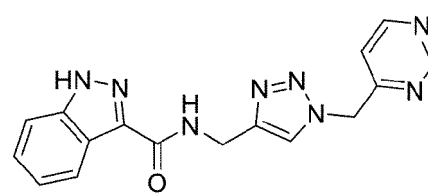
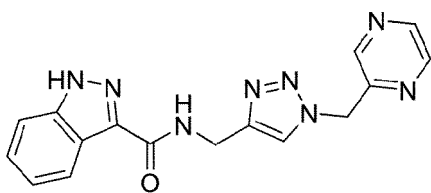
20

30

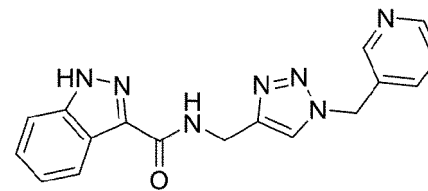
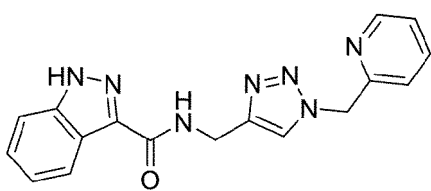
40



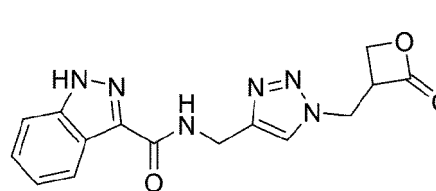
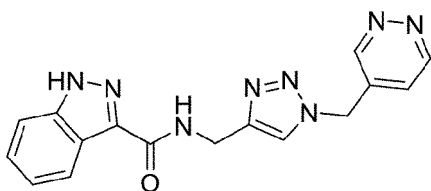
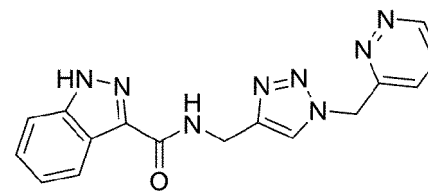
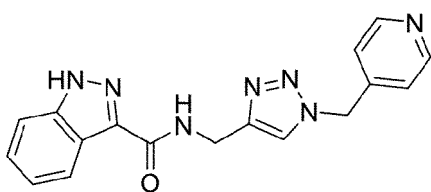
10



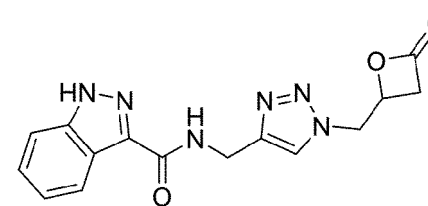
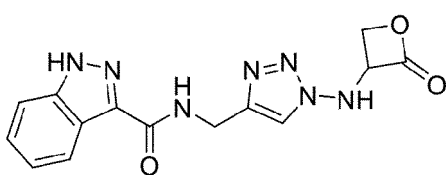
20

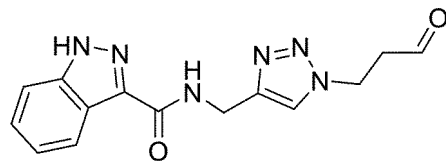
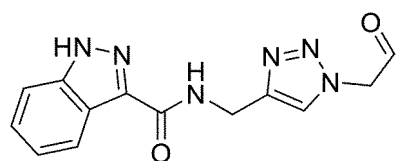
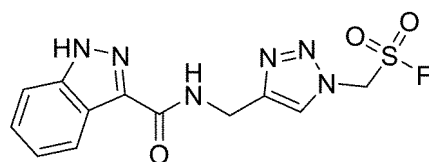
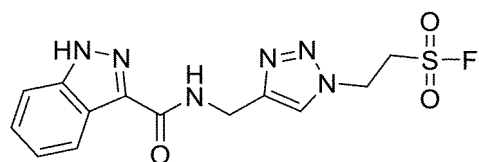


30

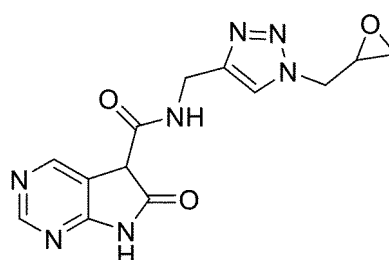
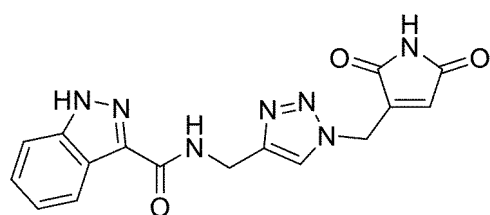
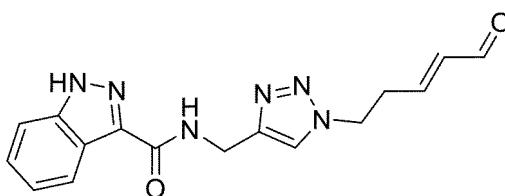
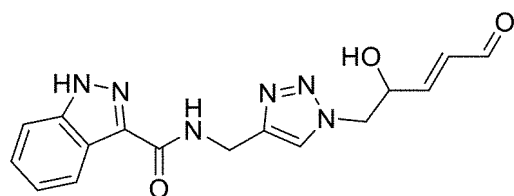


40

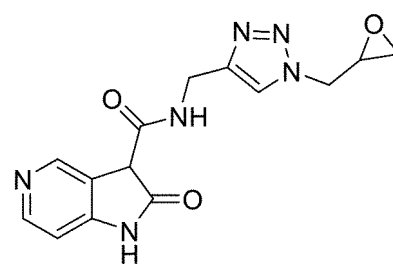
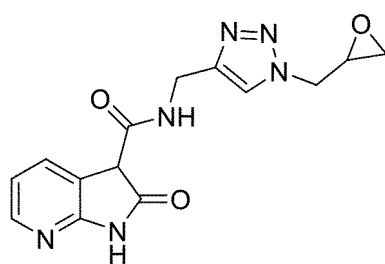
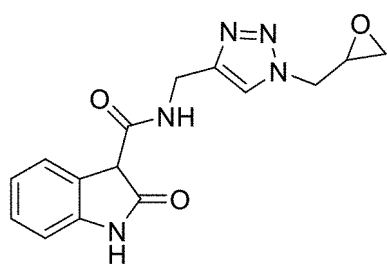




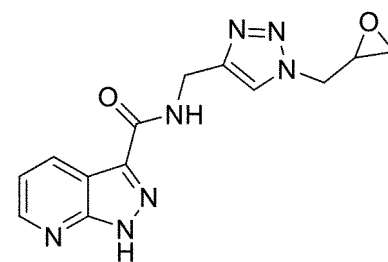
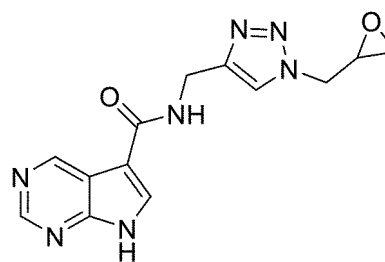
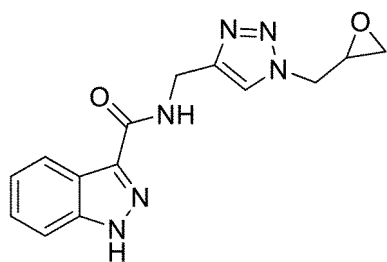
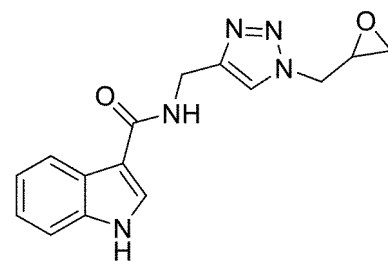
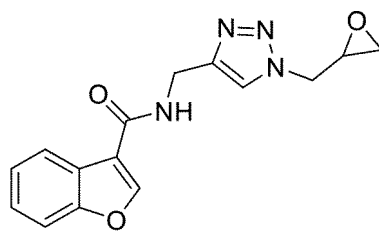
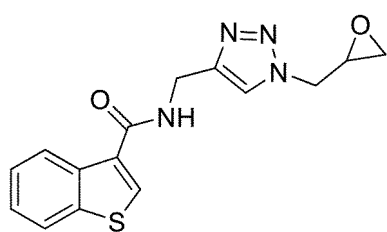
10



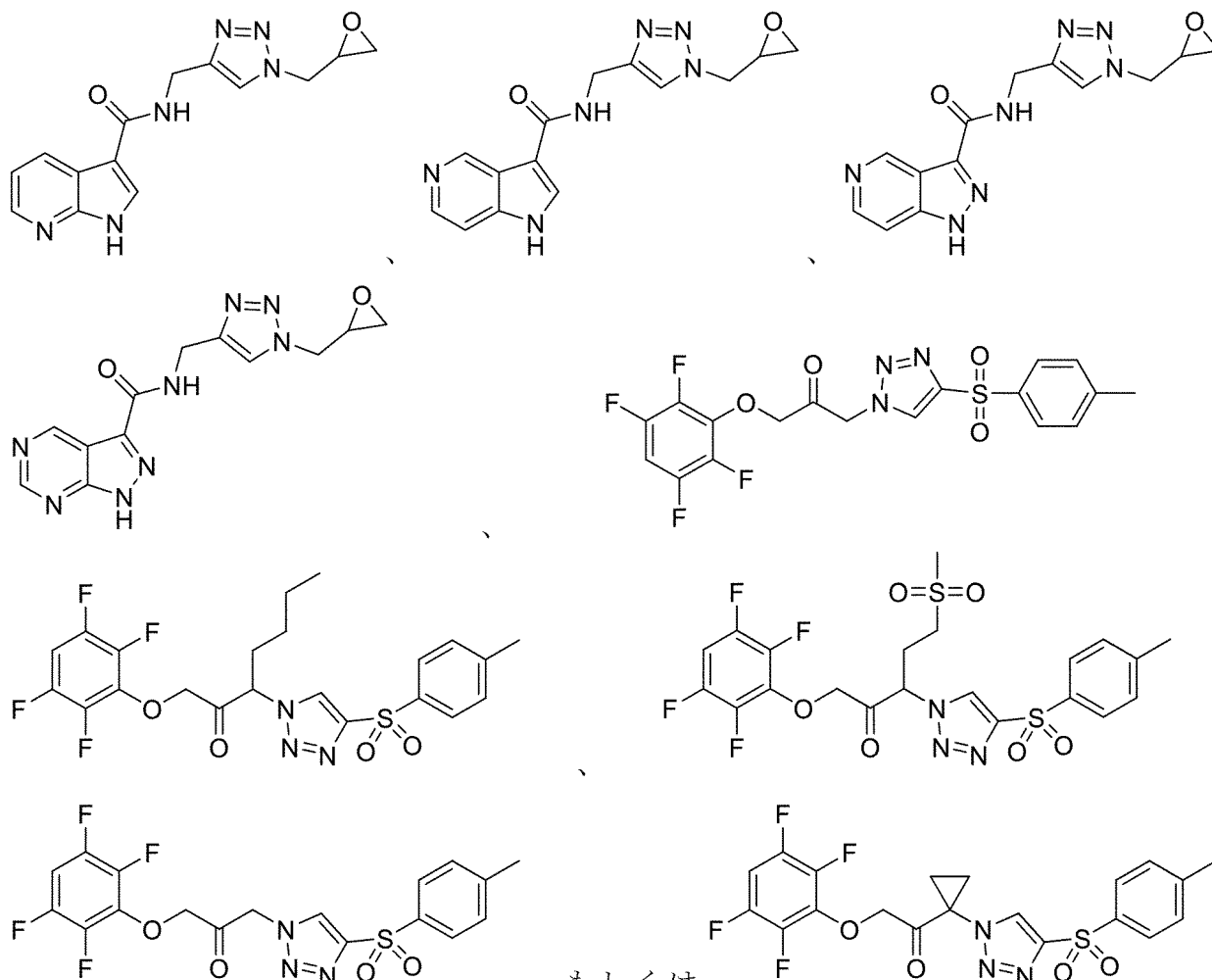
20



30



40



10

20

、もしくは

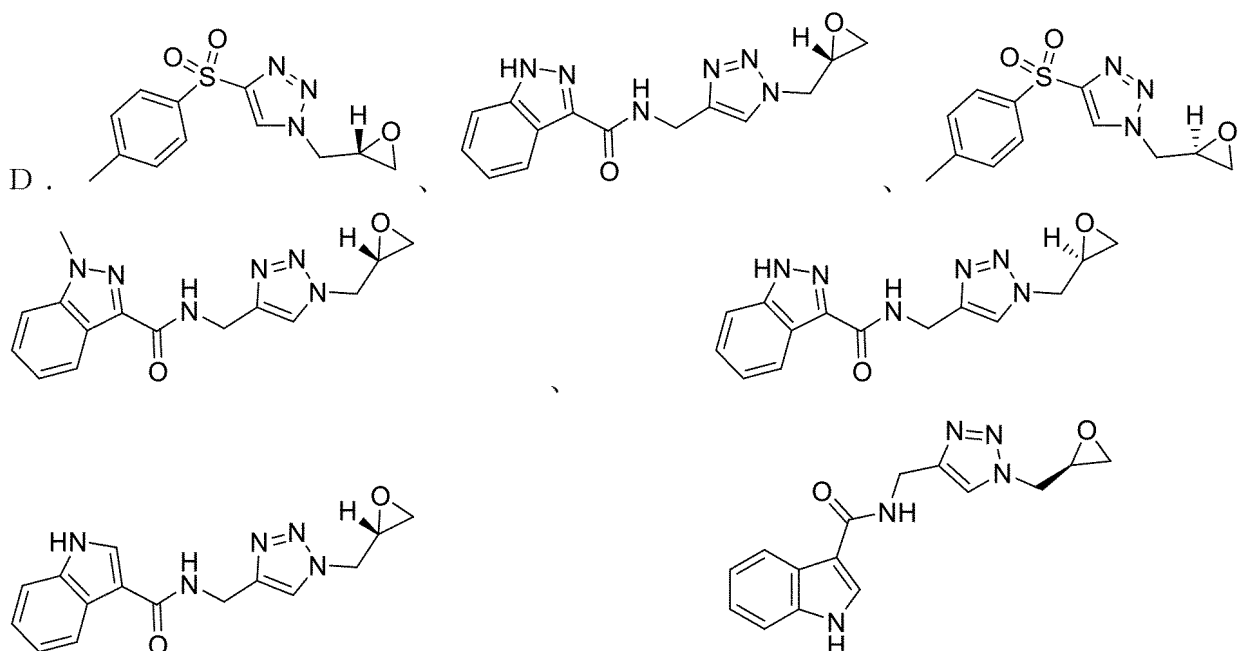
、またはこれらのうちのいずれかの薬学的に許容される塩である、実施形態 II - 1 または II - 11 に記載の化合物。

【0564】

30

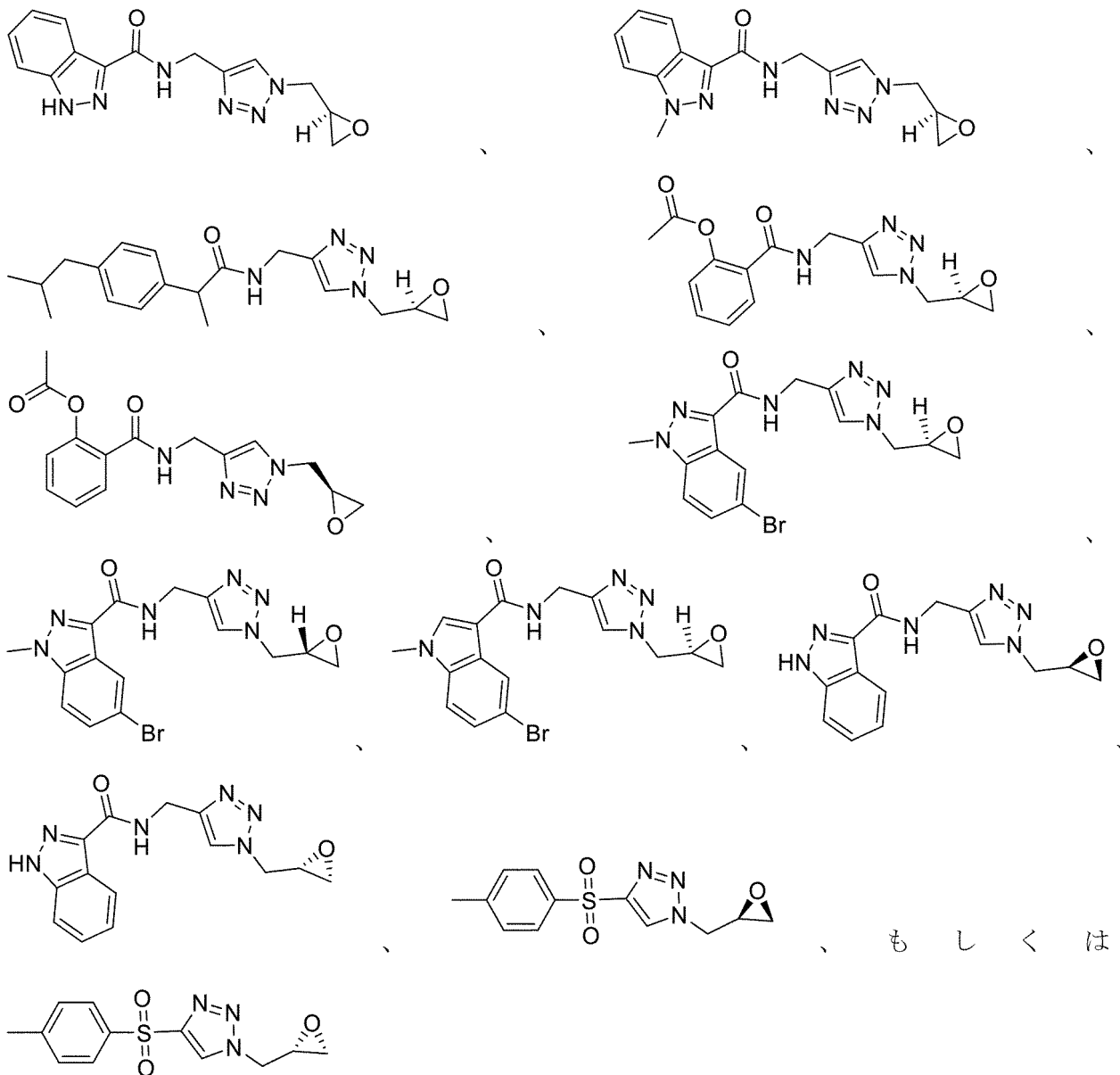
実施形態 II - 35 . 前記化合物が、

【化502】



40

50



10

20

30

、またはこれらのうちのいずれかの薬学的に許容される塩である、実施形態ⅡⅡ-1またはⅡⅡ-11に記載の化合物。

【0565】

実施形態ⅡⅡ-36、実施形態ⅡⅡ-1～ⅡⅡ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

【0566】

実施形態ⅡⅡ-37、K-Rasタンパク質のレベルの低減を必要とする対象における前記K-Rasタンパク質のレベルの低減方法であって、前記対象に、実施形態ⅡⅡ-1～ⅡⅡ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

40

【0567】

実施形態ⅡⅡ-38、K-Rasタンパク質の活性レベルの低減を必要とする対象における前記K-Rasタンパク質の活性レベルの低減方法であって、前記対象に、実施形態ⅡⅡ-1～ⅡⅡ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

【0568】

実施形態ⅡⅡ-39、前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、ヒトK-RasのH95に対応するアミノ酸と接触する、実施形態ⅡⅡ-37またはⅡⅡ-38に記載の

50

方法。

【0569】

実施形態Ⅱ-40．前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、ヒトK-RasのH95に対応するアミノ酸に共有結合する、実施形態Ⅱ-37またはⅡ-38に記載の方法。

【0570】

実施形態Ⅱ-41．前記K-Rasタンパク質がヒトK-Ras 4Aである、実施形態Ⅱ-37～Ⅱ-40のいずれか1つに記載の方法。

【0571】

実施形態Ⅱ-42．前記K-Rasタンパク質がヒトK-Ras 4Bである、実施形態Ⅱ-37～Ⅱ-40のいずれか1つに記載の方法。

10

【0572】

実施形態Ⅱ-43．ヒトK-Ras 4A及びヒトK-Ras 4Bの両方のレベルを低減することを含む、実施形態Ⅱ-37またはⅡ-39～Ⅱ-42のいずれか1つに記載の方法。

【0573】

実施形態Ⅱ-44．ヒトK-Ras 4A及びヒトK-Ras 4Bの両方の活性レベルを低減することを含む、実施形態Ⅱ-38～Ⅱ-42のいずれか1つに記載の方法。

【0574】

実施形態Ⅱ-45．障害の治療を必要とする対象における前記障害の治療方法であって、前記対象に、治療上有効量の、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

20

【0575】

実施形態Ⅱ-46．前記障害ががんである、実施形態Ⅱ-45に記載の方法。

【0576】

実施形態Ⅱ-47．前記がんが、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、視経路グリオーマ、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、悪性末梢神経鞘腫瘍、消化管間質腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、褐色細胞腫、または乳がんである、実施形態Ⅱ-46に記載の方法。

30

【0577】

実施形態Ⅱ-48．前記障害が、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、心臓・顔・皮膚症候群、またはレジウス症候群である、実施形態Ⅱ-45に記載の方法。

【0578】

実施形態Ⅱ-49．前記障害が、K-Rasの変異に関連する、実施形態Ⅱ-45～Ⅱ-48のいずれか1つに記載の方法。

【0579】

実施形態Ⅱ-50．K-Rasタンパク質のレベルの低減を必要とする対象における前記K-Rasタンパク質のレベルの低減用の医薬の製造における、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

40

【0580】

実施形態Ⅱ-51．K-Rasタンパク質の活性レベルの低減を必要とする対象における前記K-Rasタンパク質の活性レベルの低減用の医薬の製造における、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0581】

実施形態Ⅱ-52．前記K-Rasタンパク質がヒトK-Ras 4Bである、実施形態Ⅱ-50またはⅡ-51に記載の使用。

【0582】

実施形態Ⅱ-53．障害の治療を必要とする対象における前記障害の治療用の医薬の

50

製造における、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【0583】

実施形態ⅠⅠ-54．前記障害ががんである、実施形態ⅠⅠ-53に記載の使用。

【0584】

実施形態ⅠⅠ-55．前記がんが、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、視経路グリオーマ、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、悪性末梢神経鞘腫瘍、消化管間質腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、褐色細胞腫、または乳がんである、実施形態ⅠⅠ-54に記載の使用。

【0585】

実施形態ⅠⅠ-56．前記障害が、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、心臓・顔・皮膚症候群、またはレジウス症候群である、実施形態ⅠⅠ-53に記載の使用。

【0586】

実施形態ⅠⅠ-57．前記障害が、K-Rasの変異に関連する、実施形態ⅠⅠ-53～ⅠⅠ-56のいずれか1つに記載の使用。

【0587】

実施形態ⅠⅠ-58．K-Rasタンパク質のレベルの低減を必要とする対象における前記K-Rasタンパク質のレベルの低減方法において使用するための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0588】

実施形態ⅠⅠ-59．K-Rasタンパク質の活性レベルの低減を必要とする対象における前記K-Rasタンパク質の活性レベルの低減方法において使用するための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0589】

実施形態ⅠⅠ-60．前記K-Rasタンパク質がヒトK-Ras 4Bである、実施形態ⅠⅠ-58またはⅠⅠ-59に記載の使用のための化合物。

【0590】

実施形態ⅠⅠ-61．障害の治療を必要とする対象における前記障害の治療方法において使用するための、実施形態ⅠⅠ-1～ⅠⅠ-35のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0591】

実施形態ⅠⅠ-62．前記障害ががんである、実施形態ⅠⅠ-61に記載の使用のための化合物。

【0592】

実施形態ⅠⅠ-63．前記がんが、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、視経路グリオーマ、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、悪性末梢神経鞘腫瘍、消化管間質腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、褐色細胞腫、または乳がんである、実施形態ⅠⅠ-62に記載の使用のための化合物。

【0593】

実施形態ⅠⅠ-64．前記障害が、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、心臓・顔・皮膚症候群、またはレジウス症候群である、実施形態ⅠⅠ-61に記載の使用のための化合物。

【0594】

実施形態ⅠⅠ-65．前記障害が、K-Rasの変異に関連する、実施形態ⅠⅠ-61～ⅠⅠ-64のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

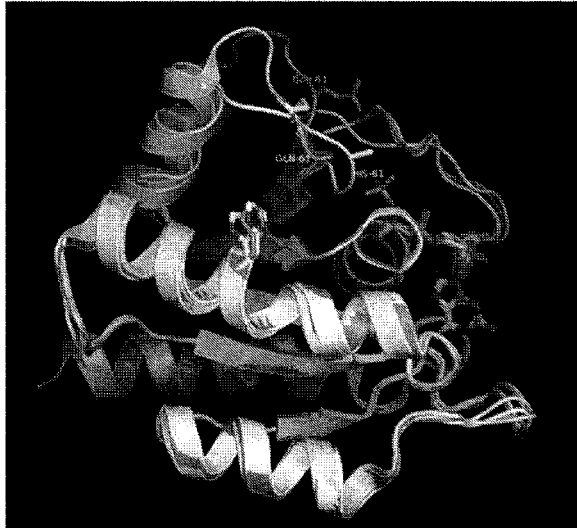
10

20

30

40

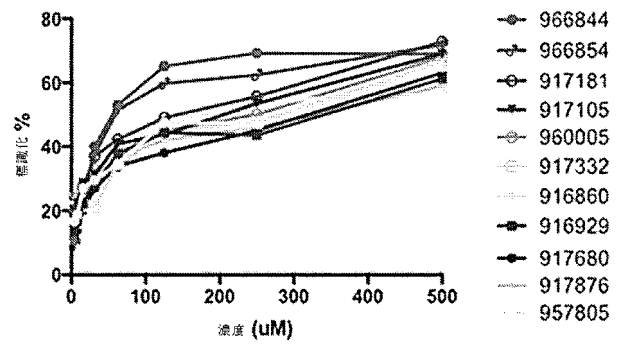
【 図 1 】



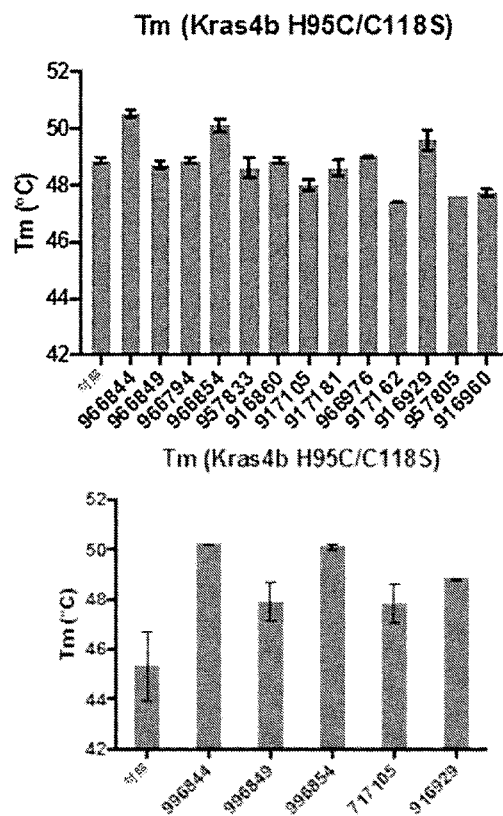
K-Ras 配列番号 1 FAINTNTSFEDIHHYREIQIKRVKD
 H-Ras 配列番号 2 FAINTNTSFEDIHQYREIQIKRVKD
 N-Ras 配列番号 3 FAINTNTSFADINLYREIQIKRVKD

【 図 2 】

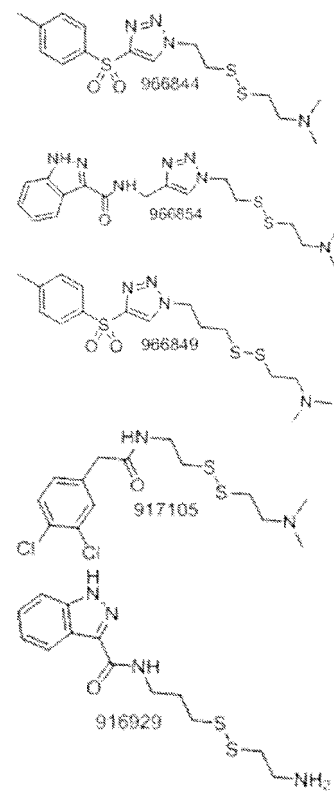
Kras4b H95C (GppNHp) 用量反応



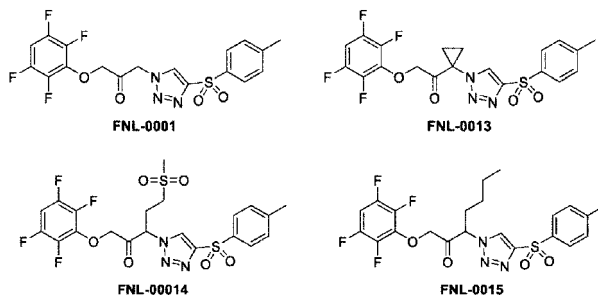
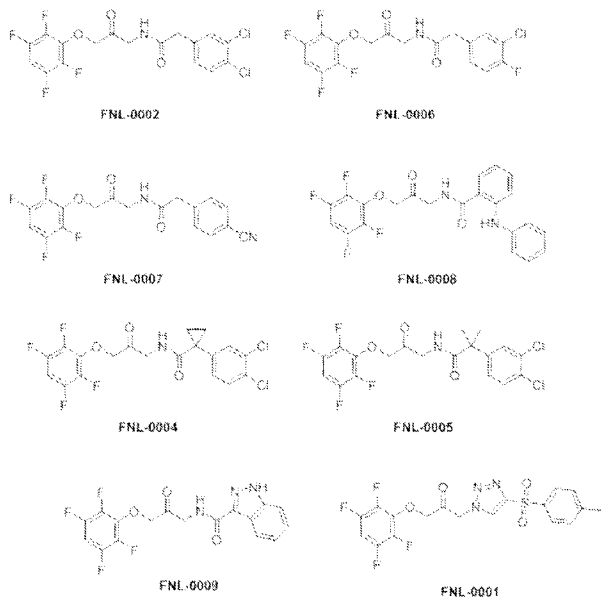
【 図 3 】



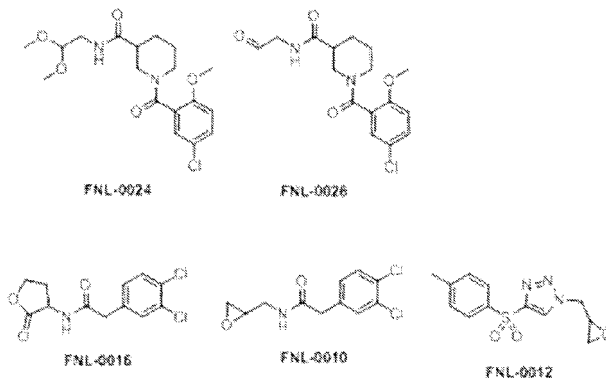
【 図 4 】



【 図 6 】

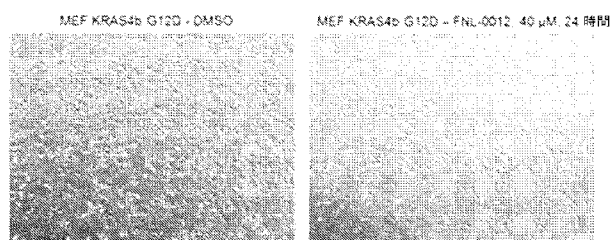


【圖 7】



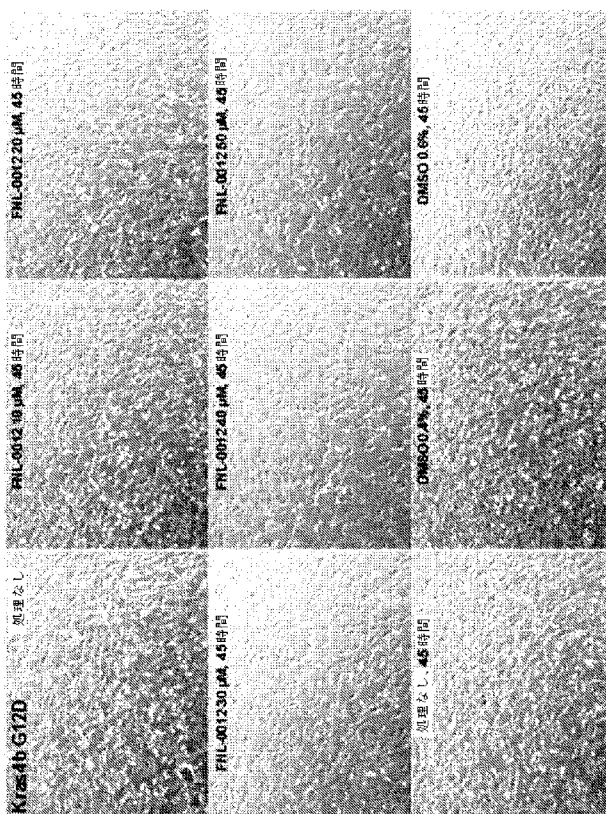
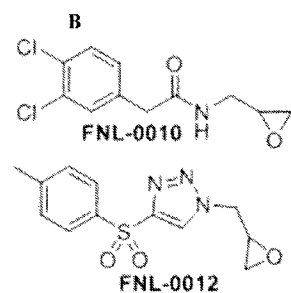
【 図 8 - 1 】

A

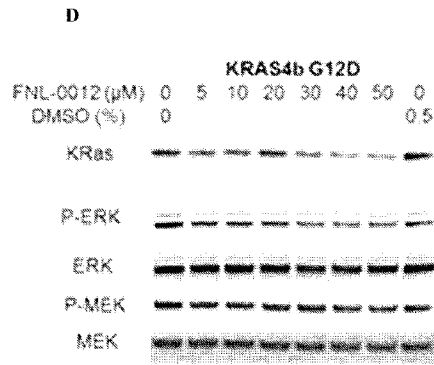
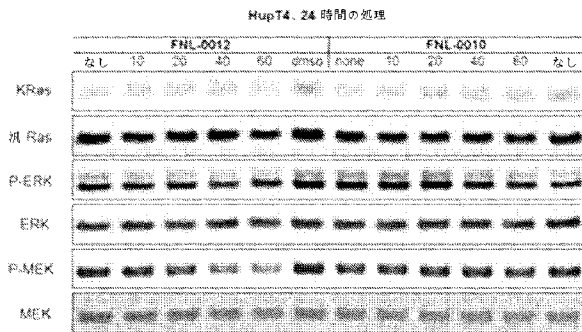


【 図 8 - 2 】

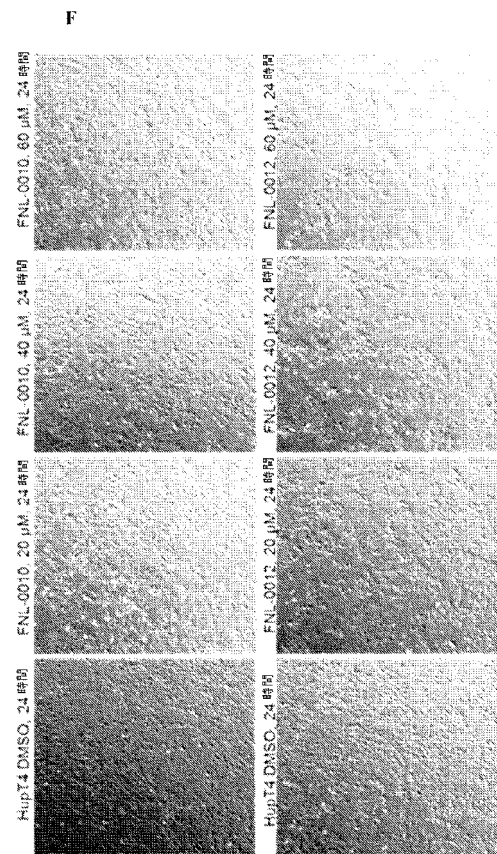
C



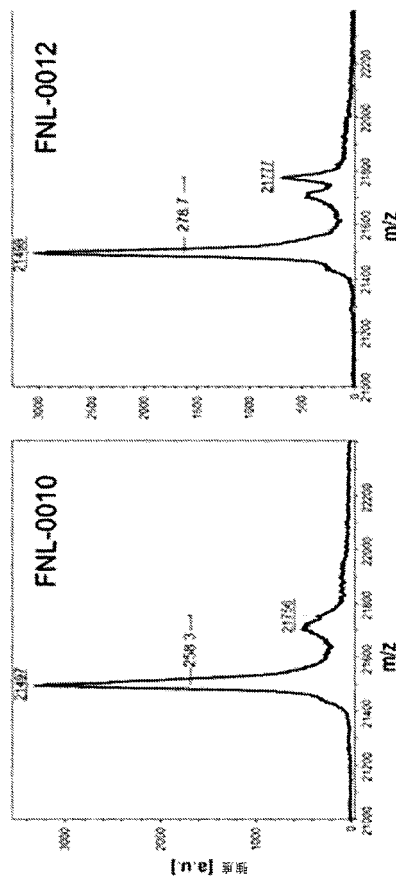
【 図 8 - 3 】

**E**

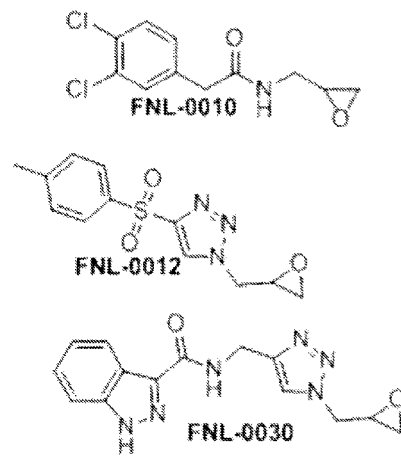
【 図 8 - 4 】



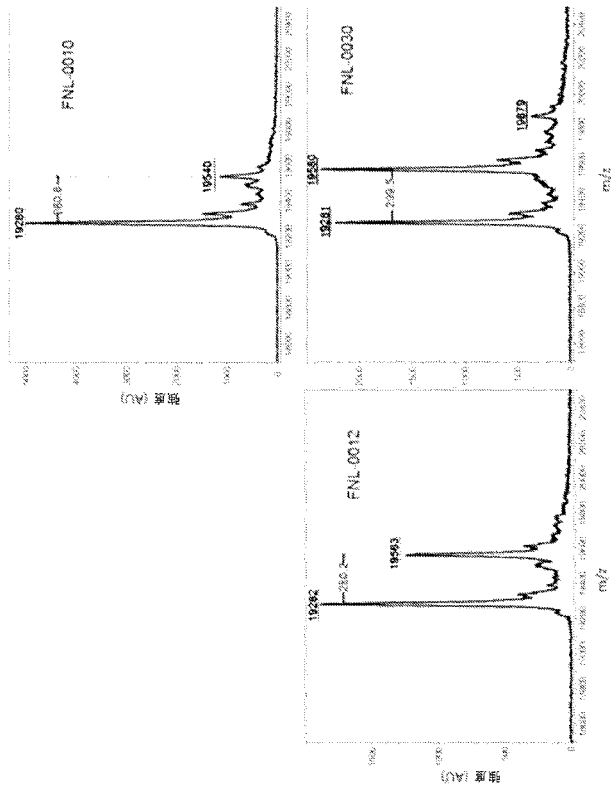
【 図 9 】



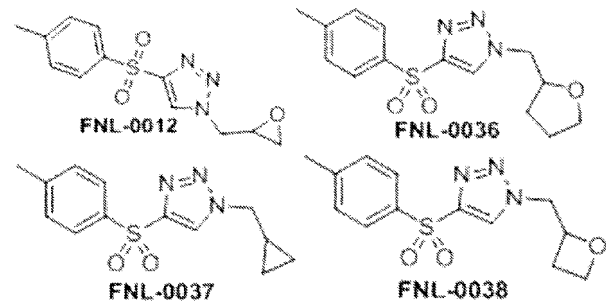
【 図 10 A 】



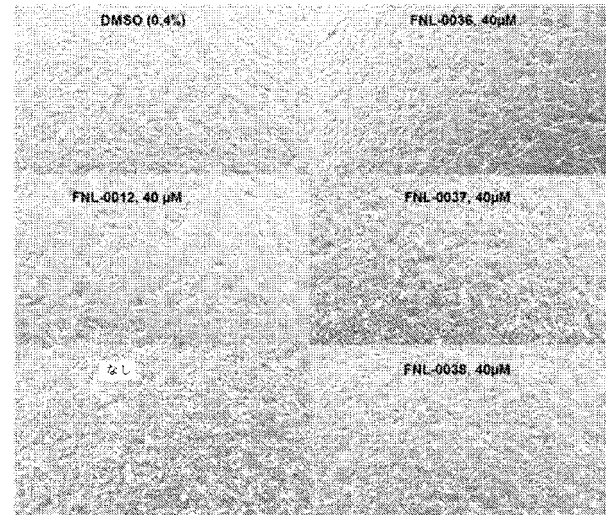
【図10B】



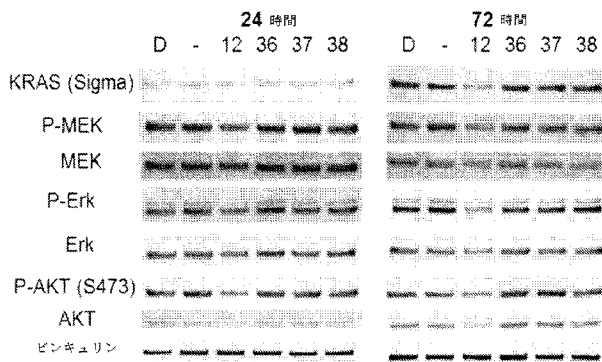
【図11A】



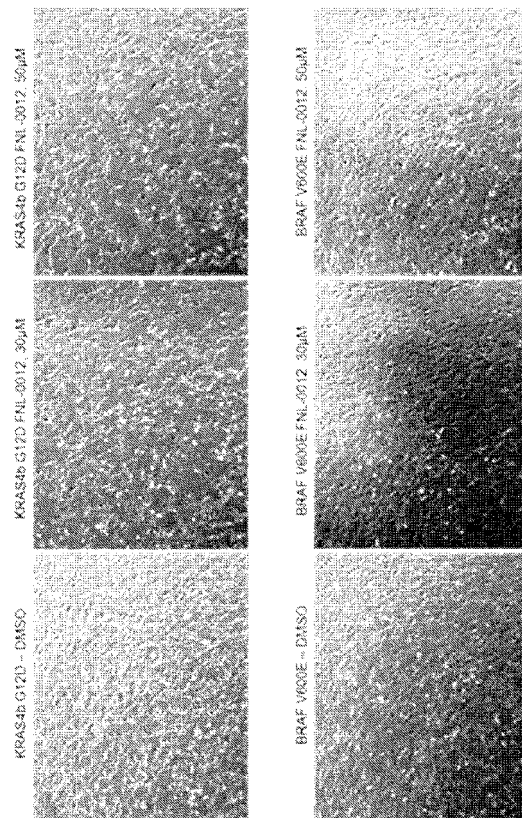
【図11B】



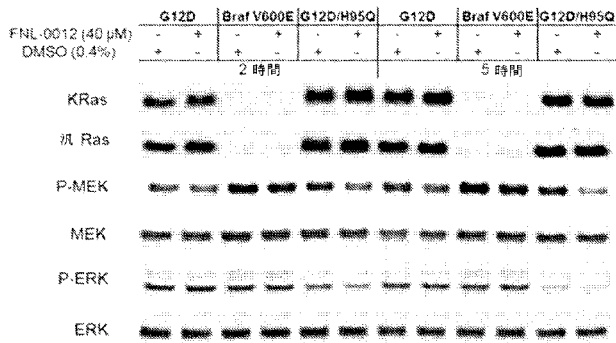
【図11C】



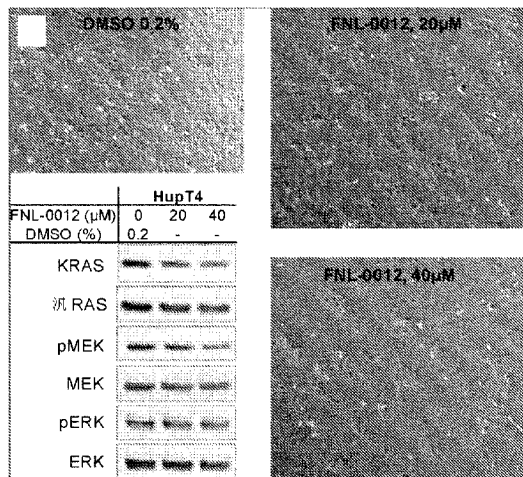
【図12A】



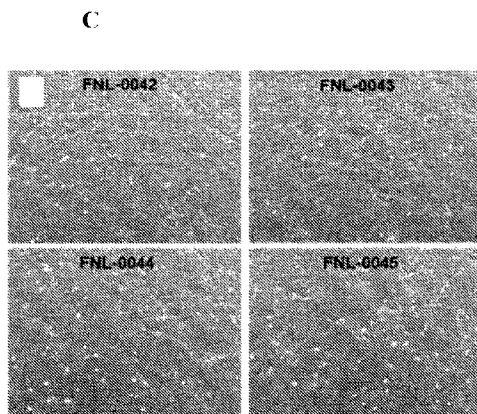
【図 1 2 B】



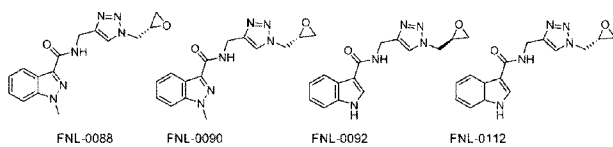
【図 1 3】



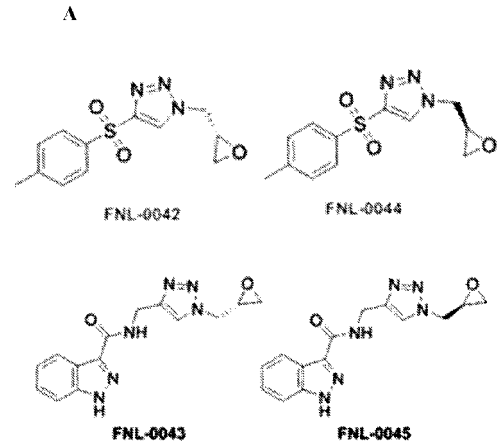
【図 1 4 - 2】



【図 1 5 A】



【図 1 4 - 1】

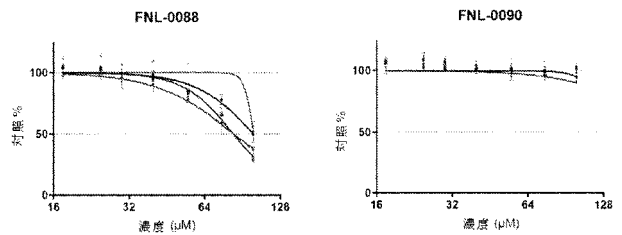


B

標識化 %
KRAS4b H95C
(MALDI-TOF MS)

| 化合物 | 4 時間 | 8 時間 | 24 時間 |
|-------------|------|------|-------|
| FNL0042 (S) | 12 | 13 | 48 |
| FNL0044 (R) | 21 | 37 | 86 |
| FNL0043 (S) | 2 | 3 | 14 |
| FNL0045 (R) | 11 | 25 | 68 |

【図 1 5 B】



- KRas4b G12D
- KRas4b G12V
- HRas WT/P53-
- SUIT-2

【配列表】

2020517600000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/028593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/14 A61K31/4192 C07D231/56 C07D403/06 C07D237/08
 C07D403/14 C07D239/26 C07D405/12 C07D241/12 C07C233/76
 C07D207/40 C07D213/40 C07D303/36 C07D305/06 C07D307/28

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|----------------------------------|
| X A | WO 2016/161361 A1 (NANTBIO SCIENCE INC [US]; NANTOMICS LLC [US]; NANT HOLDINGS IP LLC [US]) 6 October 2016 (2016-10-06) page 67 - page 75; claims; examples ----- | 1-9, 15-30, 35-64 31-34 |
| X A | WO 2013/155223 A1 (UNIV CALIFORNIA) 17 October 2013 (2013-10-17) compounds jo-02-72; jo-02-77A and jo-02-55; page 236 - page 262; claims; examples ----- | 1-9, 15-30, 35-64 31-34 |
| X A | WO 2010/138758 A1 (PTC THERAPEUTICS INC [US]; ALMSTEAD NEIL [US]; ARASU TAMIL [US]; CHOI) 2 December 2010 (2010-12-02) claims 1, 17; compounds 1675-1676 ----- | 1-9, 15-30, 35-64 31-34 |
| | -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2018

Date of mailing of the international search report

29/10/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/028593

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | SHAIK SIDDIQ PASHA ET AL: "Design and synthesis of imidazo[2,1-b]thiazole linked triazole conjugates: Microtubule-destabilizing agents", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 126, 20 September 2016 (2016-09-20), pages 36-51, XP029885607, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2016.09.060 | 1-9, 15-30, 36-64 |
| A | the whole document | 31-34 |
| X | WO 2014/027053 A1 (MAX PLANCK GESELLSCHAFT [DE]) 20 February 2014 (2014-02-20) | 1-9, 15-30, 35-64 |
| A | claims 157, 163, 167; example 149 | 31-34 |
| A | YUANXIANG WANG ET AL: "Targeting Mutant KRAS for Anticancer Therapeutics: A Review of Novel Small Molecule Modulators", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 13, 23 April 2013 (2013-04-23), pages 5219-5230, XP055458688, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3017706 | 1-64 |
| X | Brian R De Costa ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of Conformationally Restricted 2-(1-Pyrrolidiny)-N-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-N-methylthylenediamines as c Receptor Ligands. 1. Pyrrolidine, Piperidine, Homopiperidine, and Tetrahydroisoquinoline Classes", J. Med. Chem, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 4334-4343, XP055105017, Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm00101a011 [retrieved on 2014-03-03] | 1,2,5-7, 35 |
| A | scheme 1-compound 22 | 3,4, 8-34, 36-64 |
| X | US 4 924 004 A (OHLENDORF HEINRICH-WILHELM [DE] ET AL) 8 May 1990 (1990-05-08) | 1-30,35 |
| A | compounds of formula IVb-column 14; column 15, line 21 - page 16, line 64; claims; examples | 31-34, 36-64 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/028593

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WINTER E. ET AL.: "Structure-Activity Relationships of Chromone Derivatives toward the Mechanism of Interaction with and Inhibition of Breast Cancer Resistance Protein ABCG2", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 24, 2013, pages 9849-9860, XP002784593, DOI: 10.1021/jm401649j | 1-30, 35-64 |
| A | figures 1-5; tables 1-2 | 31-34 |
| X | PRUET, J. ET AL.: "Optimized 5-Membered Heterocycle-Linked Pterins for the Inhibition of Ricin Toxin A", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 3, no. 7, 2012, XP002784594, table 1; compounds 13-20 | 1-30, 35 |
| A | | 31-34, 36-64 |
| X | HARKALA, KARNA JI; EPPAKAYALA, LAXMINARAYANA; MARINGANTI, THIRUMALA CHARY: "Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-linked 1,2,3-triazole congeners as agents", ORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 4, no. 14, 2014, pages 1-4, XP002784646, DOI: :10.1186/s13588-014-0014-x | 1, 10-30, 35-64 |
| A | scheme 1; table 1 | 31-34 |
| X | DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IDDON, BRIAN ET AL: "Azoles. Part 13. Synthesis and bromine .fwdarw. lithium exchange reactions of some 1-substituted 4,5-dibromo-1H-1,2,3-triazoles and 2-substituted 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazoles", XP002784647, retrieved from STN Database accession no. 1996:387369 abstract | 1, 10, 11, 18 |
| A | | 2-9, 12-17, 19-64 |
| | -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/028593

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|----------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | <p>& IDDON, BRIAN ET AL: "Azoles. Part 13. Synthesis and bromine .fwdarw. lithium exchange reactions of some 1-substituted 4,5-dibromo-1H-1,2,3-triazoles and 2-substituted 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazoles", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY , (12), 1341-1347 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1996,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TOME, A. C.: "Product class 13: 1,2,3-triazoles", XP002784648, retrieved from STN Database accession no. 2004:204626</p> | 1,10-12, 14,18 |
| A | <p>abstract</p> <p>& TOME, A. C.: "Product class 13: 1,2,3-triazoles", SCIENCE OF SYNTHESIS , 13, 415-601 CODEN: SSCYJ9, 2004,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DURUST, YASAR ET AL: "Synthesis of novel triazoles bearing 1,2,4-oxadiazole and phenylsulfonyl groups by 1,3-dipolar cycloaddition of some organic azides and their biological activities", XP002784649, retrieved from STN Database accession no. 2014:1868483 abstract</p> <p>& DURUST, YASAR ET AL: "Synthesis of novel triazoles bearing 1,2,4-oxadiazole and phenylsulfonyl groups by 1,3-dipolar cycloaddition of some organic azides and their biological activities", TURKISH JOURNAL OF CHEMISTRY , 38(5), 739-755 CODEN: TJCHE3; ISSN: 1300-0527, 2014, DOI: 10.3906/KIM-1309-59 10.3906/KIM-1309-59</p> <p>-----</p> | 2-9,13, 15-17, 19-64 |
| A | <p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DURUST, YASAR ET AL: "Synthesis of novel triazoles bearing 1,2,4-oxadiazole and phenylsulfonyl groups by 1,3-dipolar cycloaddition of some organic azides and their biological activities", XP002784649, retrieved from STN Database accession no. 2014:1868483 abstract</p> <p>& DURUST, YASAR ET AL: "Synthesis of novel triazoles bearing 1,2,4-oxadiazole and phenylsulfonyl groups by 1,3-dipolar cycloaddition of some organic azides and their biological activities", TURKISH JOURNAL OF CHEMISTRY , 38(5), 739-755 CODEN: TJCHE3; ISSN: 1300-0527, 2014, DOI: 10.3906/KIM-1309-59 10.3906/KIM-1309-59</p> <p>-----</p> | 1-64 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/028593**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.: 1-30, 32, 35-64(all partially)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional 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 an 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.:
31, 33, 34(completely); 32(partially)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ US2018/ 028593

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-9, 15-32, 35-64(all partially)

Compounds as claimed in claims 31-32 which contain a 3,4-dichlorobenzylcarboxamide moiety, their pharmaceutical compositions and uses

2. claims: 1-9, 15-32, 35-64(all partially)

Compounds as claimed in claims 31-32 which contain a heteroaryl-CONH- moiety, their pharmaceutical compositions and uses

3. claims: 1-9, 15-31, 35-64(all partially)

Compounds as claimed in claims 31 which contain the structure -O-CH₂-C(=O)-CH₂-NH- as linker, their pharmaceutical compositions and uses

4. claims: 1, 10-30, 33-64(all partially)

Compounds as claimed in claims 33-34 which contain a heteroaryl-C(=O)NH-CH₂-triazole moiety, their pharmaceutical compositions and uses

5. claims: 1, 10-30, 33-64(all partially)

Compounds as claimed in claims 33-34 which contain a phenyl-SO₂-triazole moiety, their pharmaceutical compositions and uses

International Application No. PCT/ US2018/ 028593

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-30, 32, 35-64(all partially)

Present claims 1-30, 35-64 relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, namely the specific examples as claimed by claims 31-34. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim 1 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23). The search of claim 1 was restricted to those claimed compounds which appear to be supported, namely to compounds of claims 31 to 34 (inventions 1, 2, 4 and 5).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/028593

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2016161361 A1 | 06-10-2016 | AU 2016244017 A1 | 26-10-2017 |
| | | CA 2981677 A1 | 06-10-2016 |
| | | CN 107835812 A | 23-03-2018 |
| | | EP 3277678 A1 | 07-02-2018 |
| | | JP 2018511614 A | 26-04-2018 |
| | | KR 20170132332 A | 01-12-2017 |
| | | US 2018086752 A1 | 29-03-2018 |
| | | WO 2016161361 A1 | 06-10-2016 |
| WO 2013155223 A1 | 17-10-2013 | CN 104379563 A | 25-02-2015 |
| | | EP 2836482 A1 | 18-02-2015 |
| | | JP 2015519308 A | 09-07-2015 |
| | | US 2015087628 A1 | 26-03-2015 |
| | | US 2016368930 A1 | 22-12-2016 |
| | | WO 2013155223 A1 | 17-10-2013 |
| WO 2010138758 A1 | 02-12-2010 | AU 2010253852 A1 | 12-01-2012 |
| | | AU 2016208323 A1 | 11-08-2016 |
| | | CA 2763485 A1 | 02-12-2010 |
| | | CA 2999345 A1 | 02-12-2010 |
| | | CN 102480957 A | 30-05-2012 |
| | | CN 106167488 A | 30-11-2016 |
| | | EP 2434891 A1 | 04-04-2012 |
| | | JP 5898067 B2 | 06-04-2016 |
| | | JP 2012528192 A | 12-11-2012 |
| | | JP 2016053078 A | 14-04-2016 |
| | | MX 348817 B | 30-06-2017 |
| | | TW 201109328 A | 16-03-2011 |
| | | TW 201700473 A | 01-01-2017 |
| | | US 2012202763 A1 | 09-08-2012 |
| | | US 2016340354 A1 | 24-11-2016 |
| | | WO 2010138758 A1 | 02-12-2010 |
| WO 2014027053 A1 | 20-02-2014 | EP 2698367 A1 | 19-02-2014 |
| | | WO 2014027053 A1 | 20-02-2014 |
| US 4924004 A | 08-05-1990 | AU 554976 B2 | 11-09-1986 |
| | | CA 1189859 A | 02-07-1985 |
| | | DD 202542 A5 | 21-09-1983 |
| | | DE 3131527 A1 | 24-02-1983 |
| | | DK 352482 A | 09-02-1983 |
| | | EP 0071935 A2 | 16-02-1983 |
| | | ES 8400403 A1 | 16-10-1983 |
| | | ES 8403478 A1 | 16-03-1984 |
| | | ES 8403479 A1 | 16-03-1984 |
| | | ES 8404854 A1 | 16-05-1984 |
| | | FI 76073 B | 31-05-1988 |
| | | GR 76804 B | 04-09-1984 |
| | | HU 186962 B | 28-10-1985 |
| | | IE 53646 B1 | 04-01-1989 |
| | | IL 66485 A | 29-11-1985 |
| | | JP H0244306 B2 | 03-10-1990 |
| | | JP 558159459 A | 21-09-1983 |
| | | NO 822693 A | 09-02-1983 |
| | | NZ 201514 A | 13-09-1985 |
| | | PH 18886 A | 25-10-1985 |
| | | PT 75352 A | 01-08-1982 |
| | | SU 1195903 A3 | 30-11-1985 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/028593

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| | | SU 1223843 A3 | 07-04-1986 |
| | | US 4803198 A | 07-02-1989 |
| | | US 4924004 A | 08-05-1990 |
| | | ZA 8205667 B | 29-06-1983 |
| ----- | | | |

フロントページの続き

| | | | | |
|-----------------------|------------------|----------------|-------|-------------|
| (51) Int.Cl. | | F I | | テーマコード (参考) |
| C 0 7 D 405/14 | (2006.01) | C 0 7 D 405/14 | C S P | |
| C 0 7 D 405/06 | (2006.01) | C 0 7 D 405/06 | | |

(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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 マコーミック, フランク
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 1 0 3、サン・フランシスコ、バーニス・ストリート・5

(72) 発明者 レンスロー, アダム
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 6 1 8、オークランド、シャフター・アベニュー・5 3 5 9

(72) 発明者 ターナー, デイビッド
アメリカ合衆国、メリーランド・2 1 7 0 1、フレデリック、プロスペクト・ブルバード・5 0 1、アパートメント・2 4・シー

(72) 発明者 メイシャッグ, アナ・イー
アメリカ合衆国、メリーランド・2 1 7 0 4、フレデリック、チャーターハウス・ロード・9 2 1 4

(72) 発明者 ダイバ, マーシン
アメリカ合衆国、メリーランド・2 1 7 0 2 - 6 4 4 3、フレデリック、モラン・ドライブ・1 9 3 0

(72) 発明者 ボー, エリザベス・ディー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 1 0 3、サン・フランシスコ、パレンシア・ストリート・3 9 1、アパートメント・3 0 2

(72) 発明者 サーベドラ, ジョセフ
アメリカ合衆国、メリーランド・2 1 7 8 8、サーモント、ブラウンズ・レーン・7 1 8 9

(72) 発明者 クマリ, バンダナ
アメリカ合衆国、メリーランド・2 1 7 0 4、フレデリック、ベオールズ・ファーム・ロード・9 1 5 9

F ターム(参考) 4C048 TT07 UU01 XX04

4C063 AA01 AA03 BB03 BB09 CC10 CC71 DD42

4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC60 GA02 GA07 MA01 MA04 NA14

ZB26 ZB27 ZC41