(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-542541
(P2023-542541A)
(43)公表日　令和5年10月10日(2023.10.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 215/38	*(2006.01)*	C07D	215/38	4C050
C07D 215/48	*(2006.01)*	C07D	215/48	CSP 4C063
C07D 215/42	*(2006.01)*	C07D	215/42	4C065
A61K 31/47	*(2006.01)*	A61K	31/47	4C071
C07D 239/94	*(2006.01)*	C07D	239/94	4C072

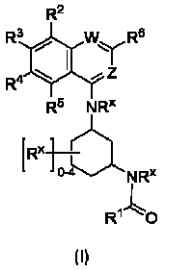
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全260頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-518858(P2023-518858)
(86)(22)出願日　令和3年9月24日(2021.9.24)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月16日(2023.5.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/052044
(87)国際公開番号　WO2022/067094
(87)国際公開日　令和4年3月31日(2022.3.31)
(31)優先権主張番号　63/083,638
(32)優先日　令和2年9月25日(2020.9.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/145,407
(32)優先日　令和3年2月3日(2021.2.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/211,987
最終頁に続く

(71)出願人　521440127
エサイエント ファーマシューティカルズ，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，サイエンス センター ドライブ １０５７８，スイート ２５０
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
最終頁に続く

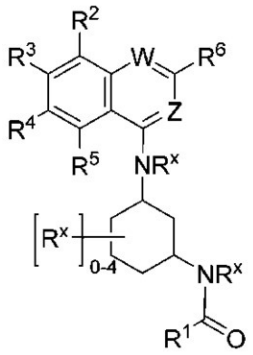
(54)【発明の名称】　ＭＡＳ関連Ｇタンパク質受容体Ｘ２のモジュレーター、並びに関連製品及び方法

(57)【要約】
概してＭＲＧＰＲ Ｘ２を調節するための、又はより具体的にはＭＲＧＰＲ Ｘ２若しくはＭＲＧＰＲ Ｘ２オルソログ依存性状態を治療するための方法であって、ＭＲＧＰＲ Ｘ２又はＭＲＧＰＲ Ｘ２オルソログを、有効量の、構造（Ｉ）：（Ｉ）を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体と接触させるか、あるいはその治療を必要とする対象に、有効量の、構造（Ｉ）を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体を投与することによってそれぞれ行われ、式中、Ｗ、Ｚ、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^xが、本明細書で定義したとおりである、方法が提供される。そのような化合物を含有する薬学的組成物、並びに化合物自体も提供される。
【選択図】なし



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造（Ｉ）を有する化合物であって、
【化１】



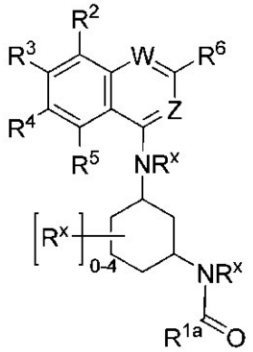
（Ｉ）

式中、
R^1が、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、－（CH_2）$_n$Ｑ、－ＣＨＱＲ、又は－ＣＱ（Ｒ）$_2$であり、Ｑが、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－CH_2Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、又は－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、R^1及び／又はＱが、１つ以上のR^qで置換されており、
各Ｒが、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アルキルアミノ、－（CH_2）$_n$Ｒ’、Ｘ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか、又は２つのＲ基が、それが結合している原子と一緒になって炭素環若しくは複素環を形成し、$C_{1\sim6}$アルキルが、Ｘ、ハロアルキル、若しくはハロアルコキシのうちの１つ以上で任意選択で置換されており、
各R^qが、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｏ（CH_2）$_n$Ｒ、－OX_3、－OX_2H、－Ｏ（Ｘ）H_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｂ（ＯＲ）$_2$、－Ｃ（Ｈ）Ｑ’Ｒ、又は－（CH_2）$_n$Ｑ’であり、Ｑ’が、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、又は－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’であり、
R^2、R^3、R^4、R^5、及びR^6が、独立してＨ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、Ｃ（Ｘ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｘ）（Ｒ）$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、又はＳ（Ｏ）$_2$Ｒであり、
各R^xが、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、又はＳ（Ｏ）$_2$Ｒであり、
Ｗが、Ｎ又はCR^wであり、
Ｚが、Ｎ又はCR^zであり、
R^wが、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、

R^zが、H、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、
各R’が、独立して、H、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、
各Xが、独立して、F、Cl、Br、又はIであり、
各nが、独立して、0、1、2、3、4、又は5である、化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体。

【請求項２】
式（Ｉａ）を有し、

【化２】



（Ｉａ）

式中、
R^{1a}が、シクロアルキル、－（CH_2）$_n$Q、－CHQR、又は－CQ（R）$_2$であり、
Qが、シクロアルキル、－OR、－C（O）OR、－OC（O）R、－CX_3、－CX_2H、－C（X）H_2、－CN、－N（R）$_2$、－N（R）C（O）R、又は－N（R）S（O）$_2$Rであり、
R^{1a}及び／又はQが、１つ以上のR^qで任意選択で置換されている、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体。

【請求項３】
R^{1a}が、シクロアルキルである、請求項２に記載の化合物。

【請求項４】
R^{1a}及び／又はQが、１つ以上のR^qで任意選択で置換されている、請求項２又は３に記載の化合物。

【請求項５】
R^{1a}が、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－OR、－O（CH_2）$_n$R、－OX_3、－OX_2H、－O（X）H_2、－C（O）OR、－C（O）R、－OC（O）R、X、－CX_3、－CX_2H、－C（X）H_2、－CN、－N（R）$_2$、－N（R）C（O）R、－N（R）S（O）$_2$R、S（O）$_2$R、－C（H）Q’R、又は－（CH_2）$_n$Q’で置換されており、Q’が、$C_{1～6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、OR’、－C（O）OR’、－OC（O）R’、X、－CX_3、－CX_2H、－C（X）H_2、－CN、－N（R’）$_2$、－N（R’）C（O）R’、又は－N（R’）S（O）$_2$R’である、請求項４に記載の化合物。

【請求項６】
前記１つ以上のR^qが、$C_{1～6}$アルキル、アリール、ヘテロシクリル、－OR、－CN、－C（O）OR、又は－（CH_2）$_n$Q’である、請求項４に記載の化合物。

【請求項７】
R^4及びR^6が、独立して、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニ

ル、ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、又はＳ（Ｏ）$_2$Ｒである、請求項２～６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

Ｒ^{6}が、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、又は－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$である、請求項７に記載の化合物。

【請求項９】

Ｒ^{6}が、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$Ｈ、又はＣＦＨ$_2$である、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｒ^{x}が、Ｈである、請求項２～９のいずれか一項に記載の化合物。

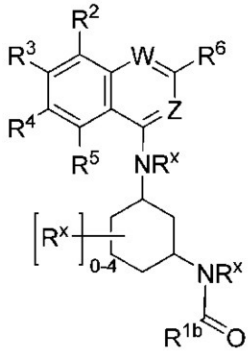
【請求項１１】

Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨであるか、又はＷが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、請求項２～１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

式（Ｉｂ）を有し、

【化３】



（Ｉｂ）

式中、

Ｒ^{1b}が、アリール、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$であり、

Ｑが、アリール、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、又は－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒ^{1b}及び／又はＱが、１つ以上のＲ^{q}で任意選択で置換されている、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体。

【請求項１３】

Ｒ^{1b}が、アリールである、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】

Ｒ^{1b}が、フェニルである、請求項１３に記載の化合物。

【請求項１５】

Ｒ^{1b}及び／又はＱが、１つ以上のＲ^{q}で置換されている、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６】

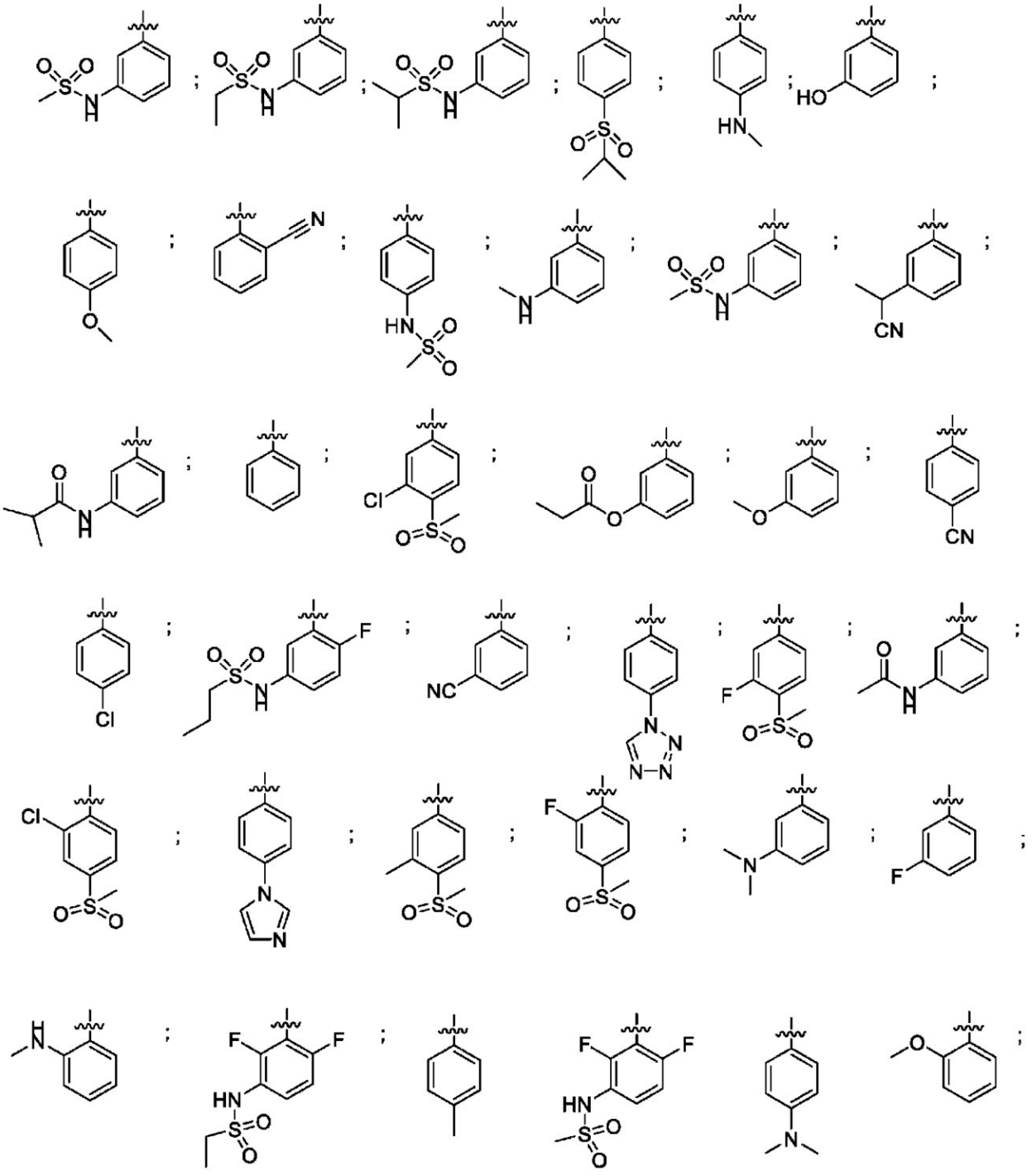
Ｒ^{1b}が、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ）$_2$）$_n$Ｒ、－ＯＸ$_3$、－ＯＸ$_2$Ｈ、－Ｏ（Ｘ）Ｈ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｂ（ＯＲ）$_2$、－Ｃ（Ｈ）Ｑ’Ｒ、又は－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ’で置換されており、Ｑ’が、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ＯＲ’、－Ｃ（

Ｏ）ＯＲ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、又は－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’である、請求項１５に記載の化合物。

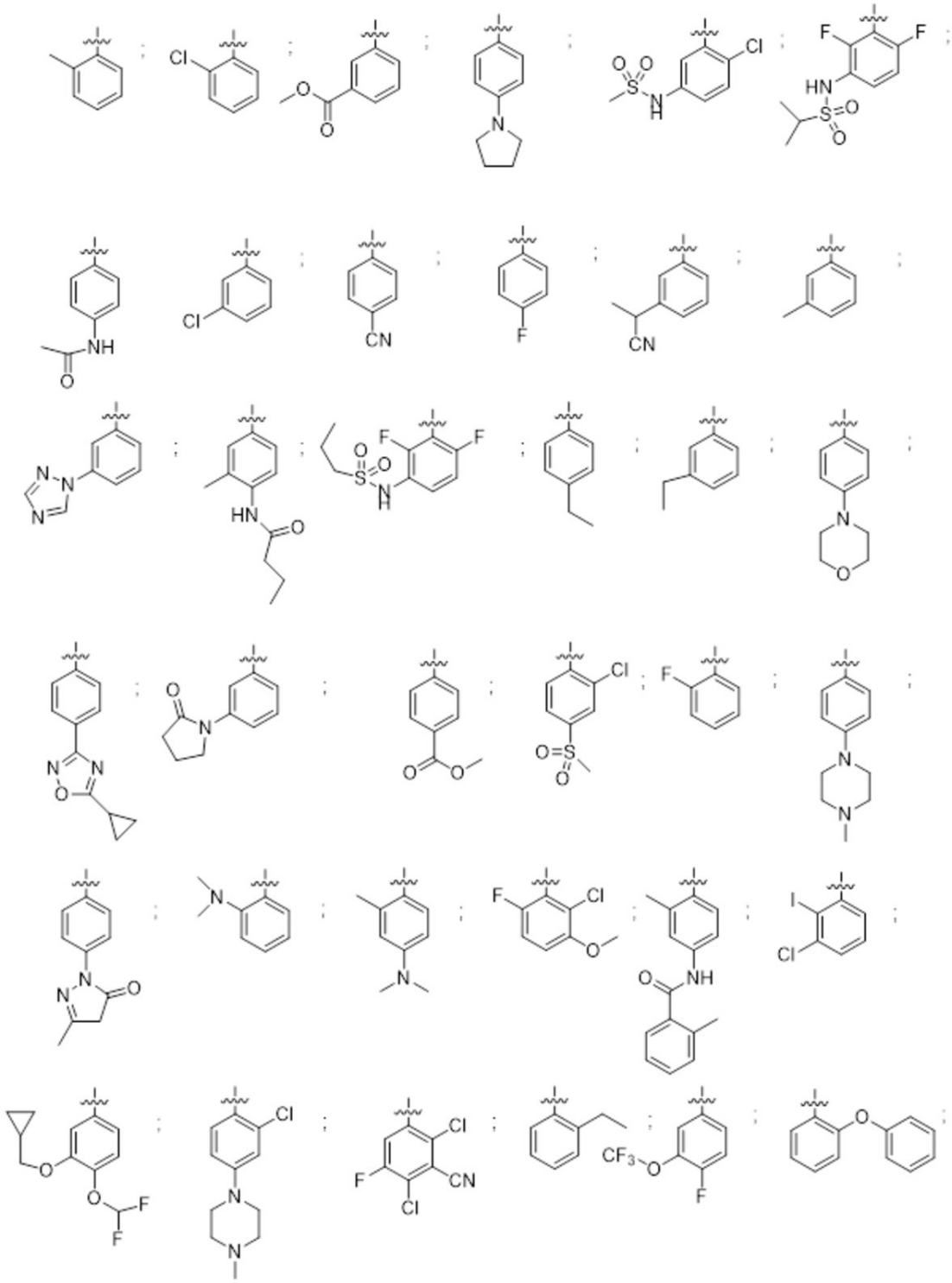
【請求項１７】

１つ以上のＲ^{q}で任意選択で置換されているＲ^{1b}が、以下の構造、

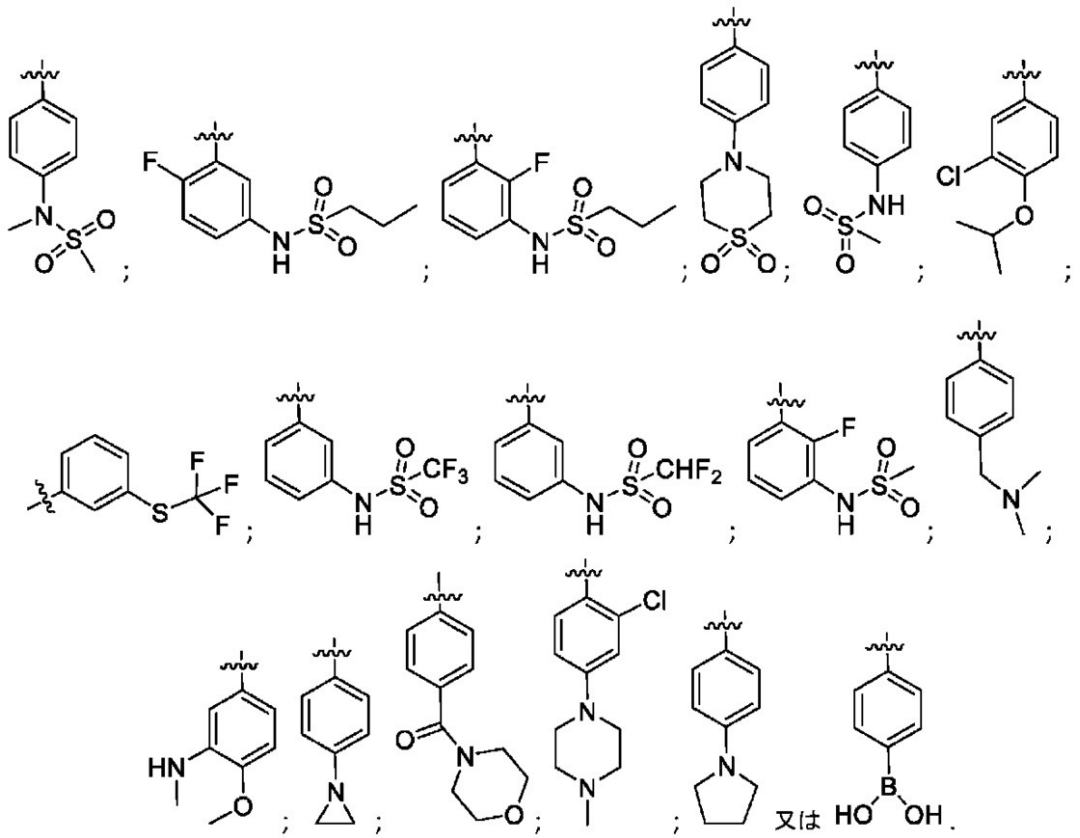
【化４】



【化５】



【化６】



のうちの１つを有する、請求項１２～１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

R^4及びR^6が、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、又はＳ（Ｏ）$_2$Ｒである、請求項１２～１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

R^6が、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、又は－Ｃ（Ｘ）H_2である、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２０】

R^6が、－CF_3、－CF_2H、又はＣＦH_2である、請求項１９に記載の化合物。

【請求項２１】

R^xが、Ｈである、請求項１２～２０のいずれか一項に記載の化合物。

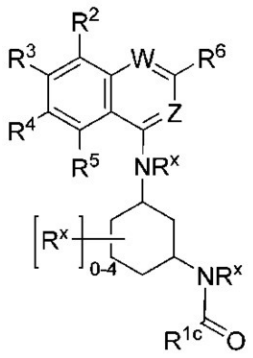
【請求項２２】

Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨであるか、又はＷが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、請求項１２～２１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】

式（Ｉｃ）を有し、

【化７】



（Ｉｃ）

式中、
Ｒ^{1c}が、ヘテロシクリル、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－ＣＨＱＲ、又は－ＣＱ（Ｒ）$_2$であり、Ｑが、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、又は－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、各Ｒ^{1c}又はＱが、１つ以上のＲ^{q}で任意選択で置換されている、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体。

【請求項２４】
Ｒ^{1c}が、ヘテロシクリルである、請求項２３に記載の化合物。

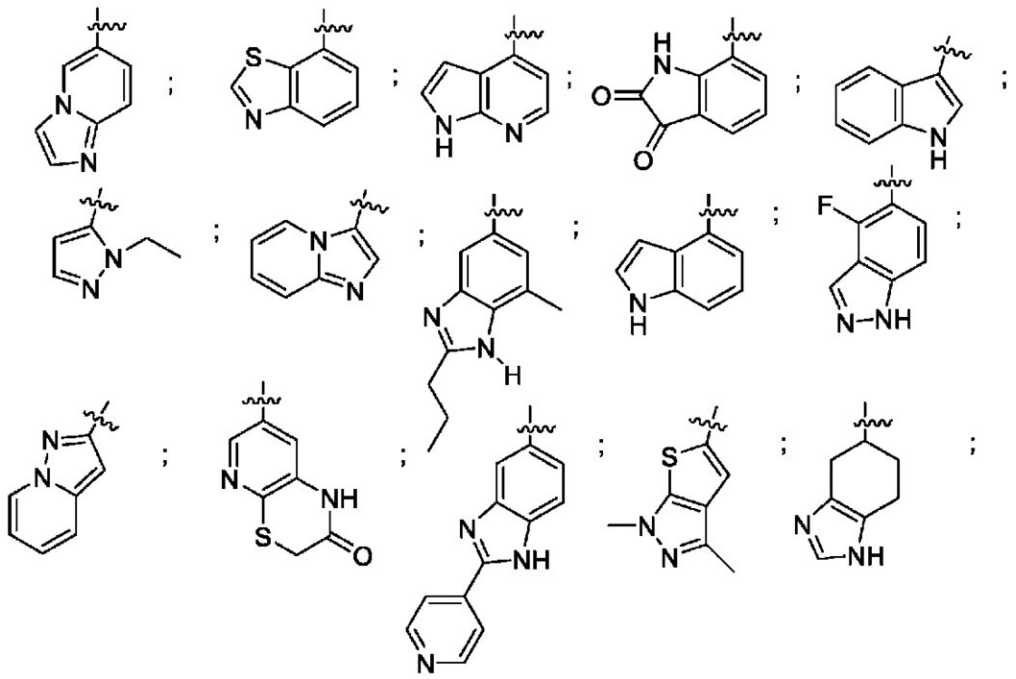
【請求項２５】
複素環が、３つ以上の環員を含有する芳香族及び非芳香族環部分であり、そのうちの１つ以上が、ヘテロ原子であり、Ｎ、Ｏ、Ｓ、又はＰから選択される、請求項２４に記載の化合物。

【請求項２６】
Ｒ^{1c}及び／又はＱが、１つ以上のＲ^{q}で置換されている、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の化合物。

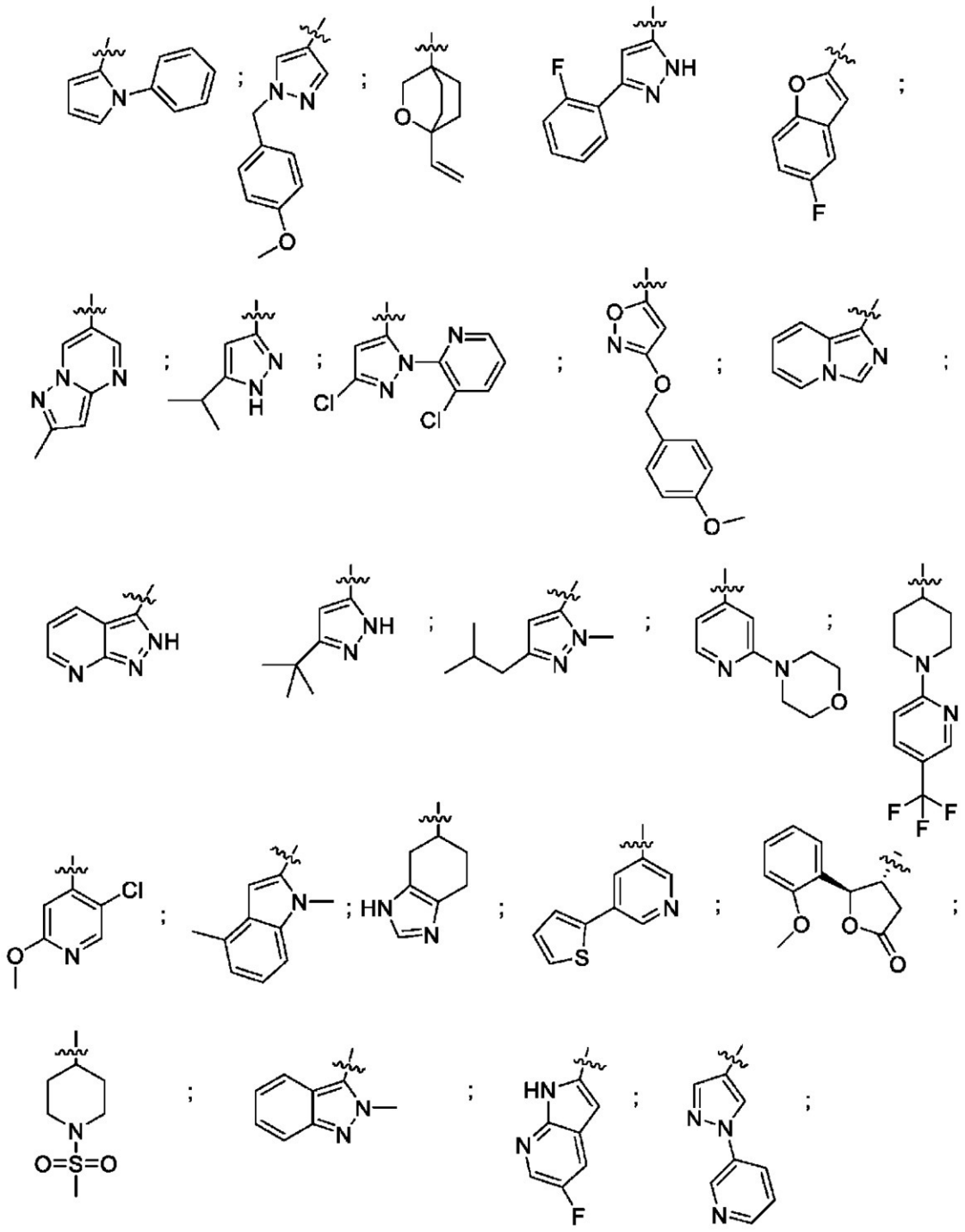
【請求項２７】
Ｒ^{1c}が、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｒ、－ＯＸ$_3$、－ＯＸ$_2$Ｈ、－Ｏ（Ｘ）Ｈ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｈ）Ｑ’Ｒ、又は－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ’で置換されており、Ｑ’が、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、又は－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’である、請求項２６に記載の化合物。

【請求項２８】
１つ以上のＲ^{q}で任意選択で置換されているＲ^{1c}が、以下の構造、

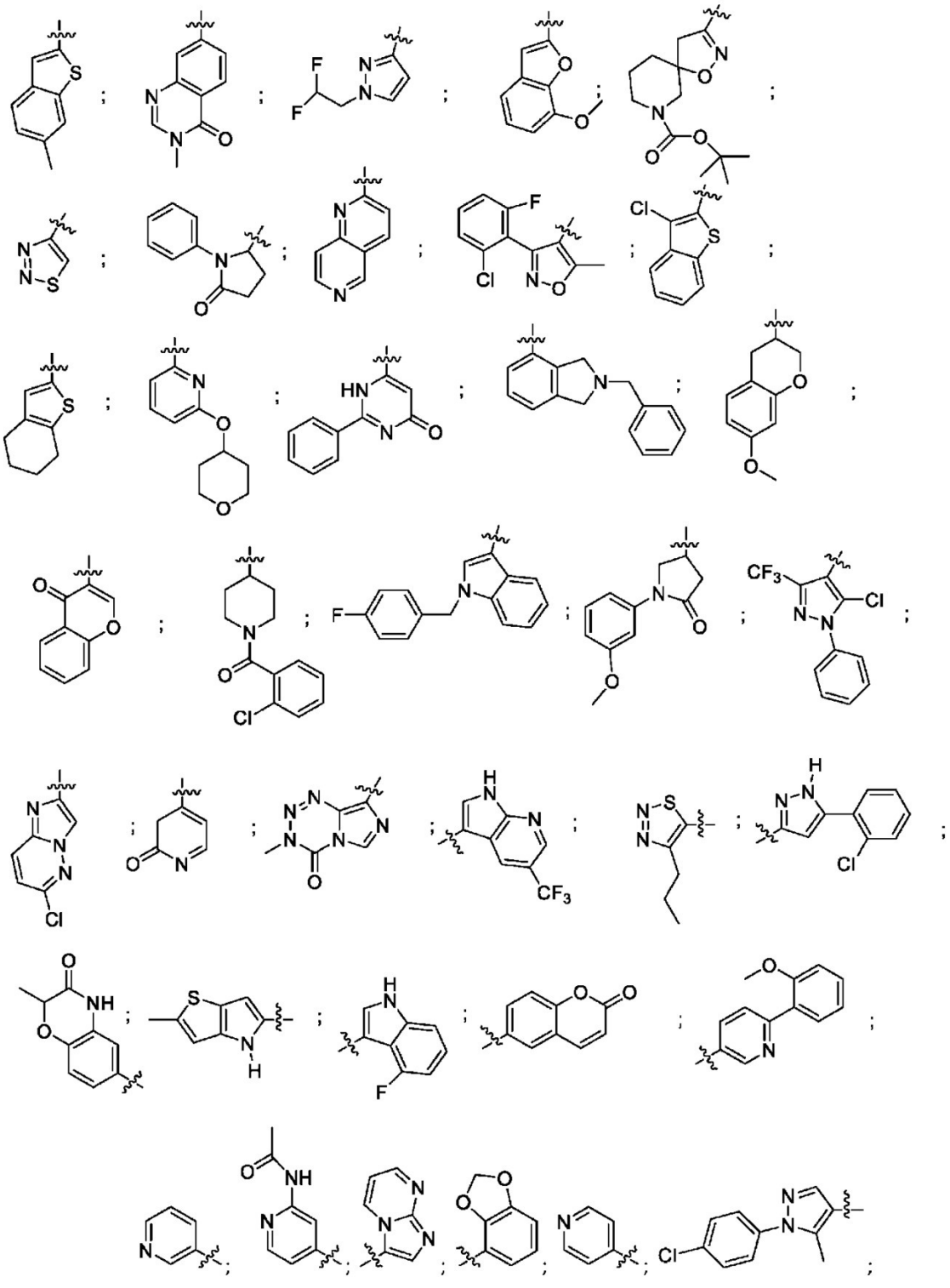
【化８】



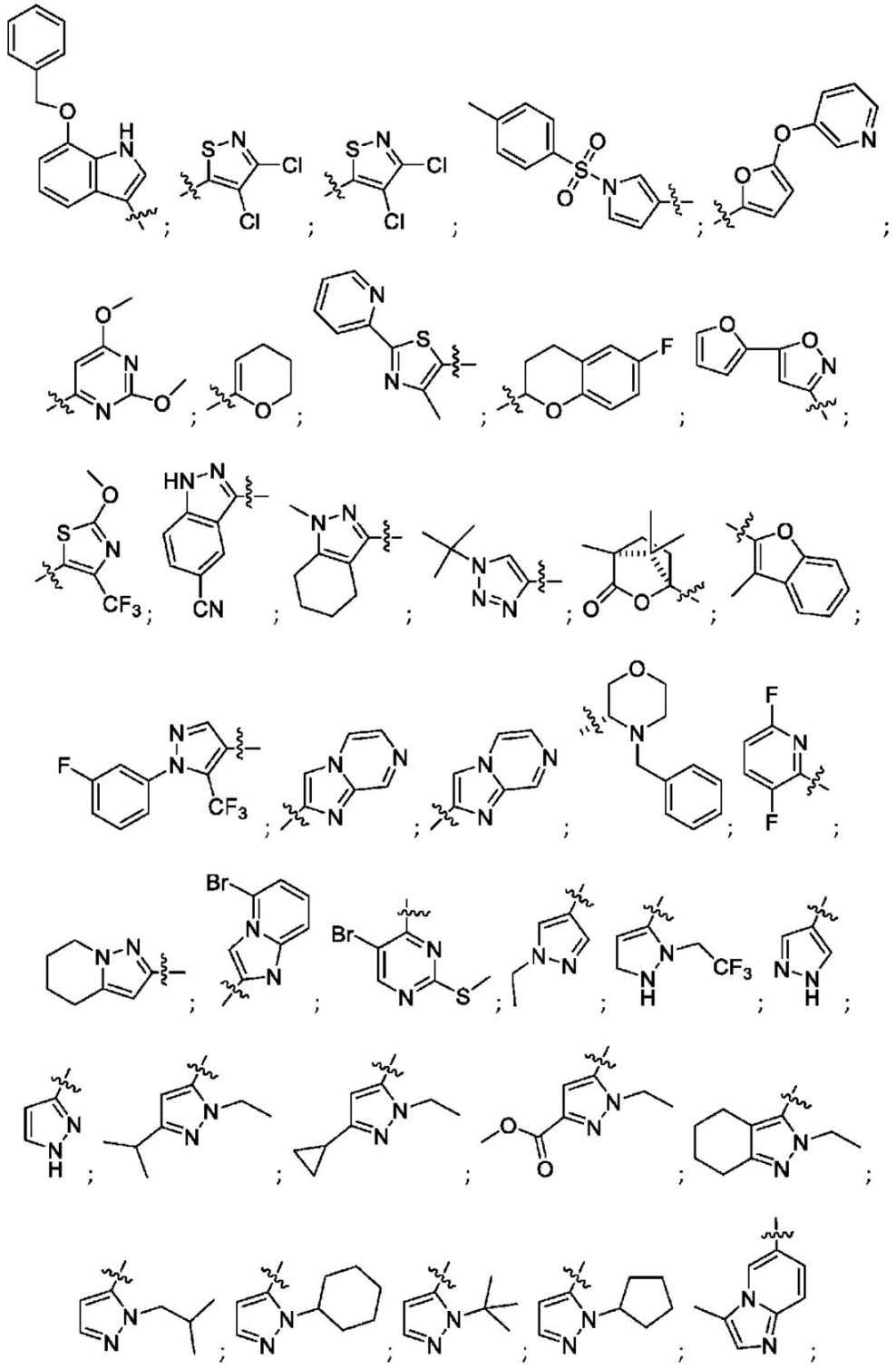
【化９】



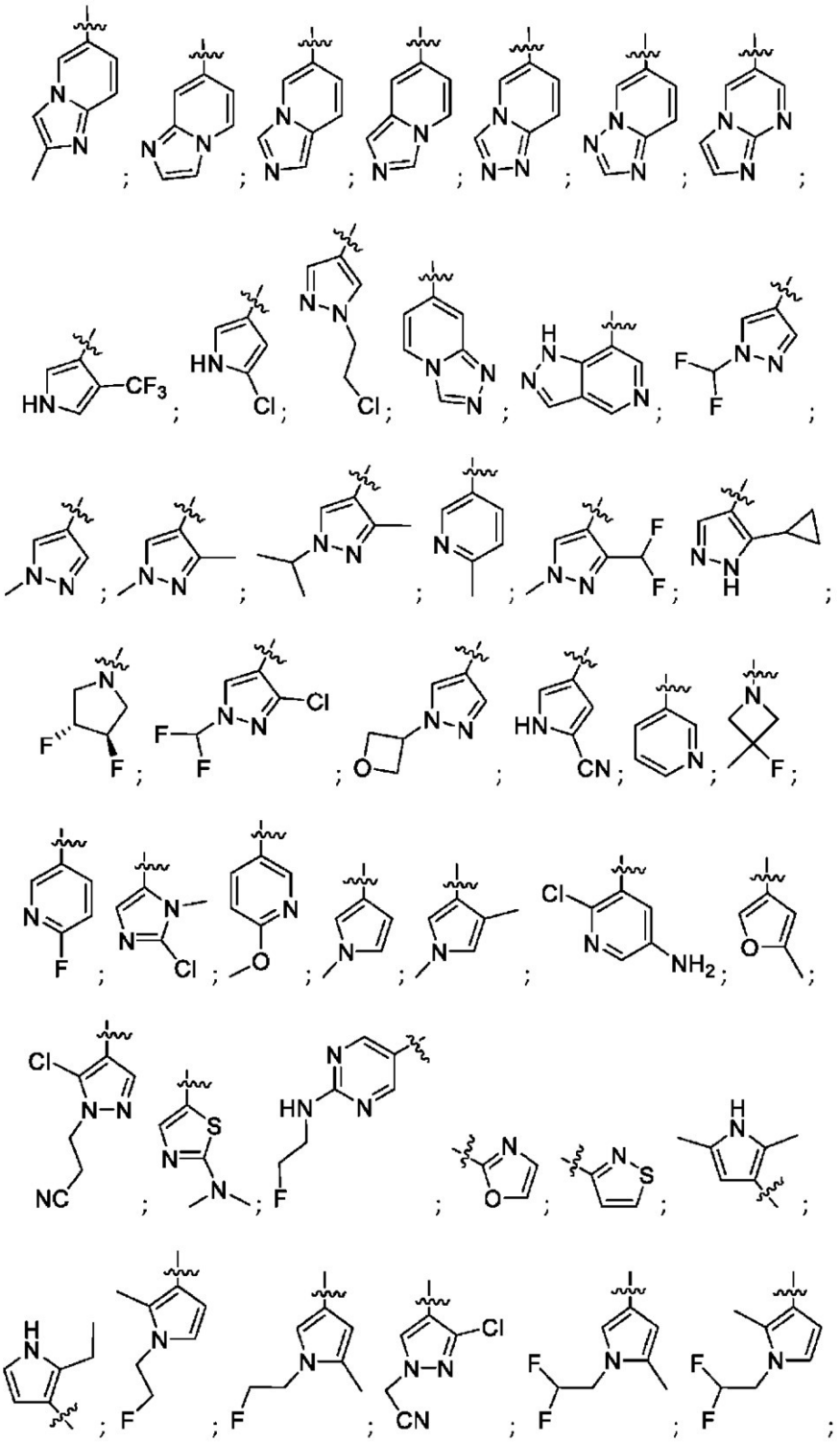
【化１０】



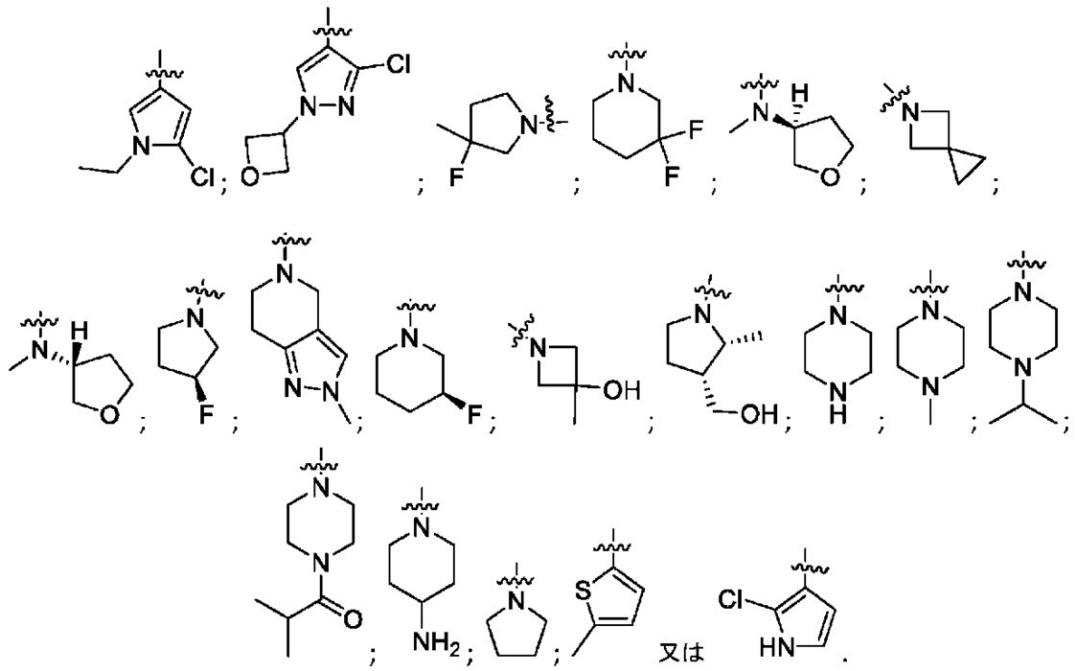
【化１１】



【化１２】



【化１３】



のうちの１つを有する、請求項２３～２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】

R^4及びR^6が、独立して、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、$-CX_3$、$-CX_2H$、$-C(X)H_2$、－ＣＮ、$-N(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、又は$S(O)_2R$である、請求項２３～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

R^6が、Ｘ、$-CX_3$、$-CX_2H$、又は$-C(X)H_2$である、請求項２９に記載の化合物。

【請求項３１】

R^6が、$-CF_3$、$-CF_2H$、又はＣＦＨ$_2$である、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３２】

R^xが、Ｈである、請求項２３～３１のいずれか一項に記載の化合物。

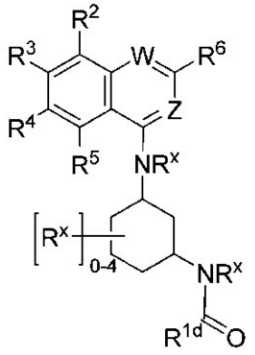
【請求項３３】

Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨであるか、又はＷが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、請求項２３～３２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３４】

式（Ｉｄ）を有し、

【化１４】



（Ｉｄ）

式中、
R^{1d}が、$CQ(R)_2$であり、
Qが、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、$-CH_2C(O)OR$、$-C(O)OR$、$-C(O)NHR$、$-OC(O)R$、$-CX_3$、$-CX_2H$、$-C(X)H_2$、－ＣＮ、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)OR$、又は$-N(R)S(O)_2R$であり、
R^{1d}及び／又はQが、１つ以上のR^qで任意選択で置換されている、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体。

【請求項３５】
Qが、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又は$N(R)C(O)R$から選択される、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３６】
Rが、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アルキルアミノ、$-(CH_2)_nR'$、Ｘ、Ｈ、アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルである、請求項３５に記載の化合物。

【請求項３７】
R^6が、Ｘ、$-CX_3$、$-CX_2H$、又は$-C(X)H_2$である、請求項３４～３６のいずれか一項に記載の化合物。

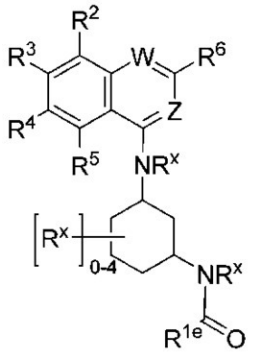
【請求項３８】
R^6が、$-CF_3$、$-CF_2H$、又はCFH_2である、請求項３７に記載の化合物。

【請求項３９】
R^xが、Ｈである、請求項３４～３８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４０】
Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨであるか、又はＷが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、請求項３４～３９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４１】
式（Ｉｅ）を有し、

【化１５】



（Ｉｅ）

式中、
R^{1e}が、－ＣＨＱＲであり、
Qが、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、$-CH_2C(O)OR$、$-C(O)OR$、$-C(O)NHR$、$-OC(O)R$、$-CX_3$、$-CX_2H$、$-C(X)H_2$、－ＣＮ、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)OR$、又は$-N(R)S(O)_2R$であり、
各R^{1e}及び／又はQが、１つ以上のR^qで置換されている、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体。

【請求項４２】

Ｑが、Ｃ１～６アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、又は－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択される、請求項４１に記載の化合物。

【請求項４３】

Ｒが、独立して、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、アルキルアミノ、－（ＣＨ２）ｎＲ’、Ｘ、アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルである、請求項４２に記載の化合物。

【請求項４４】

Ｒ６が、Ｘ、－ＣＸ３、－ＣＸ２Ｈ、又は－Ｃ（Ｘ）Ｈ２である、請求項４１～４３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４５】

Ｒ６が、－ＣＦ３、－ＣＦ２Ｈ、又はＣＦＨ２である、請求項４４に記載の化合物。

【請求項４６】

Ｒｘが、Ｈである、請求項４１～４５のいずれか一項に記載の化合物。

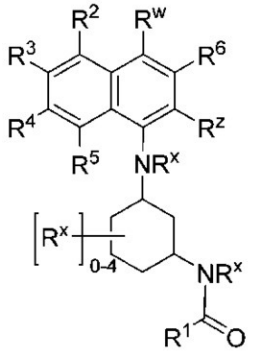
【請求項４７】

Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨであるか、又はＷが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、請求項４１～４６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４８】

式（Ｉｆ）を有し、

【化１６】



（Ｉｆ）

式中、

ＲＷ又はＲｚが、独立して、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｈ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体。

【請求項４９】

Ｒ６が、Ｘ、－ＣＸ３、－ＣＸ２Ｈ、又は－Ｃ（Ｘ）Ｈ２である、請求項４８に記載の化合物。

【請求項５０】

Ｒ６が、－ＣＦ３、－ＣＦ２Ｈ、又はＣＦＨ２である、請求項４９に記載の化合物。

【請求項５１】

ＲＷ及びＲｚが、両方ともＨである、請求項４８～５０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５２】

Ｒｘが、Ｈである、請求項４８～５１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５３】

表Ｉに列挙されている化合物のうちのいずれか１つから選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体。

【請求項５４】

請求項１～５３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体と、少なくとも１つの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５５】

Ｍａｓ関連Ｇタンパク質受容体（ＭＲＧＰＲ）Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログを調節する方法であって、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログを、有効量の請求項５４に記載の薬学的組成物と接触させることによって行われる、方法。

【請求項５６】

ＭＲＧＰＲ　Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログ依存性状態を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、有効量の請求項５４に記載の薬学的組成物を投与することによって行われる、方法。

【請求項５７】

偽アレルギー反応、かゆみ関連状態、疼痛関連状態、炎症性又は自己免疫障害を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、有効量の請求項５４に記載の薬学的組成物を投与することによって行われる、方法。

【請求項５８】

前記かゆみ関連状態が、慢性のかゆみ；接触性皮膚炎；アレルギー性眼瞼炎；貧血；アトピー性皮膚炎；水疱性類天疱瘡；カンジダ症；水疱瘡；末期腎不全；血液透析；慢性蕁麻疹；接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎；ヘルペス状皮膚炎；糖尿病；薬物アレルギー、乾燥皮膚；汗疱状皮膚炎；異所性湿疹；好酸球性筋膜炎；表皮水疱症；紅色陰癬；食物アレルギー；毛嚢炎；真菌性皮膚感染症；痔核；ヘルペス；ＨＩＶ感染症；ホジキン病；甲状腺機能亢進症；ヨウ素化造影剤アレルギー；鉄欠乏性貧血；腎疾患；白血病、ポルフィリン症；リンパ腫；悪性腫瘍；肥満細胞症；多発性骨髄腫；神経皮膚炎；オンコセルカ症；パジェット病；しらみ寄生症；真性赤血球増加症；結節性痒疹；扁平苔癬；硬化性苔癬；肛門掻痒症；仮性狂犬病；乾癬；直腸脱；サルコイドーシス肉芽腫；疥癬；住血吸虫症；強皮症、重度ストレス、うっ滞性皮膚炎；水泳性痒疹；甲状腺疾患；股部白癬；酒さ；皮膚アミロイドーシス；強皮症；ざ瘡；創傷治癒；火傷治癒；眼のかゆみ；又は蕁麻疹である、請求項５７に記載の方法。

【請求項５９】

前記かゆみ関連状態が、蕁麻疹、掻痒症、アトピー性皮膚炎、乾燥皮膚、乾癬、接触性皮膚炎、又は湿疹である、請求項５８に記載の方法。

【請求項６０】

前記疼痛関連状態が、急性疼痛、進行性前立腺がん、ＡＩＤＳ関連疼痛、強直性脊椎炎、くも膜炎、関節炎、関節線維症、失調型脳性麻痺、自己免疫性萎縮性胃炎、無血管壊死、背部痛、ベーセット病（症候群）、口腔灼熱症候群、滑液包炎、がん性疼痛、手根管、馬尾症候群、中枢性疼痛症候群、脳性麻痺、子宮頚部狭窄、シャルコー・マリー・トゥース（ＣＭＴ）病、慢性疲労症候群（ＣＦＳ）、慢性機能性腹部痛（ＣＦＡＰ）、慢性痛、慢性膵炎、慢性骨盤痛症候群、肺虚脱（気胸）、複合性局所疼痛症候群（ＲＳＤ）、角膜神経障害性疼痛、クローン病、変性椎間板疾患、歯痛、ダーカム病、皮膚筋炎、糖尿病性末梢神経障害（ＤＰＮ）、ジストニア、エーラス・ダンロス症候群（ＥＤＳ）、子宮内膜症、好酸球増加症－筋痛症候群（ＥＭＳ）、肢端紅痛症、線維筋痛、痛風、頭痛、椎間板ヘルニア、水頭症、肋間神経痛、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、若年性皮膚炎（皮膚筋炎）、膝損傷、下肢痛、腰痛血尿症候群、ループス、ライム病、海綿腎（ＭＳＫ）、知覚異常性大腿痛、中皮腫、片頭痛、筋骨格痛、筋・筋膜性疼痛、筋炎、頚部痛、神経因性疼痛、後頭神経痛、骨関節炎、パジェット病、パーソネイジ・ターナー症候群、骨盤痛、歯周炎痛、末梢神経障害、幻肢痛、圧迫神経、多発性嚢胞腎、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、ポルフィリン症、ヘルニア縫合術後疼痛症候群、乳房切除後、術後疼痛、疼痛症候群、脳卒中後疼痛、胸郭切開後疼痛症候群、ヘルペス後神経痛（帯状疱疹）、ポリオ後症候群、原発性側索硬化症、乾癬性関節炎、陰部神経痛、神経根症、レイノー病、関節リウマチ（ＲＡ）、仙腸関節機能障害、サルコイドーシス、ショイエルマン脊柱

後弯病、坐骨神経痛、脊椎側弯症、帯状疱疹（帯状ヘルペス）、シェーグレン症候群、痙性斜頸、オッディ括約筋機能不全、脊髄小脳性運動失調（ＳＣＡ運動失調）、脊髄損傷、腰部脊柱管狭窄症、脊髄空洞症、ターロブ嚢胞、横断性脊髄炎、三叉神経痛、神経因性疼痛、潰瘍性大腸炎、血管痛、又は外陰部痛である、請求項５７に記載の方法。

【請求項６１】

前記炎症性又は自己免疫障害が、慢性炎症、肥満細胞活性化症候群、多発性硬化症、スティーブン・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、虫垂炎、滑液包炎、皮膚狼瘡、結腸炎、膀胱炎、皮膚炎、静脈炎、反射性交感神経性ジストロフィー／複合性局所疼痛症候群（ｒｓｄ／ｃｒｐｓ）、鼻炎、腱炎、扁桃炎、尋常性ざ瘡、副鼻腔炎、酒さ、乾癬、対宿主性移植片病、反応性気道障害、喘息、気道感染、自己炎症性疾患、セリアック病、慢性前立腺炎、憩室炎、糸球体腎炎、汗腺膿瘍、過敏症、腸障害、上皮腸障害、炎症性大腸疾患、過敏性大腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、間隙性膀胱炎、耳炎、骨盤内炎症性疾患、子宮内膜疼痛、再潅流障害、リウマチ熱、リウマチ性関節炎、サルコイドーシス、移植拒絶反応、乾癬、肺炎、慢性閉塞性肺病、心臓血管疾患、又は血管炎である、請求項５７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、Ｍａｓ関連Ｇタンパク質結合受容体Ｘ２のモジュレーター、それを含有する製品、並びにそれらの使用及び調製方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

Ｍａｓ関連Ｇタンパク質受容体（Mas-related G-protein receptor、ＭＲＧＰＲ）は、非常に特殊な組織における制限された発現を有するオーファン受容体のグループである。これらの受容体の大部分の機能についてはほとんど知られていない。ヒトで発現されるこのクラスには８つの関連する受容体があり、そのうちの４つだけが他の種において容易に識別可能なオルソログ（すなわち、ＭＲＧＰＲ　Ｄ、Ｅ、Ｆ、及びＧ）を有する。他の４つのレセプター（ＭＲＧＰＲ　Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、及びＸ４）のいくつかは、イヌ及びウマを含む高等種において対応物を有するが、それらは、げっ歯類において単一の対応するオルソログを有さない。

【発明の概要】

【０００３】

本発明は、部分的に、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログモジュレーター化合物の特定に基づく。ＭＲＧＰＲＸ２は、肥満細胞におけるマウスｍｒｇｐｒｂ２及びイヌＭＲＧＰＲＸ２に機能的に対応する。ＭＲＧＰＲ　Ｘ２及びそのオルソログ受容体は、偽アレルギー薬物反応を含む偽アレルギー反応、慢性のかゆみ（例えば、掻痒症）、炎症障害、疼痛障害、皮膚障害、創傷治癒、心血管疾患、及び肺炎症／ＣＯＰＤを含む障害を媒介する。一実施形態では、ｍｒｇｐｒｂ２及びＭＲＧＰＲ　Ｘ２の両方の発現は、主に肥満細胞に限定される。肥満細胞は、皮膚、口腔／胃腸粘膜、及び気道などの外部環境に曝露された部位に主に存在する自然免疫細胞である。肥満細胞は、機械的及び化学的刺激に応答する多数の受容体を発現する。古典的にはＩｇＥによって活性化されると、肥満細胞は、顆粒からの予め形成されたメディエーター（例えば、ヒスタミン、プロテアーゼ、及びヘパリン）、並びにアレルギー性及び炎症性応答を引き起こす、新たに合成されたメディエーター（例えば、トロンボキサン、プロスタグランジンＤ２、ロイコトリエンＣ４、腫瘍壊死因子アルファ、エオシノール（Ｅｏｓｉｎｏｌ）走化因子、及び血小板活性化因子）を放出する。ヒスタミンは、後毛細管細静脈を拡張し、内皮を活性化し、血管透過性を増加させる。これは、局所浮腫、温感、発赤、及び放出部位への他の炎症性細胞の走化性を引き起こす。ヒスタミンはまた、疼痛又はかゆみをもたらすニューロン感作に寄与する。ＭＲＧＰＲ　Ｘ２及びｍｒｇｐｒｂ２は、肥満細胞の免疫グロブリンＥ（ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ　Ｅ、ＩｇＥ）非依存性活性化を媒介する。ＭＲＧＰＲ　Ｘ２

及びｍｒｇｐｒｂ２は、塩基性分泌促進物質（小カチオン性分子）、ある特定の薬物（例えば、カチオン性ペプチド作動性薬物）、神経ペプチド、及び抗菌ペプチドを含む様々なリガンドの受容体であり（又はそれらによる活性化に感受性であり）、したがって、非ＩｇＥ媒介性偽アレルギー反応、炎症、疼痛、及びかゆみ状態にとって重要である。肥満細胞はまた、局所組織微小環境における慢性炎症を促進し、最終的にＴｈ１７免疫応答に向かって極性化することによって、自己免疫障害の進行に寄与し得る。したがって、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログを調節することにより、自己免疫疾患、偽アレルギー性薬物反応、疼痛、かゆみ、及び炎症性腸疾患などの炎症性障害、蕁麻疹、副鼻腔炎、喘息、酒さ、子宮内膜症、並びに以下でより詳細に説明されるような他のＭＲＧＰＲ　Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログ依存性状態の治療が可能になる。

【０００４】

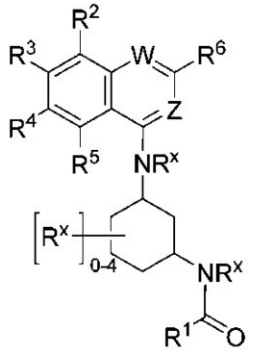
一実施形態では、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログ依存性状態を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、有効量の、本発明のモジュレーター化合物の薬学的組成物を投与することによって行われる、方法が提供される。

【０００５】

したがって、一実施形態では、構造（Ｉ）を有する化合物、

【０００６】

【化１】



（Ｉ）

又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体であって、式中、Ｗ、Ｚ、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^xが、本明細書で定義したとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が提供される。

【０００７】

他の実施形態では、本明細書で定義される式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（１ｅ）、若しくは（Ｉｆ）を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が提供される。

【０００８】

更に他の実施形態では、担体又は賦形剤と、構造（Ｉ）を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体と、を含む、薬学的組成物が提供される。

【０００９】

特定の実施形態では、本明細書で定義される式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（１ｅ）、若しくは（Ｉｆ）を有する構造（Ｉ）の部分構造、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体を含む、薬学的組成物が提供される。

【００１０】

別の実施形態では、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログ依存性状態を治療するための方法であって、その治療を必要とする対象に、有効量の、構造（Ｉ）を有す

る化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体を投与することによって行われる、方法が提供される。

【００１１】

いくつかの実施形態では、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログ依存性状態は、偽アレルギー性反応、かゆみ関連状態、疼痛関連状態、炎症関連状態、又は自己免疫障害のうちの１つ以上である。

【００１２】

一実施形態では、有効量の、本明細書で定義される式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（１ｅ）、若しくは（Ｉｆ）を有する構造（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体を投与することを含む、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２又はＭＲＧＰＲ　Ｘ２オルソログ依存性状態を治療する方法が提供される。

【００１３】

別の実施形態では、本明細書に開示される構造のうちの１つ以上を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が提供される。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

上記のように、本発明は、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２のモジュレーター、それを含む製品、並びにそれらの使用及び調製方法に関する。本発明は、特定ＭＲＧＰＲ　Ｘ２モジュレーター化合物に部分的に基づく。ｍｒｇｐｒｂ２及びＭＲＧＰＲ　Ｘ２は両方とも、肥満細胞及び後根神経節で発現される。ＭＲＧＰＲ　Ｘ２及びｍｒｇｐｒｂ２は両方とも、塩基性分泌促進物質、ある特定の薬物、神経ペプチド、抗菌ペプチドを含む、リガンドの多様な群に対する受容体であり（又はそれらによる活性化に感受性であり）、したがって、曝露時の偽アレルギー反応、かゆみ、疼痛、又は炎症性障害にとって重要である。

【００１５】

ＭＲＧＰＲは、外因性又は内因性のシグナル／化学物質に対する外部環境を認識する感覚受容体のようである。これらの受容体は、複数の化学的リガンド／アゴニストに応答する可能性がある。例えば、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２は、化合物４８／８０、サブスタンスＰ、マストパラン、イカチバント、シプロフロキサシン、及びトラクリウム（ｔｒａｃｕｒｉｕｍ）をアゴニストシグナルとして認識する。ある特定の実施形態では、本発明の分子は、複数の化学物質を遮断することができる逆アゴニストとして、及び／又は個々のリガンドを特異的に遮断することができる競合的アンタゴニストとして機能することによって、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２を調節する。一実施形態では、そのような調節は、ＭＲＧＰＲ　Ｘ１、Ｘ３及び／又はＸ４などの他のＭＲＧＰＲに対して選択的である。

【００１６】

定義

本明細書中で使用される場合、以下の用語は、文脈が他を示さない限り、以下に定義される意味を有する。

【００１７】

ＭＲＧＰＲ　Ｘ２を「調節する」とは、化合物が、受容体に対する逆アゴニストとして、及び／又は受容体に対する競合的アンタゴニストとして機能するように、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２と相互作用することを意味する。一実施形態では、そのような調節は、ＭＲＧＰＲ　Ｘ１、Ｘ３及び／又はＸ４などの他のＭＲＧＰＲに対して部分的又は完全に選択的である。

【００１８】

「ＭＲＧＰＲ」は、Ｍａｓ関連Ｇタンパク質結合受容体のうちの１つ以上を指し、これらは、非常に特殊な組織（例えば、肥満細胞及び後根神経節）及びバリア組織における制限された発現を有するオーファン受容体のグループである。ヒトで発現されるこのクラスには８つの関連する受容体があり、そのうちの４つだけが他の種において容易に識別可能なオルソログ（すなわち、ＭＲＧＰＲ　Ｄ、Ｅ、Ｆ及びＧ）を有している。他の４つの受容体（ＭＲＧＰＲ　Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、及びＸ４）には、相同性に基づいて、非ヒト種に

対応するものがない。

【００１９】

「ＭＲＧＰＲＸ２」は、「ＭＲＧＸ２」又は「ＭＧＲＧ３」とも呼ばれ、肥満細胞上で発現され、リガンド結合に応答してＩｇＥ非依存性活性化（例えば、肥満細胞の脱顆粒）を媒介することができるＭＲＧＰＲファミリーのメンバーを指す。例示的なヒトＭＲＧＰＲＸ２アミノ酸配列は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｑ９６ＬＢ１に記載されている。

【００２０】

「有効量」は、その薬剤で治療されている対象において所望の効果を達成するのに十分な特定の薬剤の量を指す。理想的には、薬剤の有効量は、対象において実質的な毒性を引き起こすことなく、疾患を阻害又は治療するのに十分な量である。薬剤の有効量は、治療される対象、苦痛の深刻さ、及び薬学的組成物の投与方法に応じて変化する。開示された化合物の、対象において所望の効果を達成するのに十分な有効量を決定する方法は、本開示に照らして当業者によって理解されるであろう。

【００２１】

「アルキル」とは、１～８個の炭素原子、いくつかの実施形態では１～６個の炭素原子、いくつかの実施形態では１～４個の炭素原子、及びいくつかの実施形態では１～３個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和の、直鎖若しくは分岐鎖アルキル基を意味する。飽和直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル－、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、及びｎ－オクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。分岐鎖アルキル基の例としては、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、及び２，２－ジメチルプロピル基が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキルには、以下に定義するようなアルケニル及びアルキニルが含まれる。

【００２２】

「アルケニル」とは、２～８個の炭素原子、いくつかの実施形態では２～６個の炭素原子、いくつかの実施形態では２～４個の炭素原子、及びいくつかの実施形態では２～３個の炭素原子を有する飽和若しくは直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基を意味する。アルケニル基は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する不飽和炭化水素である。低級アルケニル基の例としては、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、及びヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２３】

「アルキニル」とは、２～８個の炭素原子、いくつかの実施形態では２～６個の炭素原子、いくつかの実施形態では２～４個の炭素原子、及びいくつかの実施形態では２～３個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキニル基を意味する。アルキニル基は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する不飽和炭化水素である。アルキニル基の例としては、エチニルル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、及びヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２４】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指す。

【００２５】

「ヒドロキシ」は、－ＯＨを指す。

【００２６】

「シアノ」は、－ＣＮを指す。

【００２７】

アミノは、$-NH_2$、－ＮＨアルキル、又はＮ（アルキル）$_2$指し、アルキルは、上記で定義されたとおりである。アミノの例としては、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２８】

「ハロアルキル」は、１つ以上の水素原子がハロゲンで置き換えられた、上記で定義されたアルキルを指す。低級ハロアルキル基の例としては、$-CF_3$、$-CHF_2$などが挙

げられるが、これらに限定されない。

【００２９】

「アルコキシ」は、酸素原子によって結合された、上記で定義されたアルキル（すなわち、－Ｏ－アルキル）を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソプロポキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３０】

「ハロアルコキシ」は、酸素原子によって結合された、上記で定義されたハロアルキル（すなわち、－Ｏ－ハロアルキル）を指す。低級ハロアルコキシ基の例としては、－ＯＣＦ$_3$などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３１】

「シクロアルキル」は、置換又は非置換であり得る、環構造を形成するアルキル基を指し、環は、完全に飽和、部分的に不飽和、又は完全に不飽和のいずれかであり、不飽和がある場合、環内のΠ電子の共役は、芳香族性を生じさせない。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、及びシクロオクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～８個の環員を有するが、他の実施形態では、環炭素原子の数は、３～５、３～６、又は３～７の範囲である。シクロアルキル基としては、ノルボルニル基、アダマンチル基、ボルニル基、カンフェニル基、イソカンフェニル基、及びカレニル基など（ただしこれらに限定されない）の多環式シクロアルキル基、並びにデカリニルなど（ただしこれらに限定されない）の縮合環などが更に挙げられる。

【００３２】

「アリール」基は、ヘテロ原子を含有しない環状芳香族炭化水素である。代表的なアリール基としては、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ビフェニル、インダセニル、フルオレニル、フェナントレニル、トリフェニレニル、ピレニル、ナフタセニル、クリセニル、ビフェニレニル、アントラセニル、及びナフチル基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基は、基の環部分に６～１４個の炭素を含有する。「アリール」及び「アリール基」という用語は、必ずしも全ての環ではないが、少なくとも１つの環が、縮合芳香族脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの芳香族である、縮合環を含む。一実施形態では、アリールはフェニル又はナフチルであり、別の実施形態では、アリールはフェニルである。

【００３３】

「炭素環」は、置換又は非置換であり得る、環構造を形成するアルキル基を指し、環は、完全に飽和、部分的に不飽和、又は完全に不飽和のいずれかであり、不飽和がある場合、環内のΠ電子の共役は、芳香族性を生じさせ得る。一実施形態では、炭素環は、上記で定義されたシクロアルキルを含む。別の実施形態では、炭素環は、上で定義されたようなアリールを含む。

【００３４】

「複素環」は、３つ以上の環員を含有し、そのうちの１つ以上が、Ｎ、Ｏ、Ｓ、又はＰなどであるが、これらに限定されないヘテロ原子である、芳香族及び非芳香族環部分を指す。いくつかの実施形態では、複素環は、３～２０個の環員を含むが、他のそのような基は、３～１５個の環員を有する。少なくとも１つの環は、ヘテロ原子を含むが、多環式系中の全ての環が、ヘテロ原子を含有する必要はない。例えば、ジオキソラニル環及びベンズジオキソラニル環系（メチレンジオキシフェニル環系）は両方とも、本明細書の意味の範囲内のヘテロシクリル基である。

【００３５】

ヘテロシクリル基には、芳香族基と非芳香族基が縮合したものを含む縮合環種も含まれる。ヘテロシクリル基にはまた、キヌクリジルなどであるがこれらに限定されないヘテロ原子を含有する多環式環系を含まれ、環員のうちの１つに結合したアルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、又はアルコキシ基が挙げられるが

、これらに限定されない置換基を有するヘテロシクリル基も含まれる。本明細書で定義されるヘテロシクリル基は、ヘテロアリール基、又は少なくとも１つの環ヘテロ原子を含む部分的又は完全に飽和した環状基であり得る。ヘテロシクリル基としては、ピロリジニル、フラニル、テトラヒドロフラン、ジオキソラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ジヒドロインドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３６】

一実施形態では、ヘテロシクリルは、ヘテロアリールを含む。

【００３７】

「ヘテロアリール」は、５つ以上の環員を含有し、そのうちの１つ以上が、Ｎ、Ｏ、及びＳなどであるが、これらに限定されないヘテロ原子である、芳香環部分を指す。ヘテロアリール基としては、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジル、ピラジニル、ピリミジニル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チアゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニル基が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」及び「ヘテロアリール基」という用語は、必ずしも全ての環ではないが、少なくとも１つの環が、芳香族である、例えば、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、及び２，３－ジヒドロインドリルを含む、縮合環化合物を含む。

【００３８】

「異性体」は、特定の立体化学又は異性体形態が具体的に示されていない限り、構造の全てのキラル、ジアステレオマー、又はラセミ形態（構造又は位置異性体とは対照的に、立体異性体としても呼ばれる）を包含するように本明細書で使用される。そのような化合物は、任意の濃縮度で、描写から明らかなように、任意の又は全ての不斉原子で濃縮又は分解された光学異性体であり得る。ラセミ混合物及びジアステレオマー混合物の両方、並びに個々の光学異性体は、それらのエナンチオマー又はジアステレオマーパートナーを実質的に含まないように合成することができ、これらは全て、本発明の特定の実施形態の範囲内である。キラル中心の存在から生じる異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる、一対の重ね合わせることができない異性体を含む。純粋な化合物の単一のエナンチオマーは、光学的に活性である（すなわち、それらは、平面偏光の平面を回転させることができ、Ｒ又はＳと呼ばれる）。

【００３９】

「単離された光学異性体」は、同じ式の対応する光学異性体から実質的に精製された化合物を意味する。例えば、単離された異性体は、少なくとも約８０重量％、少なくとも８０重量％、又は少なくとも８５重量％純粋であり得る。他の実施形態では、単離された異性体は、少なくとも９０重量％の純度、少なくとも９８重量％の純度、又は少なくとも９９重量％の純度である。

【００４０】

「実質的にエナンチオマー的又はジアステレオマー的に」純粋とは、少なくとも約８０％、及びより具体的には８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、９９．５％

又は」９９．９％を超える、他のエナンチオマー又はジアステレオマーに対する一方のエナンチオマーのエナンチオマー又はジアステレオマー濃縮のレベルを意味する。

【００４１】

「ラセミ体」及び「ラセミ混合物」という用語は、２つのエナンチオマーの等しい混合物を指す。ラセミ体は、光学活性がないため（すなわち、構成するエナンチオマーが互いに打ち消し合うため、平面偏光をどちらの方向にも回転させない）、「（±）」とラベル付けされる。三級又は四級炭素に隣接するアスタリスク（＊）を有する全ての化合物は、光学活性異性体であり、それぞれのラセミ体から精製及び／又は適切なキラル合成によって合成することができる。

【００４２】

「水和物」は、水分子と組み合わせて存在する化合物である。その組み合わせは、一水和物又は二水和物などの化学量論量の水を含むか、又はランダムな量で水を含み得る。この用語が本明細書で使用される場合、「水和物」は、固体形態を指す。すなわち、水溶液中の化合物は、水和され得る一方で、その用語が本明細書で使用されるような水和物ではない。

【００４３】

「溶媒和物」は、水以外の溶媒が存在するという点を除き、水和物と同様である。例えば、メタノール又はエタノールは、「アルコール酸」を形成することができ、これは、再度、化学量論的又は非化学量論的であり得る。この用語が本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は、固体形態を指し、すなわち、溶媒溶液中の化合物は、溶媒和され得るが、その用語が本明細書で使用されるような溶媒和物ではない。

【００４４】

「同位体」は、プロトンの数は同じであるが中性子の数が異なる原子を指し、構造（Ｉ）の化合物の同位体は、１つ以上の原子がその原子の同位体によって置き換えられている任意のそのような化合物を含む。例えば、炭素１２（最も一般的な形態の炭素）は、６つの陽子及び６つの中性子を有するが、炭素１３は６つの陽子及び７つの中性子を有し、炭素１４は６つの陽子及び８つの中性子を有する。水素は、２つの安定した同位体、すなわち重水素（１つの陽子及び１つの中性子）及びトリチウム（１つの陽子及び２つの中性子）を有する。フッ素は多くの同位体を有するが、フッ素－１９が最も長寿命である。したがって、構造（Ｉ）の構造を有する化合物の同位体としては、１つ以上の炭素１２原子が炭素－１３及び／若しくは炭素－１４原子によって置き換えられている構造（Ｉ）の化合物、１つ以上の水素原子が重水素及び／若しくはトリチウムで置き換えられている構造（Ｉ）の化合物、並びに／又は１つ以上のフッ素原子がフッ素－１９によって置き換えられている構造（Ｉ）の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

「塩」は、一般に、対イオンと組み合わせた、イオン形態の、カルボン酸又はアミンなどの有機化合物を指す。例えば、それらの陰イオン形態の酸と陽イオンとの間に形成される塩は、「酸付加塩」と呼ばれる。逆に、カチオン形態の塩基とアニオンとの間に形成される塩は、「塩基付加塩」と呼ばれる。

【００４６】

「薬学的に許容される」という用語は、ヒトの消費について承認されており、概して非毒性である薬剤を指す。例えば、「薬学的に許容される塩」という用語は、非毒性の無機酸若しくは有機酸及び／又は塩基付加塩を指す（例えば、Ｌｉｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓａｌｔ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｂａｓｉｃ Ｄｒｕｇｓ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．，３３，２０１－２１７，１９８６を参照されたい）（参照により本明細書に組み込まれる）。

【００４７】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩には、例えば、例えば、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛塩などの、アルカリ金属、アルカリ土類金属、及び遷移金属塩を含む金属塩が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩には、

例えば、Ｎ，Ｎ’ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）、及びプロカインなどの塩基性アミンから作製される有機塩も含まれる。

【００４８】

医薬的に許容される酸付加塩は、無機酸又は有機酸から調製され得る。無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、及びリン酸が挙げられる。適切な有機酸は、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香族脂肪族、複素環式、カルボン酸、及びスルホン酸クラスから選択することができ、その例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、４－ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、馬尿酸、マロン酸、シュウ酸、エンボニック（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、βヒドロキシ酪酸、サリチル酸、－ガラクタール酸、及びガラクツロン酸が挙げられる。

【００４９】

本開示の化合物（すなわち、構造（Ｉ）の化合物及びそれらの実施形態）、又はそれらの薬学的に許容される塩は、１つ以上の幾何学的非対称中心を含み得、したがって鏡像異性体、ジアステレオマー、及び絶対立体化学に関して、（Ｒ）－若しくは（Ｓ）－として、又はアミノ酸の場合は（Ｄ）－若しくは（Ｌ）－として定義される他の立体異性形態を生じさせ得る。ゆえに、実施形態は、全てのかかる可能な異性体、並びにそれらのラセミ形態及び光学的に純粋な形態を含むことが意図される。光学活性（＋）及び（－）、（Ｒ）－及び（Ｓ）－、又は（Ｄ）－及び（Ｌ）－異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を使用して調製するか、又はクロマトグラフィー及び分画的結晶化などの従来の技術を使用して分解することができる。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技術としては、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（high pressure liquid chromatography、ＨＰＬＣ）を使用するラセミ体（又は塩若しくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含有する場合、別段の指定がない限り、化合物はＥ及びＺ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性型も含まれる。

【００５０】

薬学的に許容されない塩は一般に医薬品として有用ではないが、そのような塩は、例えば、構造（Ｉ）を有する化合物の合成における中間体として、例えば、再結晶によるそれらの精製において有用であり得る。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「ＭＲＧＰＲ　Ｘ２依存性状態」という句は、天然又は合成リガンドによるＭＲＧＰＲ　Ｘ２の活性化、過感作、又は脱感作が病的状態を開始、媒介、維持、又は増強する状態を意味する。例えば、いくつかのカチオン性ペプチド作動性薬物は、分泌促進物質、イカチバント、ロイプロリド、又はガニレリックスを含むカチオン性ペプチド作動性薬物、中性及び陰イオン性ペプチド作動性薬物（例えば、エクセナチド、グルカゴン、リラグルチド、エンフビルチド、コリスチンタート）、非ステロイドアゴニスト（アトラクリウムミバクリウム）、非ステロイドアンタゴニスト薬物、神経ペプチド、及び抗菌ペプチドに感受性である（又はそれらによって活性化される）ＭＲＧＰＲＸ２を有する患者において偽アレルギー反応を引き起こすことが知られている。更に、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２の過剰発現及び／又は過剰活性ＭＲＧＰＲ　Ｘ２は、肥満細胞を、内因性及び／又は外因性リガンドによる活性化に対してより感受性にすることもできる。理論に制限されるものではないが、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２を調節することによって、偽アレルギー反応、かゆみ、疼痛、炎症性又は自己免疫障害を緩和することができることが理解されるべ

きである。

【００５２】

いくつかの実施形態では、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２依存性状態は、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２のＩｇＥ非依存性活性化によって引き起こされる状態である。ＭＲＧＰＲ　Ｘ２のＩｇＥ非依存性活性化は、肥満細胞脱顆粒を誘導することができる。例えば、現在の抗ＩｇＥ又は抗ヒスタミン療法に応答しない、慢性蕁麻疹及び他の肥満細胞媒介状態のいくつかの症例に関連するＩｇＥ非依存性肥満細胞性活性化。したがって、本開示の化合物は、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２のＩｇＥ非依存性活性化によって引き起こされるＭＲＧＰＲ　Ｘ２依存性状態を治療するために使用することができ、それは、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２を調節することから利益を得るであろう。

【００５３】

いくつかの実施形態では、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２依存性状態は、かゆみ関連状態、疼痛関連状態、偽アレルギー反応、又は自己免疫若しくは炎症性障害である。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「偽アレルギー反応」という語句は、ヒスタミン放出、炎症、気道収縮、又はそれらの任意の組み合わせによって特徴付けられるＩｇＥ非依存性アレルギー反応を指す。偽アレルギー反応は、アナフィラキシー反応であり得る。偽アレルギー反応は、アレルギー型反応に関連する炎症性ペプチド及び薬物を含む、塩基性分泌促進物質と総称される、ある範囲のカチオン性物質によって引き起こされ得る。したがって、一実施形態では、本発明の方法は、分泌促進物質、カチオン性ペプチド作動性薬、アニオン性ペプチド作動性薬、中性ペプチド作動性薬、非ステロイド性アンタゴニスト、神経ペプチド、及び抗菌ペプチドによって引き起こされる偽アレルギー反応などの偽アレルギー反応を治療するために提供される。一実施形態では、偽アレルギー反応は、ＭＣＤペプチド、サブスタンスＰ、ＶＩＰ、ＰＡＣＡＰ、ダイノルフィン、ソマトスタチン、化合物４８／８０、コルチスタチン－１４、マストパラン、メレチン、カテリシジンペプチド、シプロフロキサシン、バンコマイシン、ロイプロリド、ゴセレリン、ヒストレリン、トリプトレリン、セトロレリックス、ガニレリックス、デガレリックス、オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド、セルモレリン、テサモレリン、イカチバント、酢酸グラチラマー、テリパラチド、プラムリンチド、ブレオマイシン、エクセナチド、グルカゴン、リラグルチド、エンフビルチド、コリスチンタート、サクシニルコリン、ツボクラリン、アトラクリウム、ミバクリウム、及びロクロニウムによって引き起こされる。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「かゆみ関連状態」という句は、任意の状態に関連する掻痒症（急性及び慢性の掻痒症を含む）を意味する。かゆみの感覚は、例えば、末梢神経系（例えば、皮膚又は神経障害性のかゆみ）又は中枢神経系（例えば、神経障害性、神経性又は心因性のかゆみ）から生じ得る。したがって、一実施形態では、本発明の方法は、慢性のかゆみ；接触皮膚炎；アレルギー性眼瞼炎；アナフィラキシー；アナフィラキシー様薬物反応；アナフィラキシーショック；貧血；アトピー性皮膚炎；水疱性類天疱瘡；カンジダ症；水疱瘡；末期腎不全；血液透析；胆汁うっ滞そう痒症；慢性蕁麻疹；接触性皮膚炎、ヘルペス状皮膚炎；糖尿病；薬物アレルギー、乾燥皮膚；汗疱状皮膚炎；異所性湿疹；好酸球性筋膜炎；表皮水疱症；紅色陰癬；食物アレルギー；毛嚢炎；真菌性皮膚感染症；痔核；ヘルペス；ＨＩＶ感染症；ホジキン病；甲状腺機能亢進症；ヨウ素化造影剤アレルギー；鉄欠乏性貧血；腎疾患；白血病、ポルフィリン症；リンパ腫；肥満細胞活性化症候群、悪性腫瘍；肥満細胞症；多発性骨髄腫；神経皮膚炎；オンコセルカ症；パジェット病；しらみ寄生症；真性赤血球増加症；結節性痒疹；扁平苔癬；硬化性苔癬；肛門掻痒症；偽アレルギー反応；仮性狂犬病；乾癬；直腸脱；サルコイドーシス肉芽腫；疥癬；住血吸虫症；強皮症、重度ストレス、うっ滞性皮膚炎；水泳性痒疹；甲状腺疾患；股部白癬；尿毒症性掻痒症；酒さ；皮膚アミロイドーシス；強皮症；ざ瘡；創傷治癒；火傷治癒；眼のかゆみ；並びに蕁麻疹などのかゆみ関連状態を治療するために提供される。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「疼痛関連状態」という句は、病状に起因するあらゆる疼痛を意味する。したがって、一実施形態では、本発明の方法は、急性疼痛、進行性前立腺がん、ＡＩＤＳ関連疼痛、強直性脊椎炎、くも膜炎、関節炎、関節線維症、失調型脳性麻痺、自己免疫性萎縮性胃炎、無血管壊死、背部痛、ベーセット病（症候群）、口腔灼熱症候群、滑液包炎、がん性疼痛、手根管、馬尾症候群、中枢性疼痛症候群、脳性麻痺、子宮頚部狭窄、シャルコー・マリー・トゥース（Charcot-Marie-Tooth、ＣＭＴ）病、慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome、ＣＦＳ）、慢性機能性腹部痛（Chronic Functional Abdominal Pain、ＣＦＡＰ）、慢性痛、慢性膵炎、慢性骨盤痛症候群、肺虚脱（気胸）、複合性局所疼痛症候群（Regional Pain Syndrome、ＲＳＤ）、角膜神経障害性疼痛、クローン病、変性椎間板疾患、歯痛、ダーカム病、皮膚筋炎、糖尿病性末梢神経障害（Diabetic Peripheral Neuropathy、ＤＰＮ）、ジストニア、エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome、ＥＤＳ）、子宮内膜症、好酸球増加症－筋痛症候群（Eosinophilia-Myalgia Syndrome、ＥＭＳ）、肢端紅痛症、線維筋痛、痛風、頭痛、椎間板ヘルニア、水頭症、肋間神経痛、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群（Irritable Bowel syndrome、ＩＢＳ）、若年性皮膚炎（皮膚筋炎）、膝損傷、下肢痛、腰痛血尿症候群、ループス、ライム病、海綿腎（Medullary Sponge Kidney、ＭＳＫ）、知覚異常性大腿痛、中皮腫、片頭痛、筋骨格痛、筋・筋膜性疼痛、筋炎、頚部痛、神経因性疼痛、後頭神経痛、骨関節炎、パジェット病、パーソネイジ・ターナー症候群、骨盤痛、歯周炎痛、末梢神経障害、幻肢痛、圧迫神経、多発性嚢胞腎、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、ポルフィリン症、ヘルニア縫合術後疼痛症候群、乳房切除後、術後疼痛、疼痛症候群、脳卒中後疼痛、胸郭切開後疼痛症候群、ヘルペス後神経痛（帯状疱疹）、ポリオ後症候群、原発性側索硬化症、乾癬性関節炎、陰部神経痛、神経根症、レイノー病、関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis、ＲＡ）、仙腸関節機能障害、サルコイドーシス、ショイエルマン脊柱後弯病、坐骨神経痛、脊椎側弯症、帯状疱疹（帯状ヘルペス）、シェーグレン症候群、痙性斜頸、オッディ括約筋機能不全、脊髄小脳性運動失調（ＳＣＡ運動失調）、脊髄損傷、腰部脊柱管狭窄症、脊髄空洞症、ターロブ嚢胞、横断性脊髄炎、三叉神経痛、神経因性疼痛、潰瘍性大腸炎、血管痛、及び外陰部痛などの疼痛関連状態を治療するために提供される。

【００５７】

本明細書で使用される場合、「自己免疫障害」又は「炎症性障害」という用語は、個体自体の組織又は器官、又はそれらの共分離若しくは発現、又はそれらから生じる状態から生じる及び／又はそれらに対して向けられる疾患又は障害を意味する。典型的には、高ガンマグロブリン血症、高レベルの自己抗体、組織における抗原－抗体複合体沈着物、コルチコステロイド又は免疫抑制治療からの臨床的利益、及び罹患組織におけるリンパ系細胞凝集体が挙げられるが、これらに限定されない、自己免疫疾患の様々な臨床及び実験室マーカーが存在し得る。したがって、一実施形態では、本発明の方法は、慢性の炎症、肥満細胞活性化症候群、多発性硬化、スティーブン・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死剥離症、虫垂炎、滑液包炎、皮膚狼瘡、結腸炎、膀胱炎、皮膚炎、静脈炎、反射性交感神経性ジストロフィー／複合性局所疼痛症候群（ｒｓｄ／ｃｒｐｓ）、鼻炎、腱炎、扁桃炎、尋常性挫瘡、副鼻腔炎、酒さ、乾癬、対宿主性移植片病、反応性気道障害、喘息、気道感染、アレルギー鼻炎、自己炎症性疾患、セリアック病、慢性前立腺炎、憩室炎、糸球体腎炎、汗腺膿瘍、過敏症、腸障害、上皮腸障害、炎症性大腸疾患、過敏性大腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、間隙性膀胱炎、耳炎、骨盤内炎症性疾患、子宮内膜疼痛、再潅流障害、リウマチ熱、リウマチ性関節炎、サルコイドーシス、移植拒絶反応、乾癬、肺炎、慢性閉塞性肺病、永続性痰好酸球増加症、好酸性白血病、好酸性食道炎、好酸性胃炎、肥満細胞胃腸疾患、過好酸性症候群、アスピリン悪化呼吸疾患、鼻ポリープ症、慢性鼻副鼻腔炎、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害、神経線維腫症、スワンナマトーシス、尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、同種異系移植拒絶反応、アミロイドーシス、腎血管虚血、逆流性ネフロパシー、多嚢胞性腎疾患、肝臓線維症／硬変、自己免疫肝臓疾患、胆道閉鎖症、急性及び慢性Ｂ型肝炎及びＣ型肝炎ウイルス、肝臓腫瘍及

びがん、アルコール性肝疾患、多嚢胞性肝臓疾患、肝胆道がん、視神経脊髄炎スペクトル障害、心臓血管疾患、並びに血管炎などの自己免疫障害を治療するために提供される。

【００５８】

本明細書中で使用される場合、「がん関連状態」という語句は、悪性がん性細胞の増殖から生じる任意の疾患を意味する。したがって、一実施形態では、本発明の方法は、（例えば、腺様嚢胞がん、副腎腫瘍、アミロイドーシス、肛門がん、虫垂がん、アストロサイトーマ、毛細血管拡張性運動失調、ベックウィズ－ヴィーデマン症候群、胆管がん、ビルト－ホッグ－ドゥベ症候群、骨肉腫（bone cancer）、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん（炎症、転移性、男性）、前立腺、基底細胞、メラノーマ、結腸がん、結腸直腸がん、膀胱がん、腎臓がん、涙腺がん、喉頭がん及び下咽頭がん、肺がん（非小細胞、小細胞）、白血病（急性リンパ芽球性、急性リンパ球性、急性骨髄性、Ｂ細胞前リンパ球性、慢性リンパ球性、慢性骨髄性、慢性Ｔ細胞性リンパ性、好酸球性）、肝臓がん、リ・フラウメニ症候群、リンパ種（ホジキン及び非ホジキン）、リンチ症候群、肥満細胞症、髄芽細胞腫、髄膜腫、中皮腫、多発性内分泌腺腫症、多発性ミエローマ、ＭＵＴＹＨ関連ポリポーシス、脊髄性腫瘍、鼻腔及び副鼻腔がん、神経芽細胞腫、神経内分泌タイマー（tyymor）、神経線維腫症、陰茎がん、上皮小体がん、卵巣卵管がん及び腹膜がん、骨肉腫（osteosarcoma）、脳下垂体腫瘍、胸膜肺芽細胞腫、口腔及び口腔咽頭、甲状腺、子宮、膵臓、手根管症候群、脳、及び脊髄がん、子宮頚がん、カウデン症候群、頭蓋咽頭腫、類腱腫、線維形成性乳児神経節膠腫、上衣腫、食道がん、ユーイング肉腫、眼がん、眼瞼がん、家族性大腸腺腫症、家族性ＧＩＳＴ、家族性悪性メラノーマ、家族性膵臓がん、胆のうがん、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、頭頸部がん、遺伝性乳がん卵巣がん、遺伝性びまん性胃がん、遺伝性、平滑筋腫症、及び腎細胞がん、遺伝性膵炎、遺伝性乳頭状腎細胞がん、遺伝性混合型ポリポーシス症候群、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ関連がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液グランツがん、カポジ肉腫、小腸がん、胃がん、精巣がん、胸腺腫及び胸腺がん、甲状腺がん、膣がん、カルバーがん（culver cancer）、ウェルナー症候群、並びに色素性乾皮症などのがん／腫瘍関連状態を治療するために提供される。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「投与」という用語は、化合物、又は本明細書に記載の化合物を含む薬学的組成物を提供することを指す。化合物又は組成物は、他の人によって対象に投与することができるか、又はそれは対象によって自己投与することができる。投与経路の非限定的な例は、経口、非経口（例えば、静脈内）、又は局所である。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、疾患又は病的状態の兆候若しくは症状を改善する介入を指す。本明細書で使用される場合、疾患、病的状態、又は症状に関する「治療」、「治療する」、及び「治療すること」という用語はまた、その治療の任意の観察可能な有益な効果も指す。有益な効果は、例えば、影響を受けやすい対象における疾患の臨床症状の発症の遅延、疾患のいくつか又は全ての臨床症状の重篤性の低減、疾患のより遅い進行、疾患の再発の数の低減、対象の全体的な健康若しくはウェルビーイングの改善、あるいは特定の疾患に特異的な当該技術分野で周知の他のパラメータによって証明され得る。予防的治療は、症状が発症進行するリスクを減少させる目的で、疾患の兆候を示していないか、又は早期の兆候のみを示す対象に投与される治療である。治療的治療は、疾患の兆候及び症状が発症進行した後に対象に投与される治療である。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物（例えば、ヒト、イヌ、又はウマなどの哺乳動物）を指す。本明細書に記載の方法に従って治療される対象は、偽アレルギー反応、かゆみ関連状態、疼痛関連状態、又は自己免疫障害などのＭＲＧＰＲ　Ｘ２依存性状態又はｍｒｇｐｒ　Ｘ２オルソログｂ２）依存性状態と診断された対象であり得る。診断は、当該技術分野で既知の任意の方法又は技術によって実施され得る。当業者は、本開示に従って治療される対象が、疾患又は状態に関連する１つ以上のリスク因子の存在によって、リスクのあるものとして、標準試験に供されてもよく、又は検査なしで特定

されてもよいということを理解するであろう。「患者」という用語は、「対象」という用語と互換的に使用され得る。対象は、成人対象又は小児対象を指し得る。

【００６２】

連邦食品医薬品化粧品法（Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｆｏｏｄ，Ｄｒｕｇ，ａｎｄ　Ｃｏｓｍｅｔｉｃ　Ａｃｔ）は、診断又は治療の時点で２１歳以下の対象として「小児」を定義している。小児亜集団は、以下のように更に特徴付けられる：（ｉ）新生児－出生から生後２８日まで、（ｉｉ）乳児－２９日から２歳未満、（ｉｉｉ）小児－２歳～１２歳未満、及び（ｉｖ）青年－１２～２１歳。この定義にもかかわらず、感受性患者集団及び臨床試験評価に依存して、承認された規制ラベルは、例えば、２２歳までの小児患者など、小児集団の範囲を具体的に改変する表現法を含み得る。

【００６３】

別の実施形態では、本明細書に記載のＭＲＧＰＲ　Ｘ２依存性状態（例えば、かゆみ関連状態、疼痛関連状態、偽アレルギー反応、又は炎症性若しくは自己免疫障害）を有する対象を治療する方法は、対象に、薬学的有効量の第２の治療剤を投与することを更に含む。一実施形態では、かゆみ関連状態は、偽アレルギー状態である。

【００６４】

一実施形態では、第２の治療剤は、Ｈ１受容体アンタゴニスト又はＨ２受容体アンタゴニストなどの抗ヒスタミン剤である。一実施形態では、第２の治療剤は、レボセチリジン、ロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、デスロラタジン、オロパタジン、ジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン、又はヒドロキシジンパモ酸塩などのＨ１受容体アンタゴニスト抗ヒスタミン薬である。一実施形態では、第２の治療剤は、シメチジン、ニザチジン、ラニチジン、又はファモチジンなどのＨ２受容体アンタゴニストである。一実施形態では、第２の治療剤は、モンテルカスト、ザフィルルカスト、プランルカスト、又は５－リポキシゲナーゼ阻害剤（例えば、ジロートン、セイヨウオトギリ）などのロイコトリエン受容体アンタゴニスト又はロイコトリエン合成阻害剤である。一実施形態では、第２の治療剤は、オマリズマブ又は免疫グロブリン療法などの免疫調節剤である。一実施形態では、第２の治療剤は、ハイドロコルチゾン、コルチゾン、エタメタゾネブ（ethamethasoneb）、トリアムシノロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、又はフルドロコルチゾンなどのコルチコステロイドである。一実施形態では、第２の治療剤は、ドキセピン、アミトリプチリン、又はノルトリプチリンなどのかゆみを緩和することができる三環系抗うつ薬である。一実施形態では、第２の治療剤は、ダプソン、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、又はコルヒチンなどの抗炎症薬である。一実施形態では、第２の治療剤は、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸、又はタクロミルス（tacromilus）などの免疫抑制剤である。

【００６５】

第２の治療剤は、本開示の化合物と同時に、別々に、又は連続して投与することができる。同時に投与される場合、第２の治療剤及び本開示の化合物は、別個の剤形又は同じ剤形で投与され得る。

【００６６】

別の実施形態では、かゆみ関連状態を有する対象を治療する方法が提供され、この方法は、対象に、薬学的有効量の、構造（Ｉ）を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体、又はその薬学的組成物を投与することを含む。一実施形態では、かゆみ関連状態は、蕁麻疹、掻痒症、アトピー性皮膚炎、乾燥皮膚、乾癬、接触性皮膚炎、又は湿疹である。別の実施形態では、炎症又は自己免疫関連状態を有する対象を治療する方法が提供され、この方法は、対象に、薬学的有効量の、構造（Ｉ）を有する化合物、又はその薬学的に受容可能な塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体、又はその薬学的組成物を投与することを含む。一実施形態では、炎症又は自己免疫関連状態は、副鼻腔炎、喘息、酒さ、又は子宮内膜症である。

【００６７】

別の実施形態では、疼痛関連状態を有する対象を治療する方法が提供され、この方法は

、対象に、治療有効量の、構造（Ｉ）を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体、又はその薬学的組成物を投与することを含む。一実施形態では、疼痛関連状態は、慢性骨盤痛症候群、子宮内膜痛、線維筋肉痛、片頭痛、又は術後疼痛である。

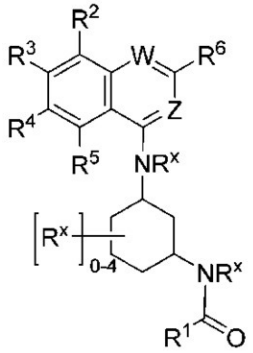
【００６８】

化合物

上記で詳述したように、本開示は、ＭＲＧＰＲ　Ｘ２アンタゴニストとして著しい活性を示す化合物を提供する。したがって、一実施形態は、以下の構造（Ｉ）を有する化合物、

【００６９】

【化２】



（Ｉ）

又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体であって、式中、

R^1が、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、－（CH_2）$_n$Ｑ、－ＣＨＱＲ、又は－ＣＱ（Ｒ）$_2$であり、Ｑが、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－CH_2Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、又は－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、R^1及び／又はＱが、１つ以上のR^qで置換されており、

各Ｒが、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アルキルアミノ、－（CH_2）$_n$Ｒ’、Ｘ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか、又は２つのＲ基が、それが結合している原子と一緒になって炭素環若しくは複素環を形成し、$C_{1\sim6}$アルキルが、Ｘ、ハロアルキル、若しくはハロアルコキシのうちの１つ以上で任意選択で置換されており、

各R^qが、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｏ（CH_2）$_n$Ｒ、－OX_3、－OX_2H、－Ｏ（Ｘ）H_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｂ（ＯＲ）$_2$、－Ｃ（Ｈ）Ｑ’Ｒ、又は－（CH_2）$_n$Ｑ’であり、Ｑ’が、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、又は－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’であり、

R^2、R^3、R^4、R^5、及びR^6が、独立してＨ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、Ｃ（Ｘ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｘ）（Ｒ）$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、又はＳ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

各R^xが、独立して、H、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、$－CX_3$、$－CX_2H$、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、$－N(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）$S(O)_2R$、又は$S(O)_2R$であり、

Ｗが、Ｎ又はCR^wであり、

Ｚは、Ｎ又はCR^zであり、

R^wが、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、

R^zが、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、

各Ｒ’が、独立して、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、

各Ｘが、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩであり、

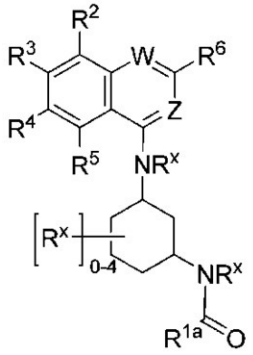
各ｎが、独立して、０、１、２、３、４、又は５である、化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体を提供する。

【００７０】

更に別の実施形態では、式（１ａ）の化合物であって、

【００７１】

【化３】



（Ｉａ）

式中、

R^{1a}が、シクロアルキル、$－(CH_2)_nQ$、－ＣＨＱＲ、又は$－CQ(R)_2$であり、

Ｑが、シクロアルキル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、$－CX_3$、$－CX_2H$、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、$－N(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、又は－Ｎ（Ｒ）$S(O)_2R$であり、

R^{1a}及び／又はＱが、１つ以上のR^qで任意選択で置換されている、化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が提供される。

【００７２】

一実施形態では、R^{1a}は、シクロアルキルである。

【００７３】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及び／又はＱは、１つ以上のR^qで置換されている。他の実施形態では、置換基は、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、$－O(CH_2)_nR$、$－OX_3$、$－OX_2H$、－Ｏ（Ｘ）H_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、$－CX_3$、$－CX_2H$、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、$－N(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）$S(O)_2R$、$S(O)_2R$、－Ｃ（Ｈ）Ｑ’Ｒ、又は$－(CH_2)_nQ'$から選択され、Ｑ’が、$C_{1～6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｘ、$－CX_3$、$－CX_2H$、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（

Ｒ’)$_2$、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、又は－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’である。更に他の実施形態では、置換基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、又は－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ’である。

【００７４】

更に他の実施形態では、Ｒ^{4}及びＲ^{6}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、又はＳ（Ｏ）$_2$Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、又は－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$である。他の実施形態では、Ｒ^{6}は、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$Ｈ、又はＣＦＨ$_2$である。

【００７５】

一実施形態では、Ｒ^{x}は、Ｈである。

【００７６】

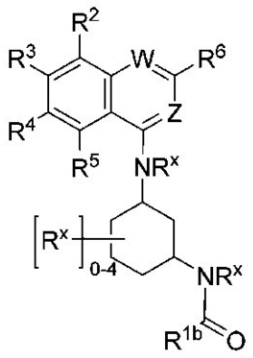
別の実施形態では、式（１ａ）の化合物であって、式中、Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨである、化合物が提供される。更に別の実施形態では、式（１ａ）の化合物であって、式中、Ｗが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、化合物が提供される。

【００７７】

一実施形態では、式（１ｂ）の化合物であって、

【００７８】

【化４】



（Ｉｂ）

式中、

Ｒ^{1b}が、アリール、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$であり、

Ｑが、アリール、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、又は－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒ^{1b}及び／又はＱが、１つ以上のＲ^{q}で任意選択で置換されている、化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が提供される。

【００７９】

一実施形態では、Ｒ^{1b}は、アリールである。別の実施形態では、Ｒ^{1b}は、フェニルである。

【００８０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1b}及び／又はＱは、１つ以上のＲ^{q}で置換されている。他の実施形態では、置換基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｒ、－ＯＸ$_3$、－ＯＸ$_2$Ｈ、－Ｏ（Ｘ）Ｈ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｂ（ＯＲ）$_2$、－Ｃ（Ｈ）Ｑ’Ｒ、又は－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ’から選択され、Ｑ’は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、

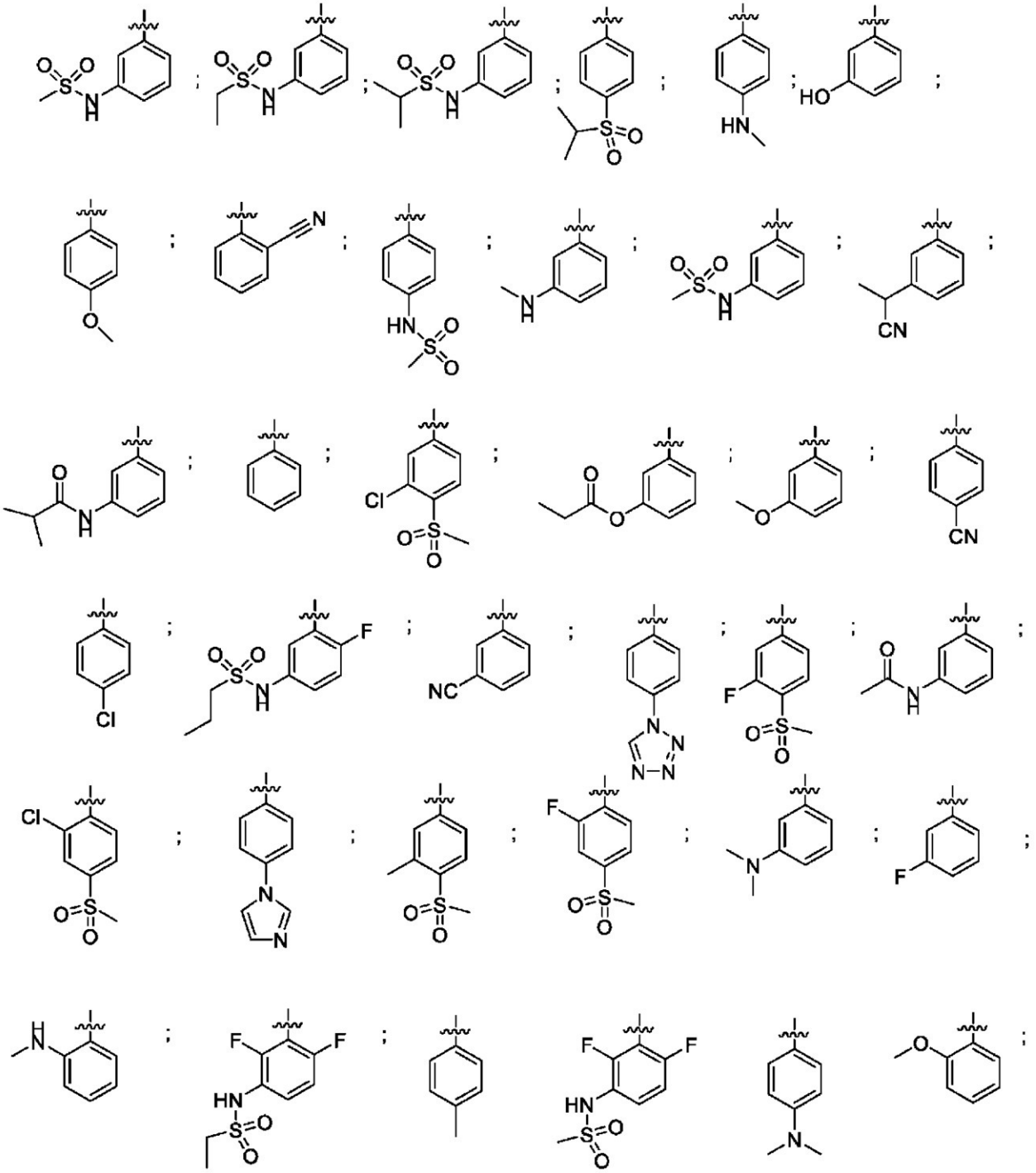
ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｘ、－ＣＸ、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、又は－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’である。

【００８１】

更に他の実施形態では、１つ以上のＲ^{q}で任意選択で置換されているＲ^{1b}は、以下の構造、

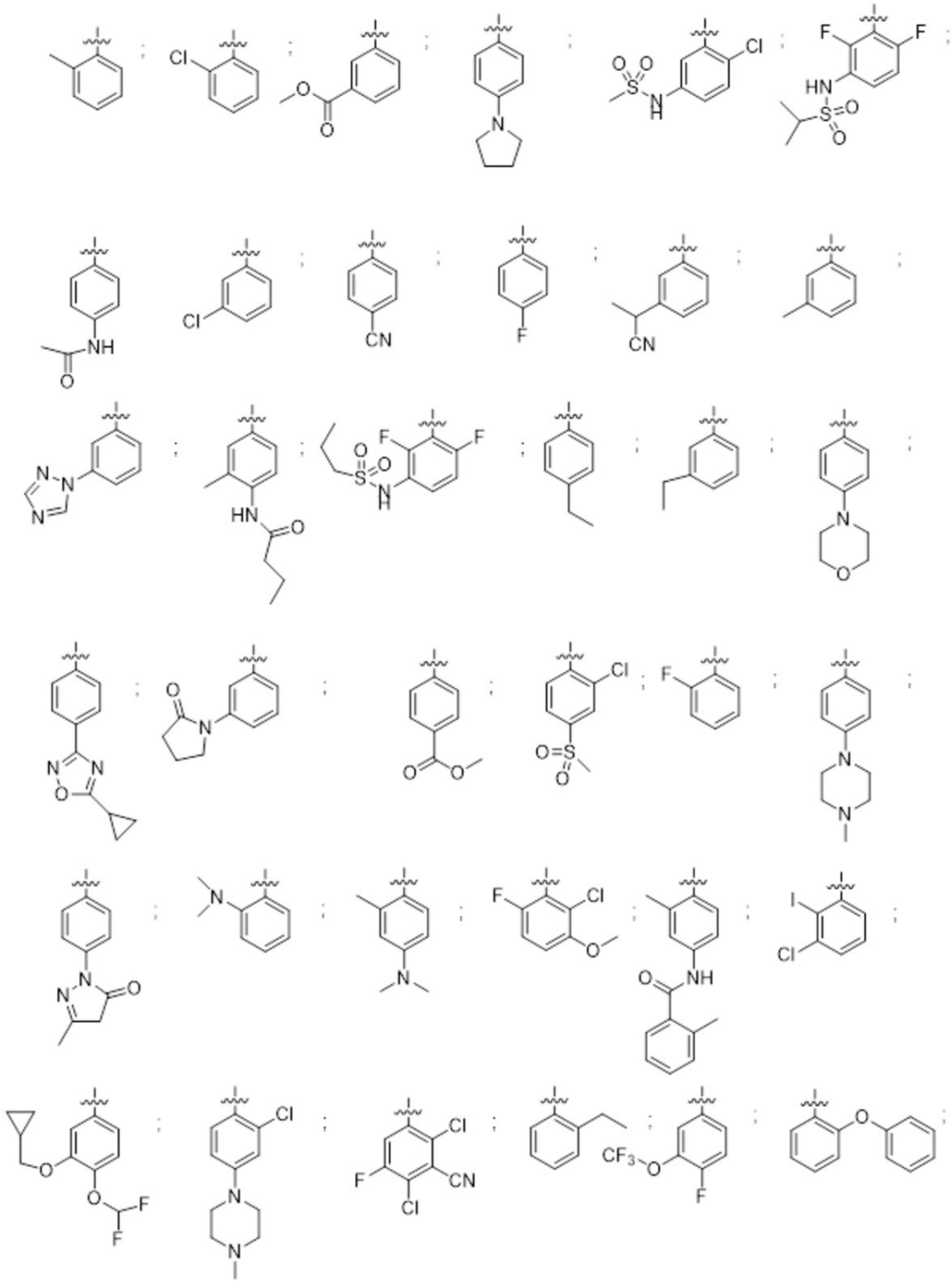
【００８２】

【化５】



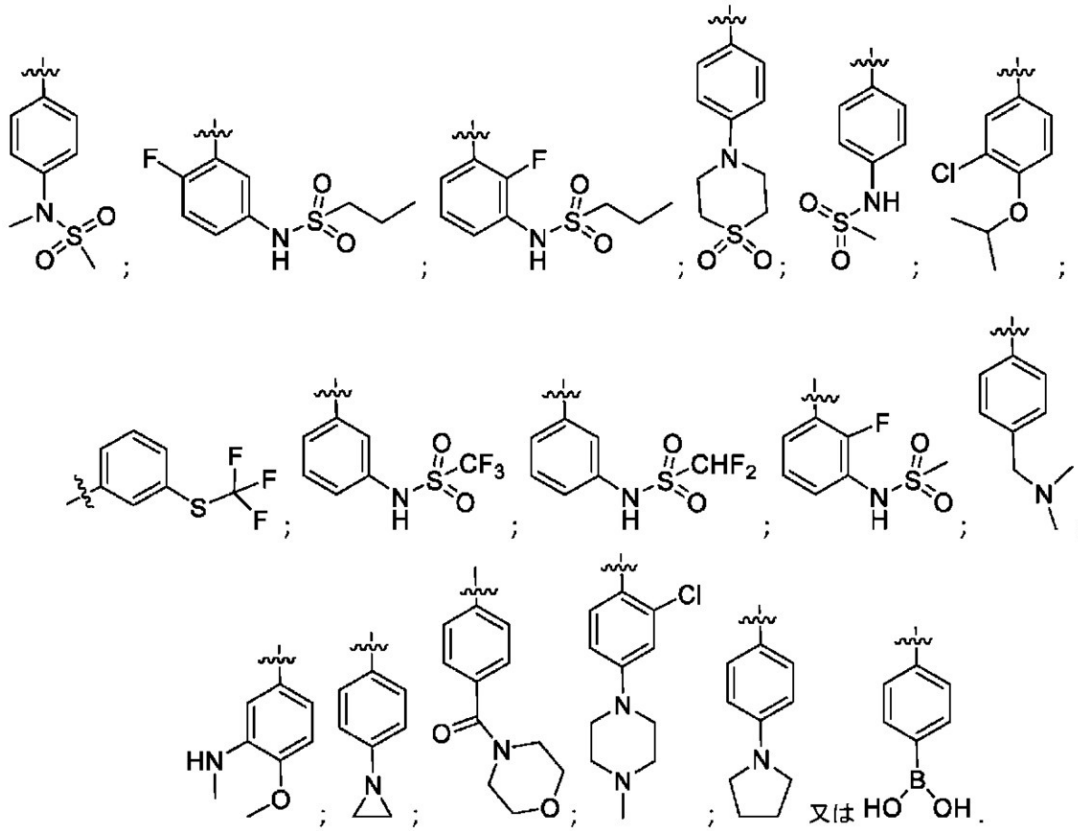
【００８３】

【化６】



【００８４】

【化７】



のうちの１つを有する。

【００８５】

更に他の実施形態では、R^4及びR^6は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アリール、シクロアル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、又はＳ（Ｏ）$_2$Ｒである。特定の実施形態では、R^6は、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、又は－Ｃ（Ｘ）H_2である。

【００８６】

いくつかの実施形態では、R^6は、－CF_3、－CF_2H、又はCFH_2である。

【００８７】

一実施形態では、R^xは、Ｈである。

【００８８】

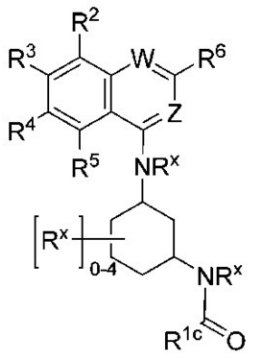
別の実施形態では、式（１ｂ）の化合物であって、式中、Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨである、化合物が提供される。更に別の実施形態では、式（１ｂ）の化合物であって、式中、Ｗが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、化合物が提供される。

【００８９】

一実施形態では、式（１ｃ）の化合物であって、

【００９０】

【化８】



（Ｉｃ）

式中、
Ｒ^{1c}が、ヘテロシクリル、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－ＣＨＱＲ、又は－ＣＱ（Ｒ）$_2$であり、
Ｑが、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、又は－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、
Ｒ^{1c}及び／又はＱが、１つ以上のＲ^{q}で任意選択で置換されている、化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が提供される。

【００９１】
一実施形態では、Ｒ^{1c}は、ヘテロシクリルである。

【００９２】
別の実施形態では、ヘテロシクリルは、３つ以上の環員を含有する芳香族及び非芳香族環部分であり、そのうちの１つ以上は、ヘテロ原子であり、ヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、又はＰから選択される。

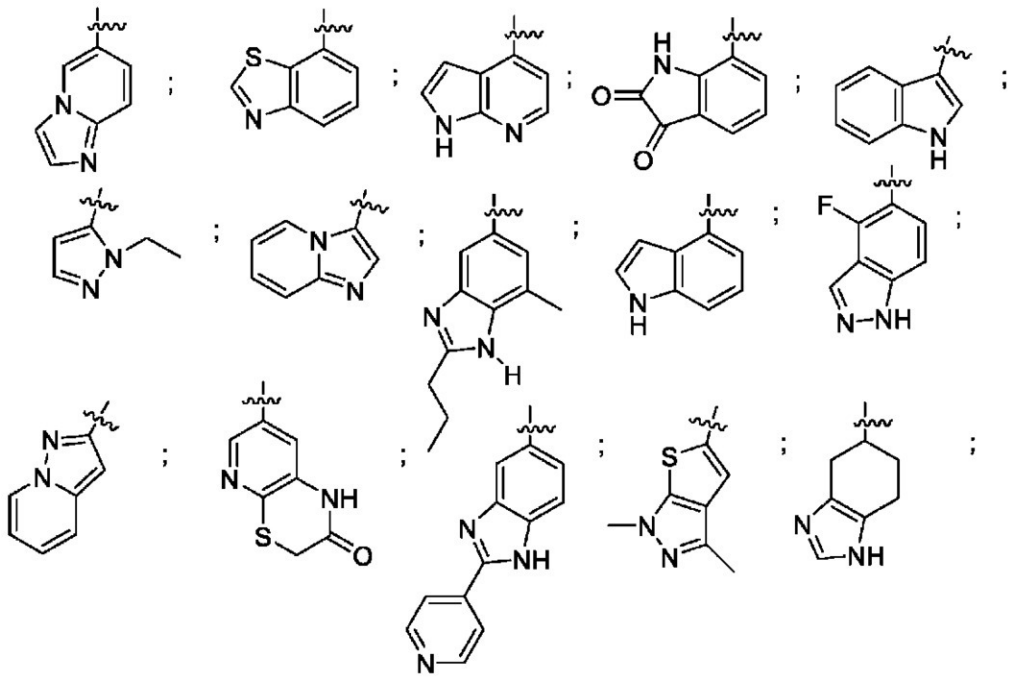
【００９３】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1c}及び／又はＱは、１つ以上のＲ^{q}で置換されている。

【００９４】
他の実施形態では、置換基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｒ、－ＯＸ$_3$、－ＯＸ$_2$Ｈ、－Ｏ（Ｘ）Ｈ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｃ（Ｈ）Ｑ’Ｒ、又は－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ’から選択され、Ｑ’は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ＯＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、又は－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’である。

【００９５】
いくつかの実施形態では、１つ以上のＲ^{q}で任意選択で置換されているＲ^{1c}は、以下の構造：

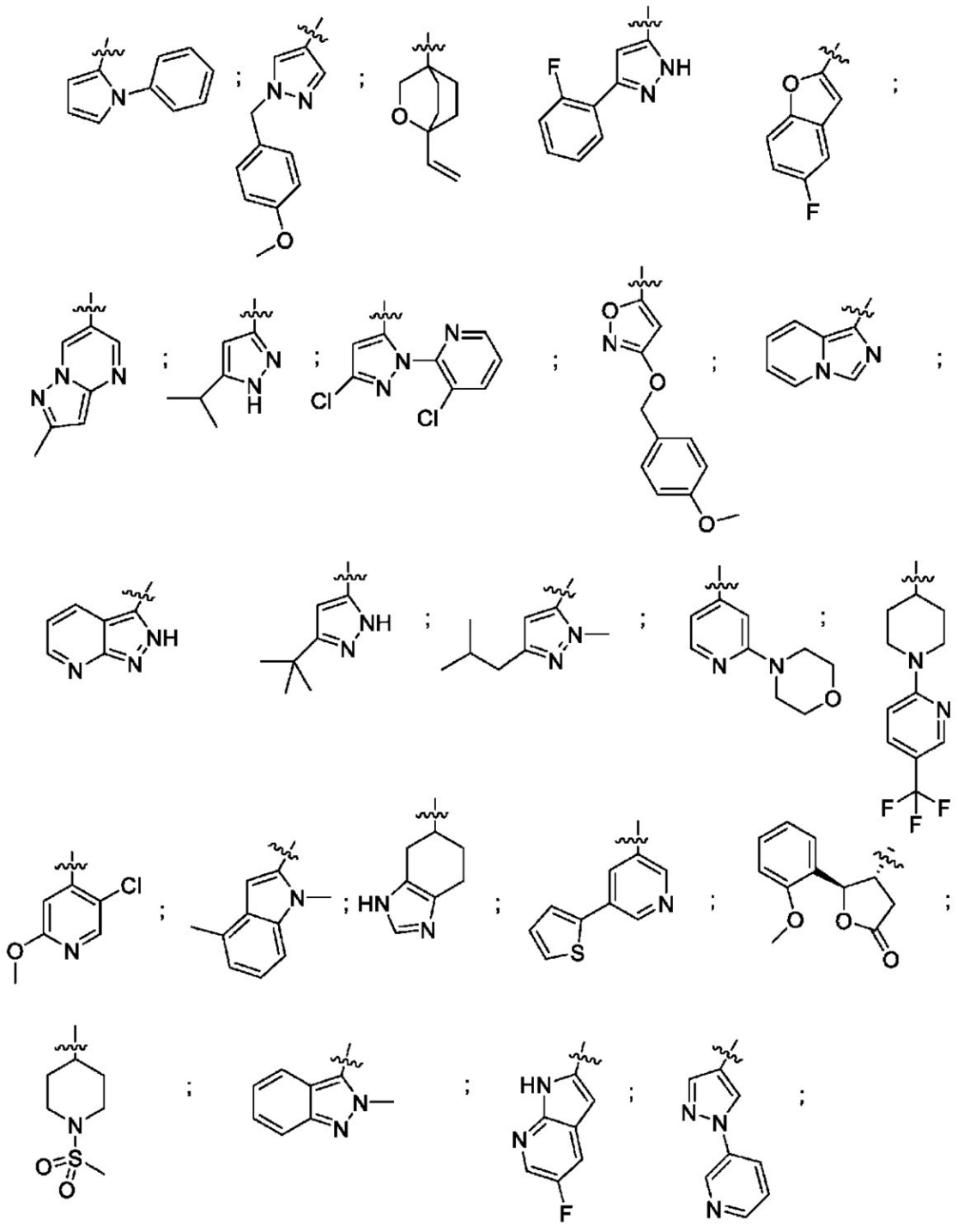
【００９６】

【化９】



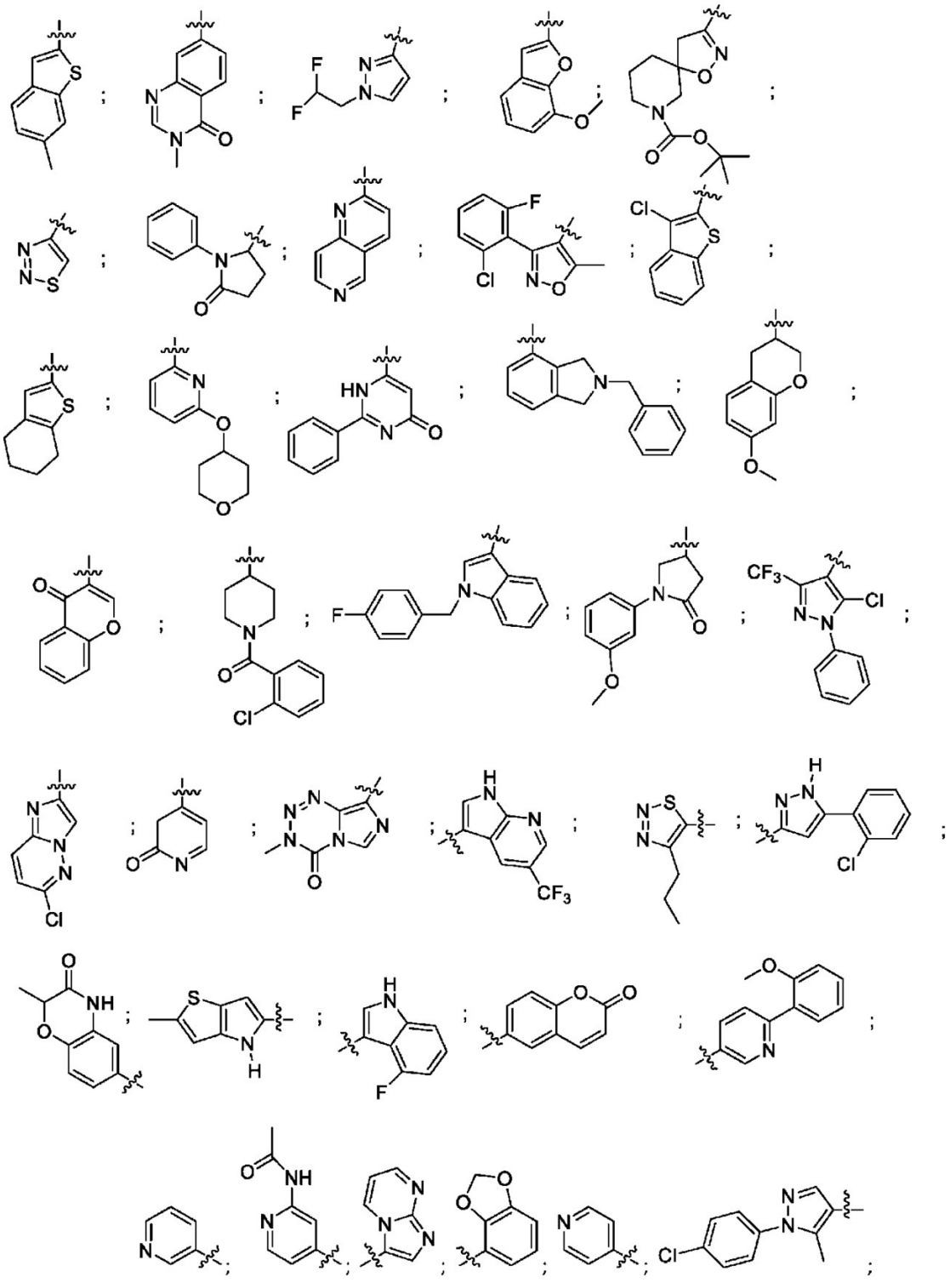
【００９７】

【化１０】



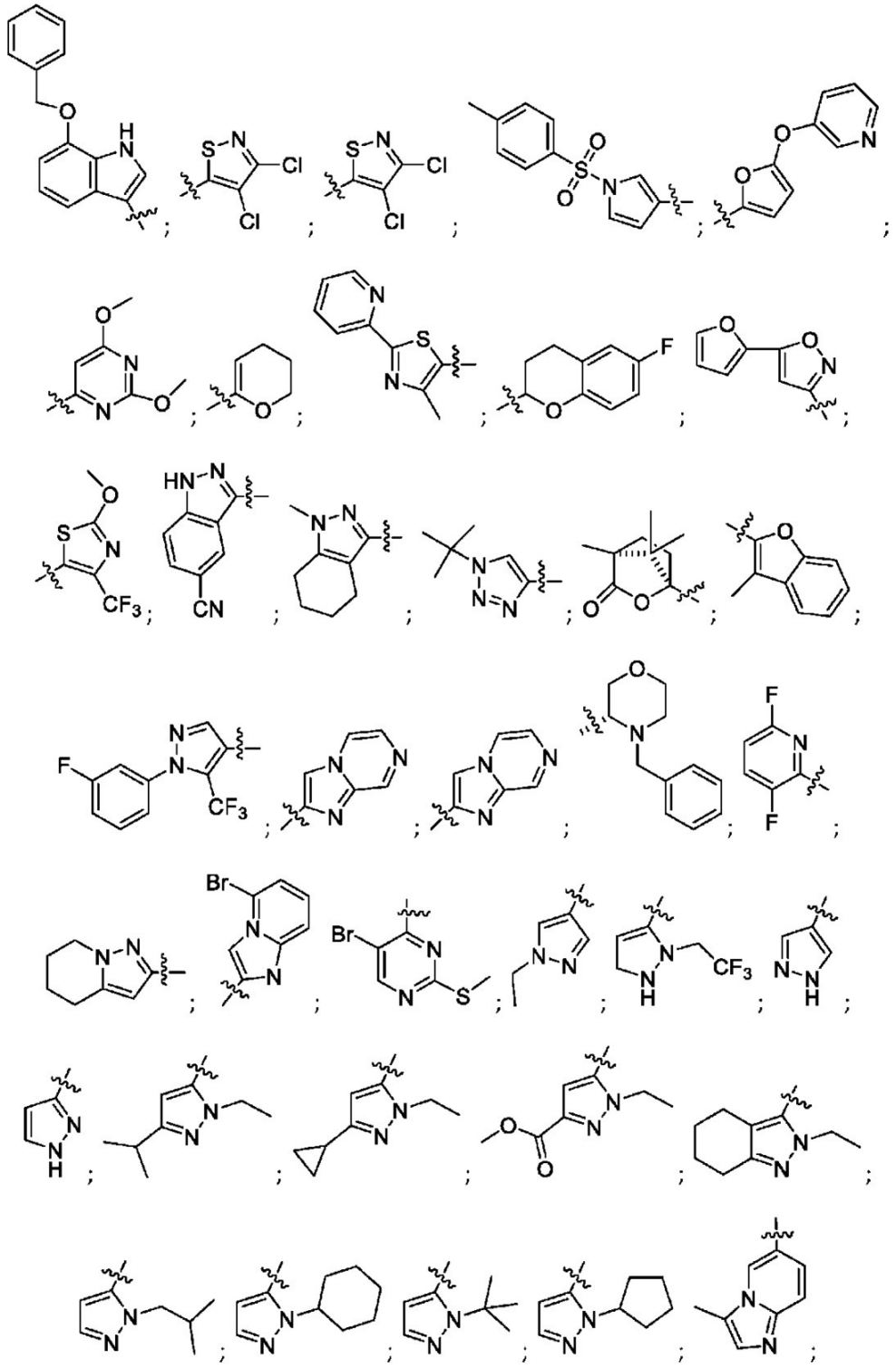
【００９８】

【化１１】



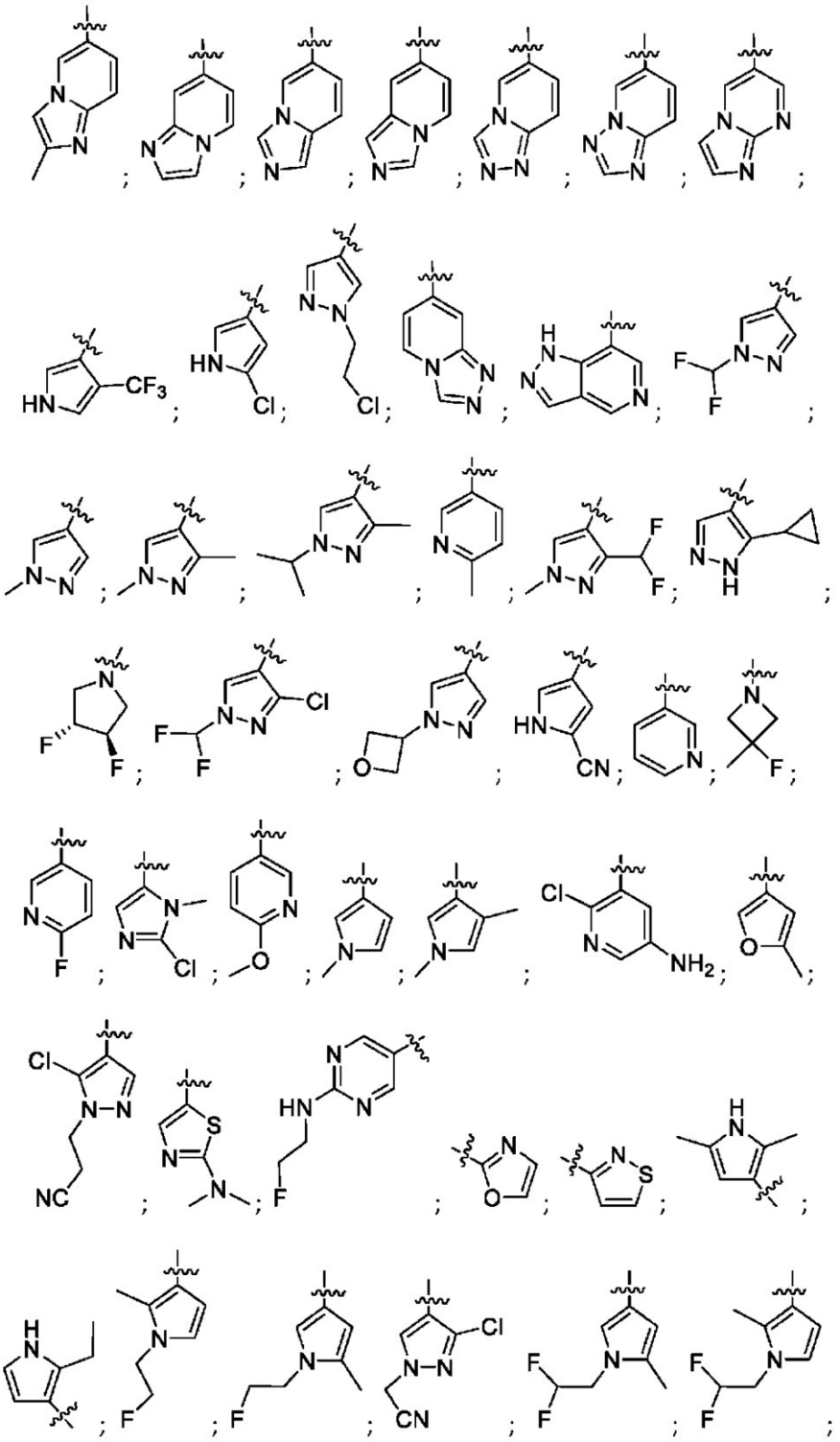
【００９９】

【化１２】



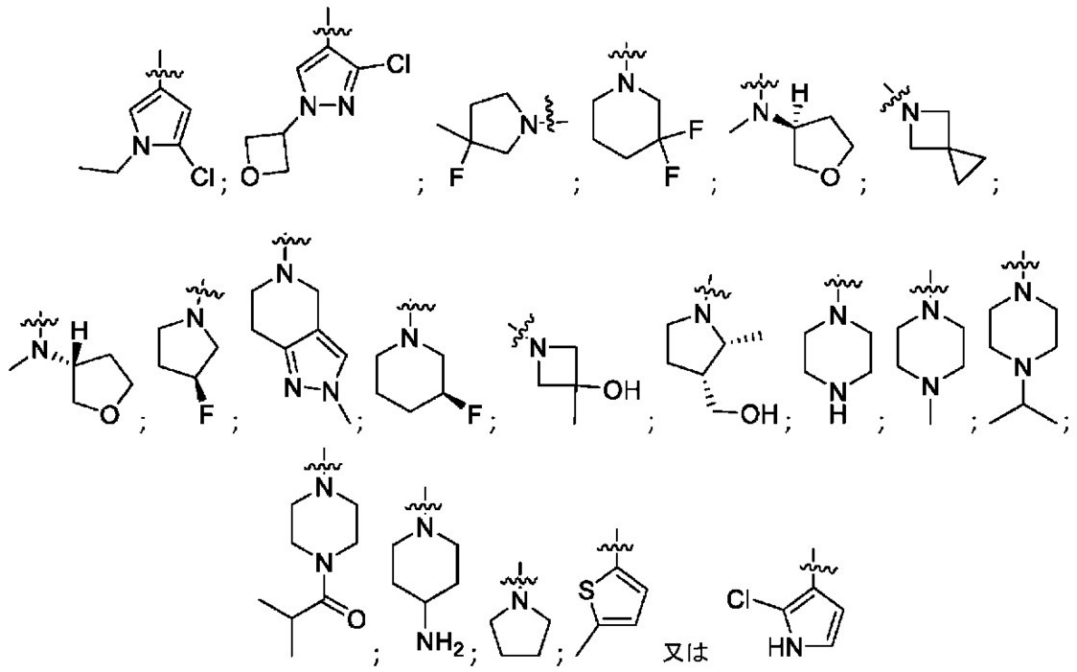
【０１００】

【化１３】



【０１０１】

【化１４】



のうちの１つを有する。

【０１０２】

更に他の実施形態では、R^4及びR^6は、各出現において独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、Ｘ、$-CX_3$、$-CX_2H$、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、又はＳ（Ｏ）$_2$Ｒである。

【０１０３】

特定の実施形態では、R^6は、Ｘ、$-CX_3$、$-CX_2H$、又は－Ｃ（Ｘ）H_2である。他の実施形態では、R^6は、$-CF_3$、$-CF_2H$、又はCFH_2である。

【０１０４】

一実施形態では、R^xは、Ｈである。

【０１０５】

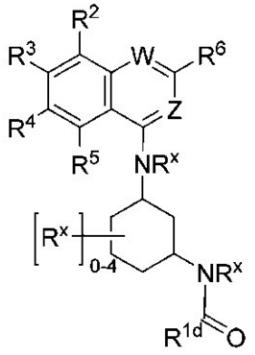
別の実施形態では、式（１ｃ）の化合物であって、式中、Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨである、化合物が提供される。更に別の実施形態では、式（１ｃ）の化合物であって、式中、Ｗが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、化合物が提供される。

【０１０６】

一実施形態では、式（１ｄ）の化合物であって、

【０１０７】

【化１５】



（Ｉｄ）

式中、
R^{1d}が、$CQ(R)_2$であり、
Qが、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－$CH_2C(O)OR$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、又は－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、
R^{1d}及び／又はQが、１つ以上のR^qで任意選択で置換されている、化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が提供される。

【０１０８】

特定の実施形態では、Ｑは、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びＮ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒから選択される。

【０１０９】

他の実施形態では、Ｒは、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、アルキルアミノ、－$(CH_2)_nR'$、Ｘ、Ｈ、アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルである。

【０１１０】

一実施形態では、R^6は、Ｘ、－CX_3、－CX_2H、又は－Ｃ（Ｘ）H_2である。他の実施形態では、R^6は、－CF_3、－CF_2H、又はCFH_2である。

【０１１１】

一実施形態では、R^xは、Ｈである。

【０１１２】

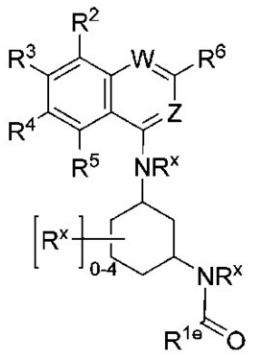
別の実施形態では、式（１ｄ）の化合物であって、式中、Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨである、化合物が提供される。更に別の実施形態では、式（１ｄ）の化合物であって、式中、Ｗが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、化合物が提供される。

【０１１３】

一実施形態では、式（１ｅ）の化合物であって、

【０１１４】

【化１６】



（Ｉｅ）

式中、
R^{1e}が、－ＣＨＱＲであり、
Qが、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ＯＲ、－$CH_2C(O)OR$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－Ｃ（Ｘ）H_2、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、又は－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、
各R^{1e}及び／又はQが、１つ以上のR^qで置換されている、化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が提供される。

【０１１５】

特定の実施形態では、Ｑは、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシ

クリル、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、及び－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択される。

【０１１６】

他の実施形態では、Ｒは、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、アルキルアミノ、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｒ’、Ｘ、アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルである。

【０１１７】

特定の実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、又は－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$である。他の実施形態では、Ｒ^{6}は、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$Ｈ、又はＣＦＨ$_2$である。

【０１１８】

一実施形態では、Ｒ^{x}は、Ｈである。

【０１１９】

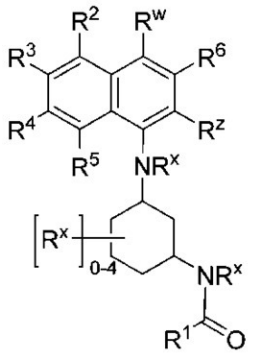
別の実施形態では、式（１ｅ）の化合物であって、式中、Ｗが、Ｎであり、Ｚが、ＣＨである、化合物が提供される。更に別の実施形態では、式（１ｅ）の化合物であって、式中、Ｗが、ＣＨであり、Ｚが、Ｎである、化合物が提供される。

【０１２０】

一実施形態では、式（１ｆ）の化合物であって、

【０１２１】

【化１７】



（Ｉｆ）

式中、

Ｒ^{W}又はＲ^{z}が、独立して、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｈ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が提供される。

【０１２２】

特定の実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｘ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、又は－Ｃ（Ｘ）Ｈ$_2$である。他の実施形態では、Ｒ^{6}は、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$Ｈ、又はＣＦＨ$_2$である。

【０１２３】

特定の実施形態では、Ｒ^{W}及びＲ^{z}は、両方ともＨである。

【０１２４】

別の実施形態では、Ｒ^{x}は、Ｈである。

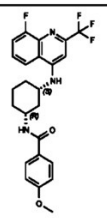
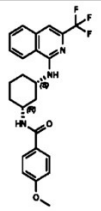
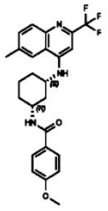
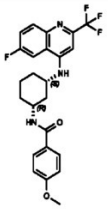
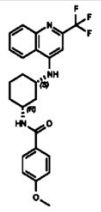
【０１２５】

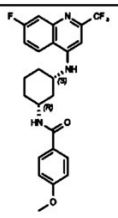
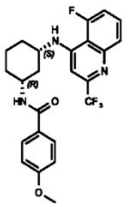
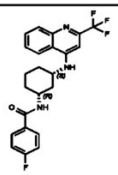
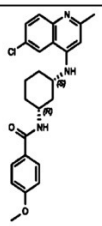
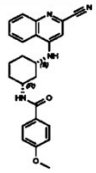
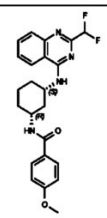
一実施形態では、化合物は、表Ｉに列挙される化合物のいずれか１つ、又はその薬学的に受容可能な塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体から選択される。

【０１２６】

【表１－１】

表Ｉ．構造（Ｉ）を有する代表的な化合物

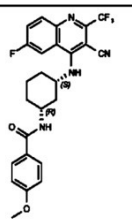
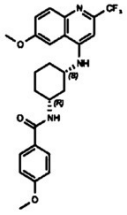
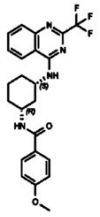
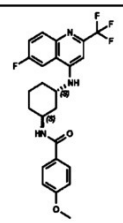
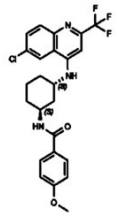
構造	化合物番号
	1-1
	1-2
	1-3
	1-4
	1-5

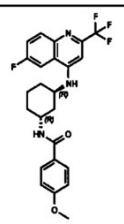
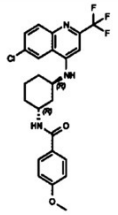
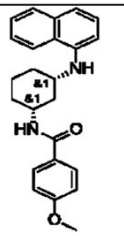
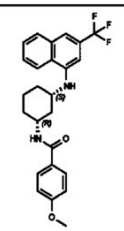
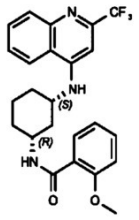
構造	化合物番号
	1-6
	1-7
	1-8
	1-9
	1-10
	1-11

【０１２７】

【表１－２】

（表Ｉの続き）

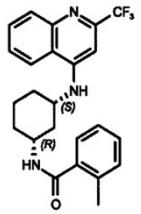
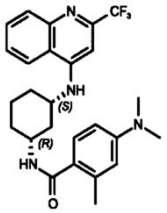
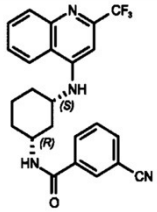
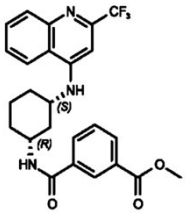
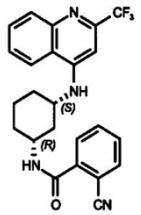
構造	化合物番号
	1-12
	1-13
	1-14
	1-15
	1-16

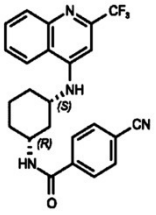
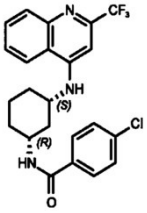
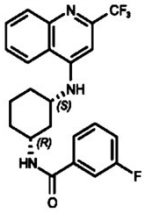
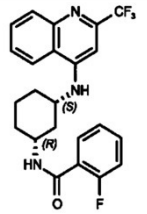
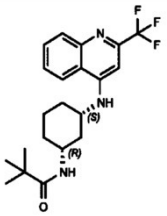
構造	化合物番号
	1-17
	1-18
	2-1
	2-2
	3-1

【０１２８】

【表１－３】

（表Ｉの続き）

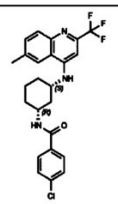
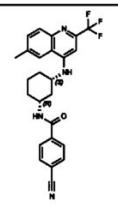
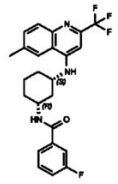
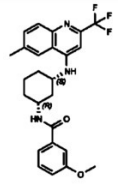
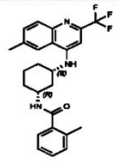
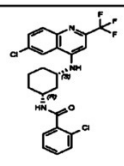
構造	化合物番号
	3-2
	3-3
	3-4
	3-5
	3-6

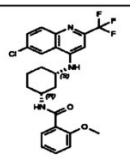
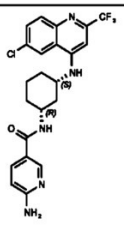
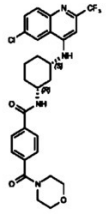
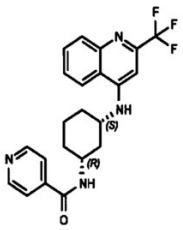
構造	化合物番号
	3-7
	3-8
	3-9
	3-10
	3-11

【０１２９】

【表１－４】

（表Ｉの続き）

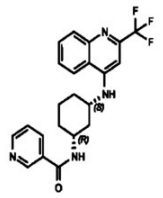
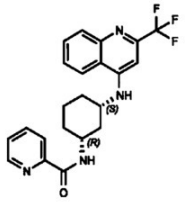
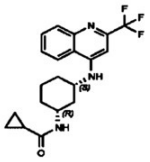
構造	化合物番号
	3-12
	3-13
	3-14
	3-15
	3-16
	3-17

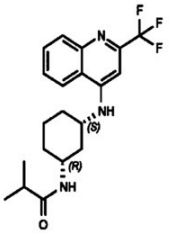
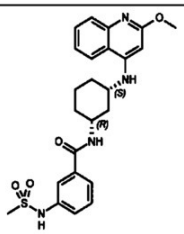
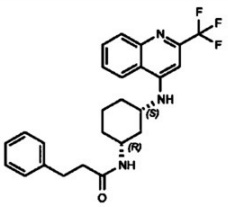
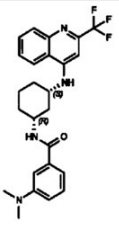
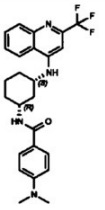
構造	化合物番号
	3-18
	3-19
	3-20
	4-1

【０１３０】

【表１－５】

（表Ｉの続き）

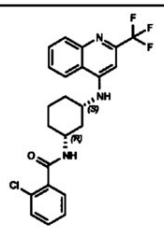
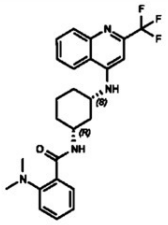
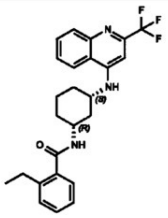
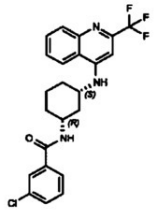
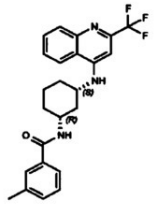
構造	化合物番号
	4-2
	4-3
	4-4

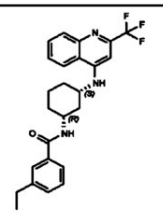
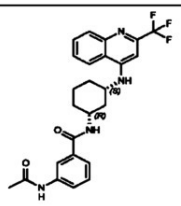
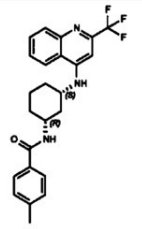
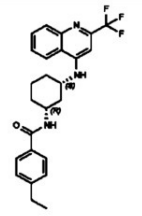
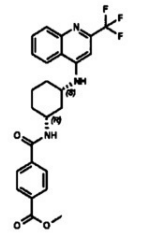
構造	化合物番号
	4-5
	4-6
	4-7
	4-8
	4-9

【０１３１】

【表１－６】

（表Ｉの続き）

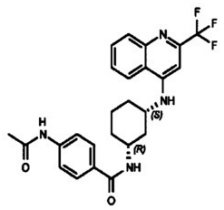
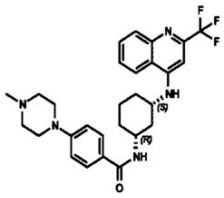
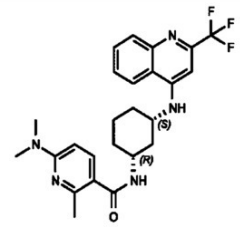
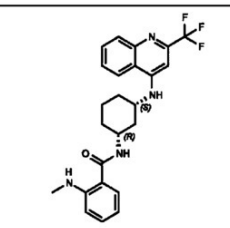
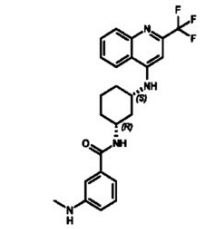
構造	化合物番号
	4-10
	4-11
	4-12
	4-13
	4-14

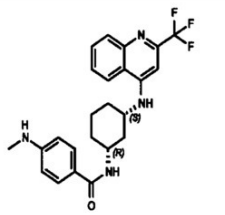
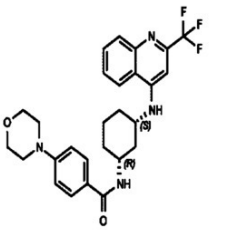
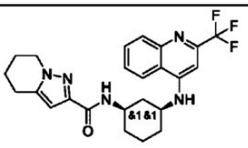
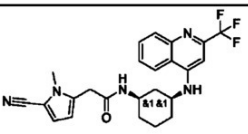
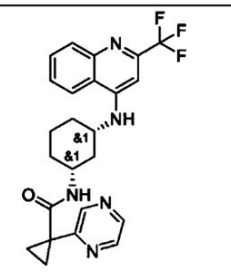
構造	化合物番号
	4-15
	4-16
	4-17
	4-18
	4-19

【０１３２】

【表１－７】

（表Ｉの続き）

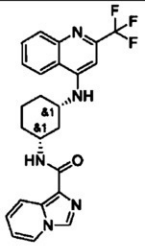
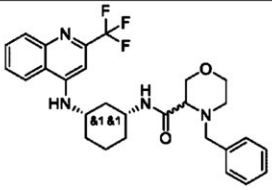
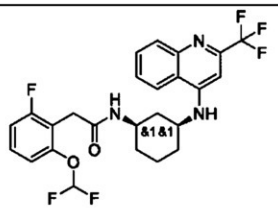
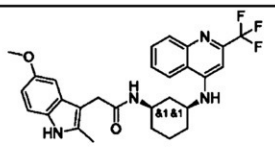
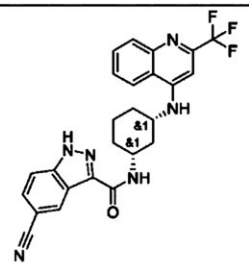
構造	化合物番号
	4-20
	4-21
	4-22
	4-23
	4-24

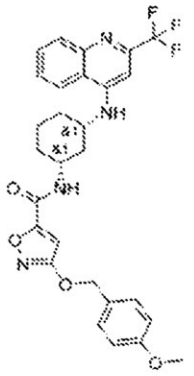
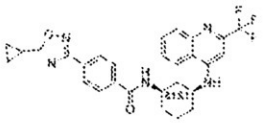
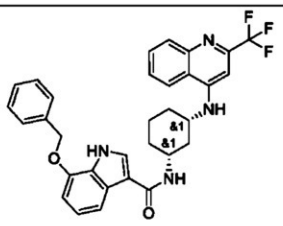
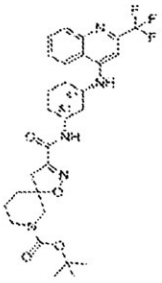
構造	化合物番号
	4-25
	4-26
	4-27
	4-28
	4-29

【０１３３】

【表１－８】

（表Ｉの続き）

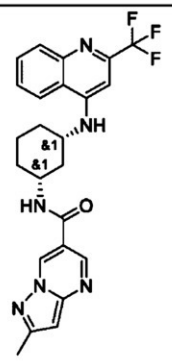
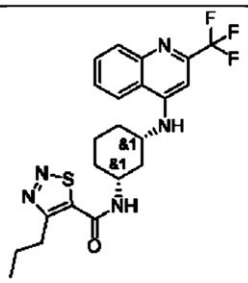
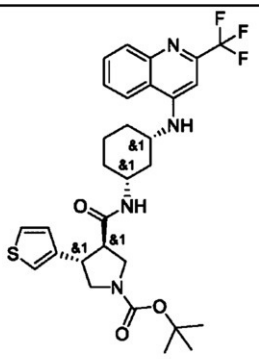
構造	化合物番号
	4-30
	4-31
	4-32
	4-33
	4-34

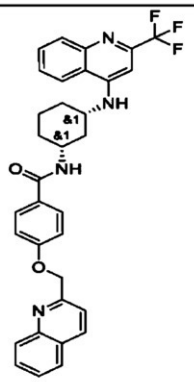
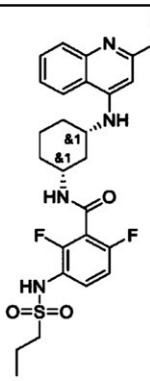
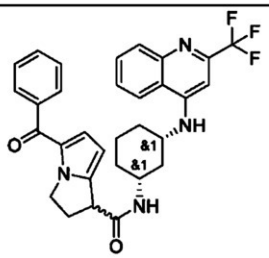
構造	化合物番号
	4-35
	4-36
	4-37
	4-38

【０１３４】

【表１－９】

（表Ｉの続き）

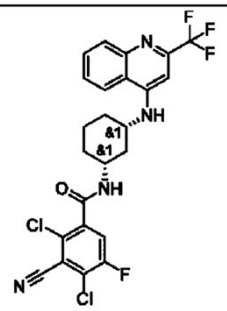
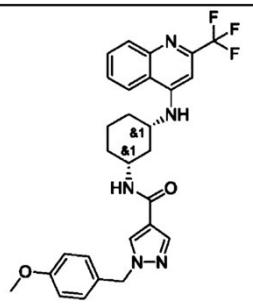
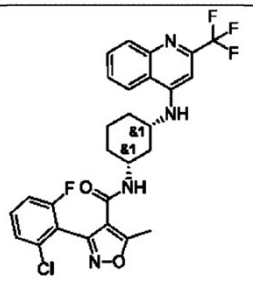
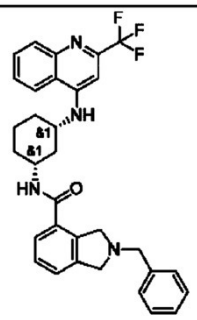
構造	化合物番号
	4-39
	4-40
	4-41

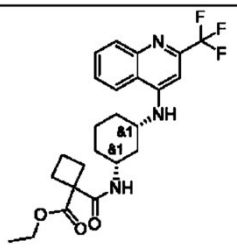
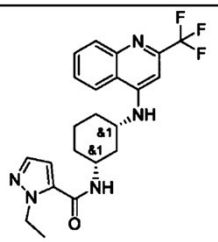
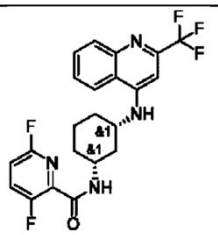
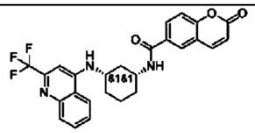
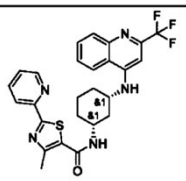
構造	化合物番号
	4-42
	4-43
	4-44

【０１３５】

【表１－１０】

（表Ｉの続き）

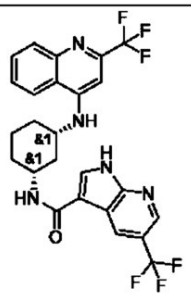
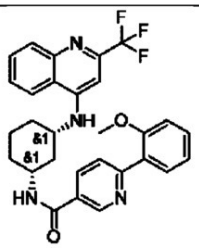
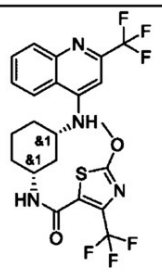
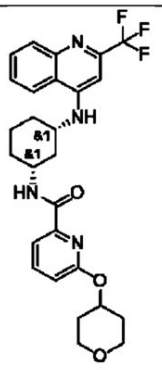
構造	化合物番号
	4-45
	4-46
	4-47
	4-48

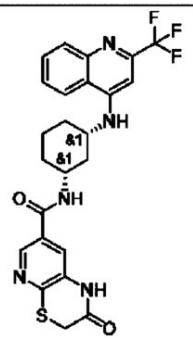
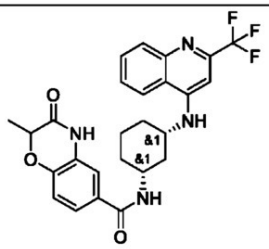
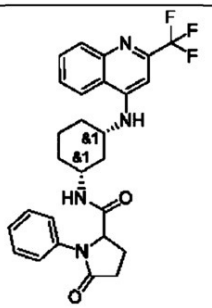
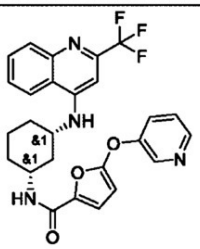
構造	化合物番号
	4-49
	4-50
	4-51
	4-52
	4-53

【０１３６】

【表１－１１】

（表Ｉの続き）

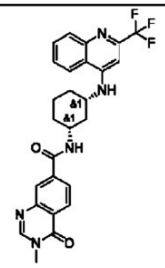
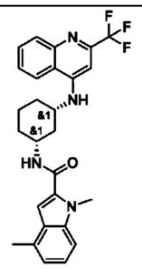
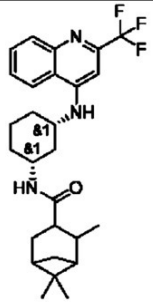
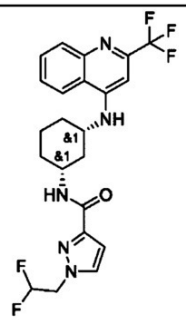
構造	化合物番号
	4-54
	4-55
	4-56
	4-57

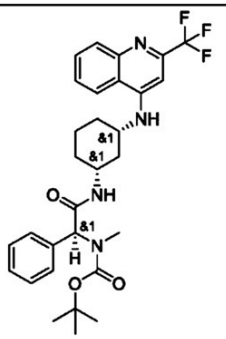
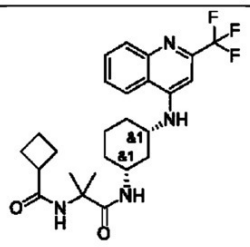
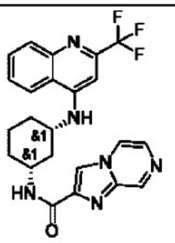
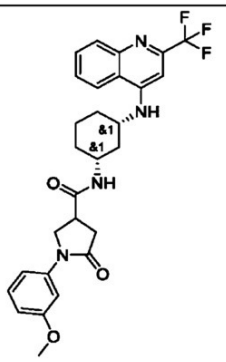
構造	化合物番号
	4-58
	4-59
	4-60
	4-61

【０１３７】

【表１－１２】

（表Ｉの続き）

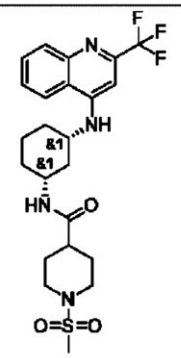
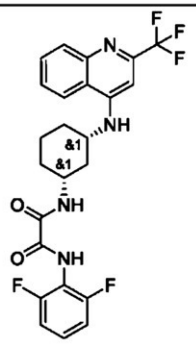
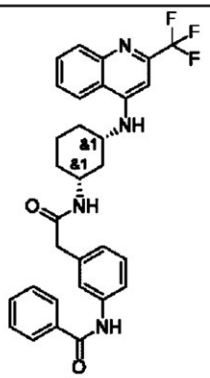
構造	化合物番号
	4-62
	4-63
	4-64
	4-65

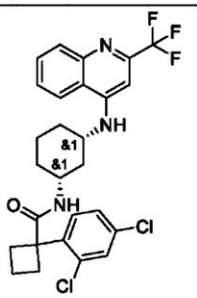
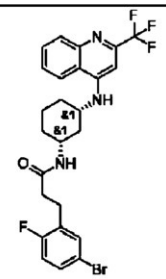
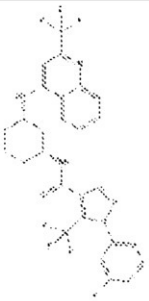
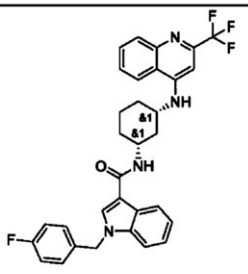
構造	化合物番号
	4-66
	4-67
	4-68
	4-69

【０１３８】

【表１－１３】

（表Ｉの続き）

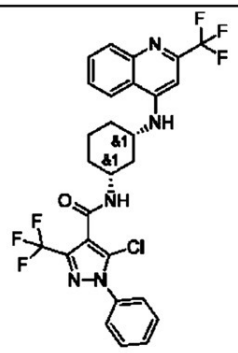
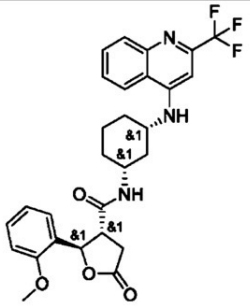
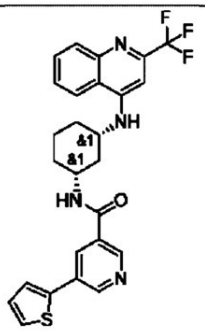
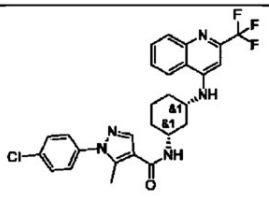
構造	化合物番号
	4-70
	4-71
	4-72

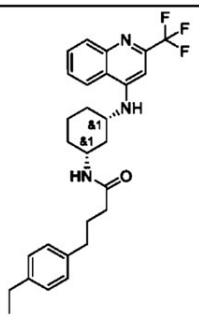
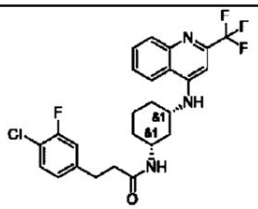
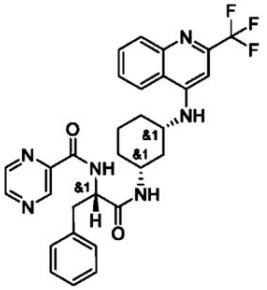
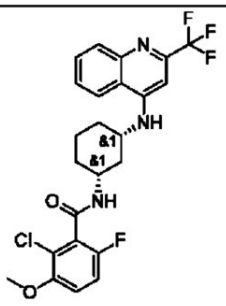
構造	化合物番号
	4-73
	4-74
	4-75
	4-76

【０１３９】

【表１－１４】

（表Ｉの続き）

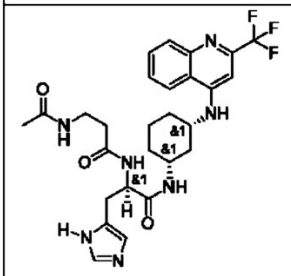
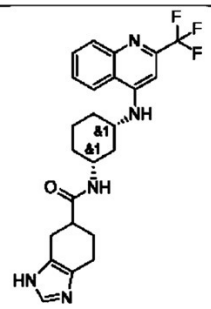
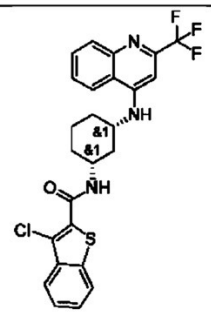
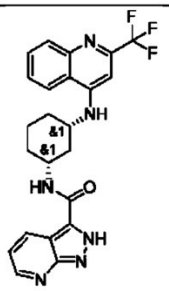
構造	化合物番号
	4-77
	4-78
	4-79
	4-80

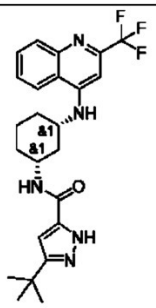
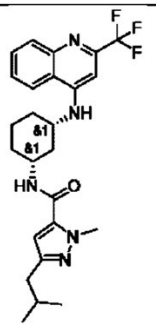
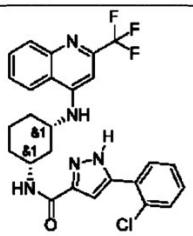
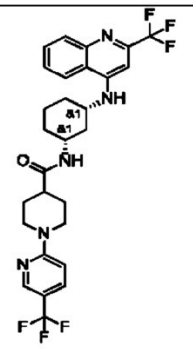
構造	化合物番号
	4-81
	4-82
	4-83
	4-84

【０１４０】

【表１－１５】

（表Ｉの続き）

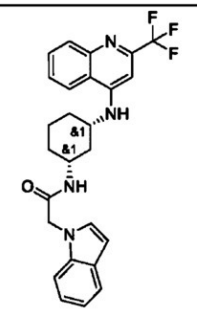
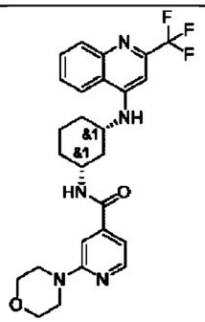
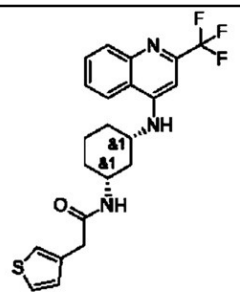
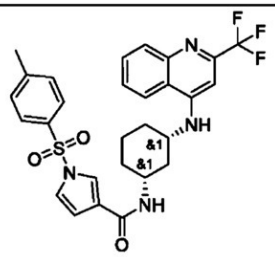
構造	化合物番号
	4-85
	4-86
	4-87
	4-88

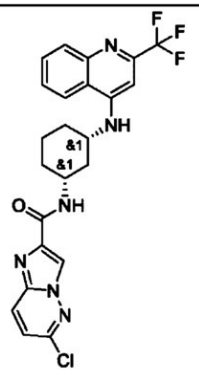
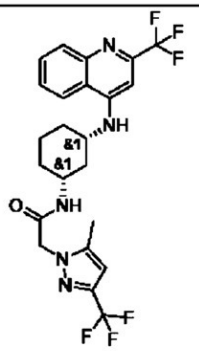
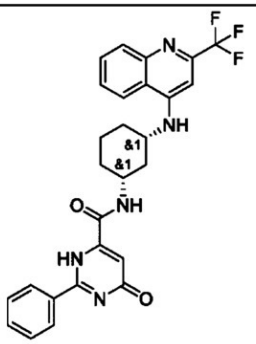
構造	化合物番号
	4-89
	4-90
	4-91
	4-92

【０１４１】

【表１－１６】

（表Ｉの続き）

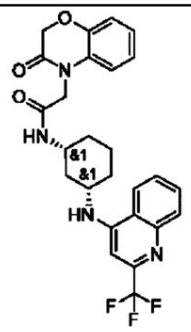
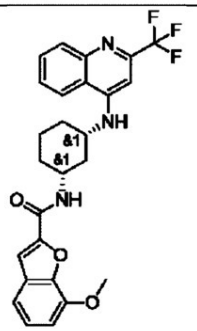
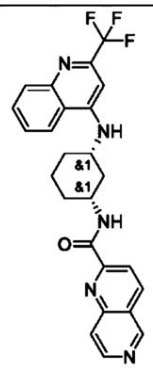
構造	化合物番号
	4-93
	4-94
	4-95
	4-96

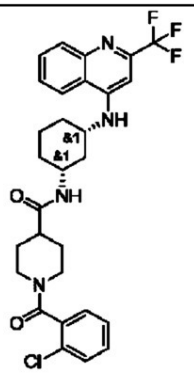
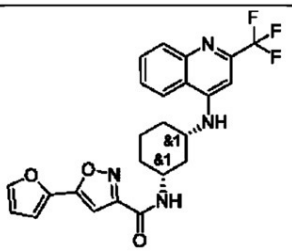
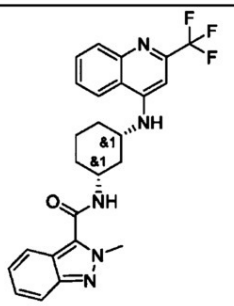
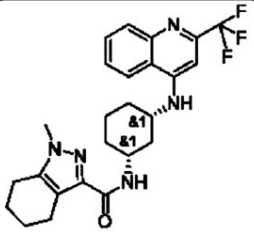
構造	化合物番号
	4-97
	4-98
	4-99

【０１４２】

【表１－１７】

（表Ｉの続き）

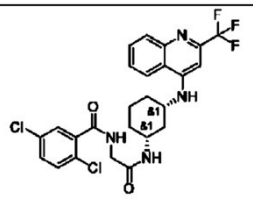
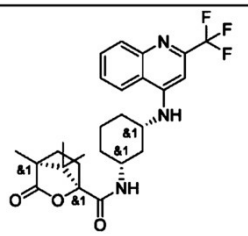
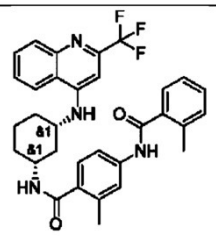
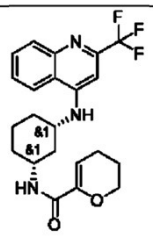
構造	化合物番号
	4-100
	4-101
	4-102

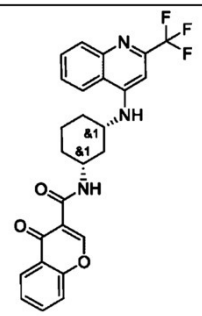
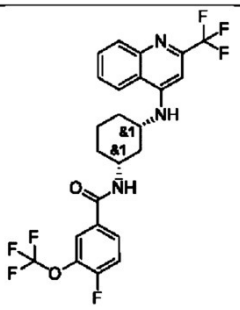
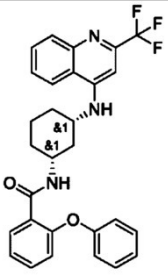
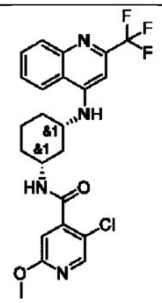
構造	化合物番号
	4-103
	4-104
	4-105
	4-106

【０１４３】

【表１－１８】

（表Ｉの続き）

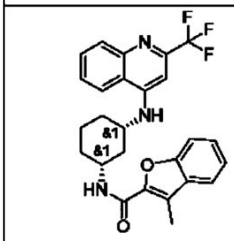
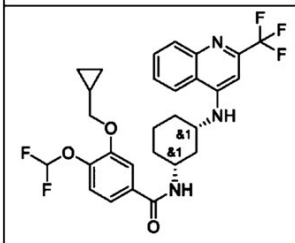
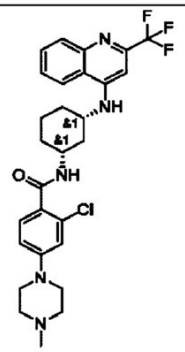
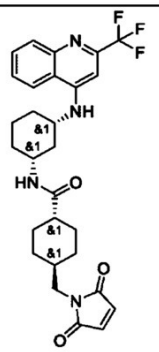
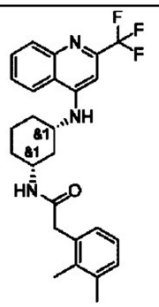
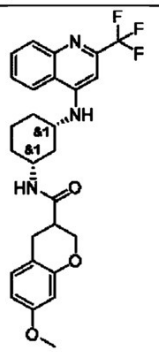
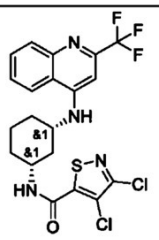
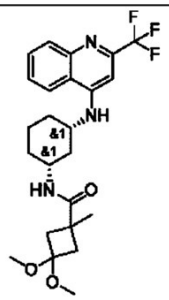
構造	化合物番号
	4-107
	4-108
	4-109
	4-110

構造	化合物番号
	4-111
	4-112
	4-113
	4-114

【０１４４】

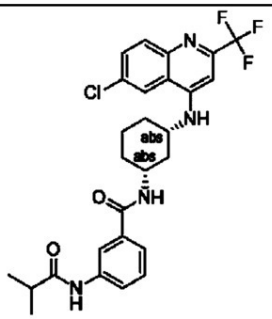
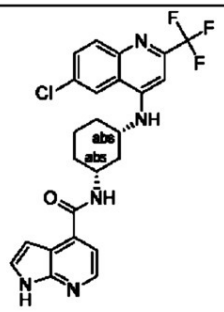
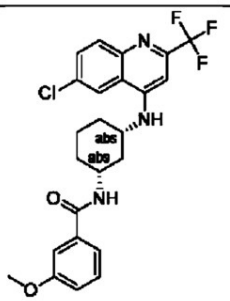
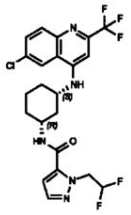
【表１－１９】

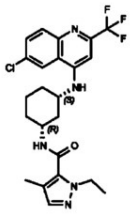
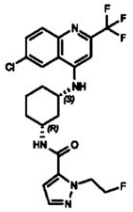
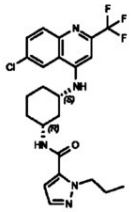
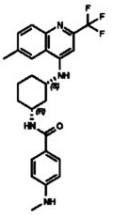
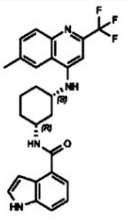
（表Ｉの続き）

構造	化合物番号
	4-115
	4-116
	4-117
	4-118
	4-119
	4-120
	4-121
	4-122

【０１４５】

【表１－２０】
（表Ｉの続き）

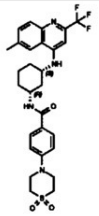
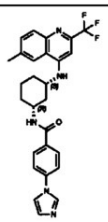
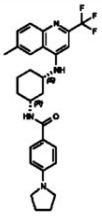
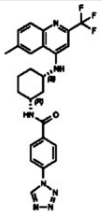
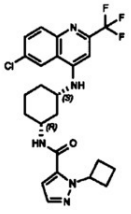
構造	化合物番号
	4-123
	4-124
	4-125
	4-126

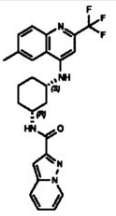
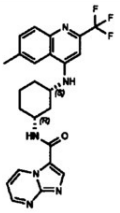
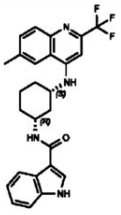
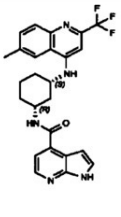
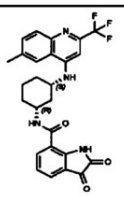
構造	化合物番号
	4-127
	4-128
	4-129
	4-130
	4-131

【０１４６】

【表１－２１】

（表Ｉの続き）

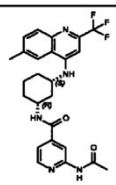
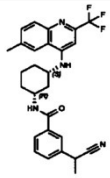
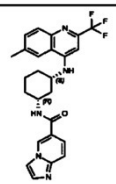
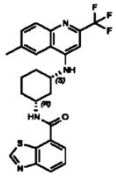
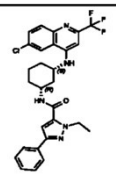
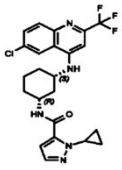
構造	化合物番号
	4-132
	4-133
	4-134
	4-135
	4-136

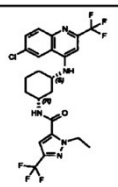
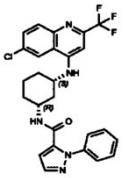
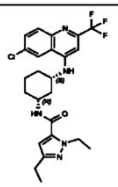
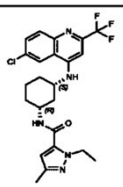
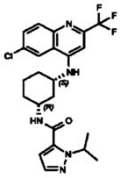
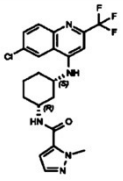
構造	化合物番号
	4-137
	4-138
	4-139
	4-140
	4-141

【０１４７】

【表１－２２】

（表Ｉの続き）

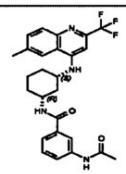
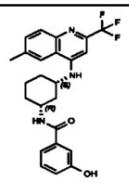
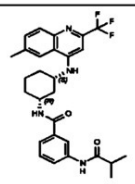
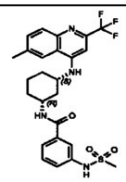
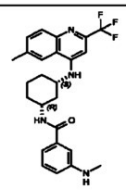
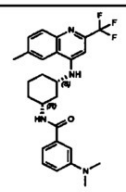
構造	化合物番号
	4-142
	4-143
	4-144
	4-145
	4-146
	4-147

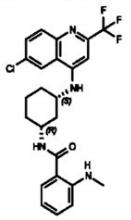
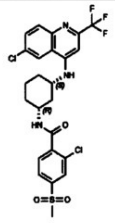
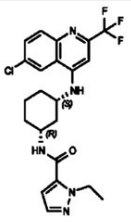
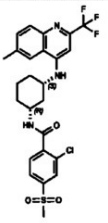
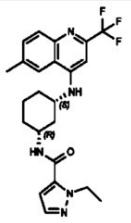
構造	化合物番号
	4-148
	4-149
	4-150
	4-151
	4-152
	4-153

【０１４８】

【表１－２３】

（表Ｉの続き）

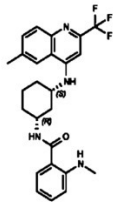
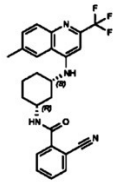
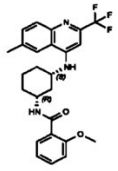
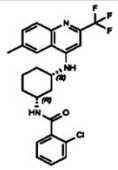
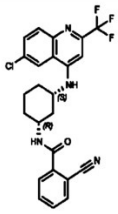
構造	化合物番号
	4-154
	4-155
	4-156
	4-157
	4-158
	4-159

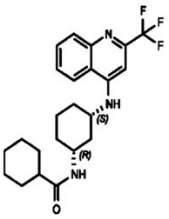
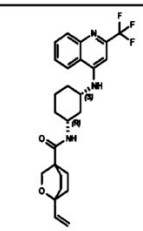
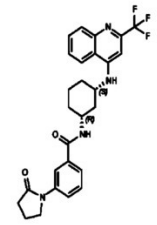
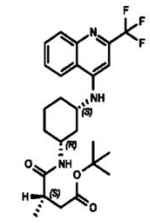
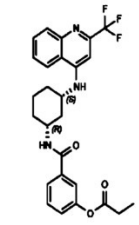
構造	化合物番号
	4-160
	4-161
	4-162
	4-163
	4-164

【０１４９】

【表１－２４】

（表Ｉの続き）

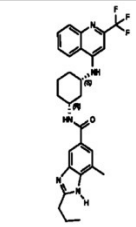
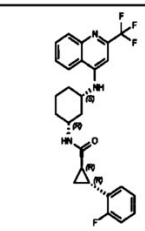
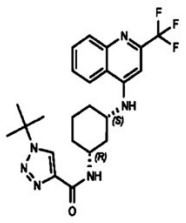
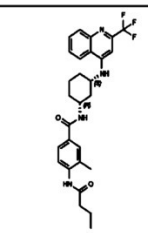
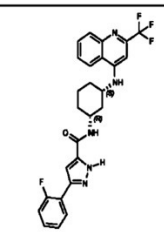
構造	化合物番号
	4-165
	4-166
	4-167
	4-168
	4-169

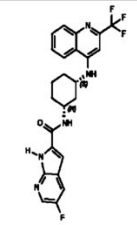
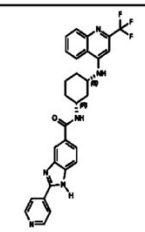
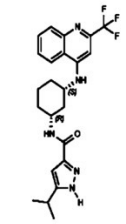
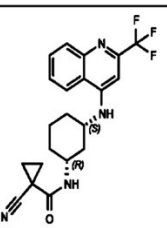
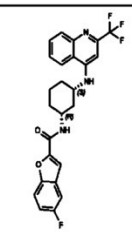
構造	化合物番号
	4-170
	4-171
	4-172
	4-173
	4-174

【０１５０】

【表１－２５】

（表Ｉの続き）

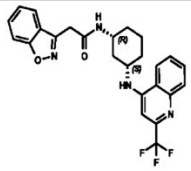
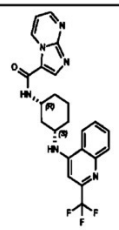
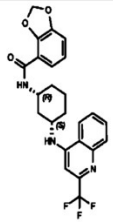
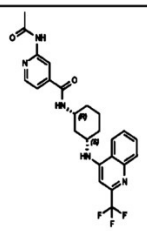
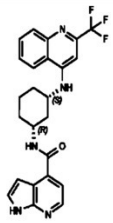
構造	化合物番号
	4-175
	4-176
	4-177
	4-178
	4-179

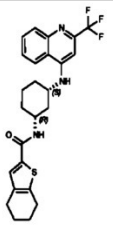
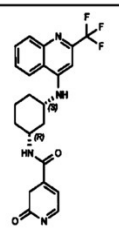
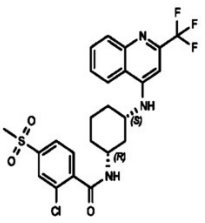
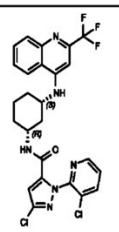
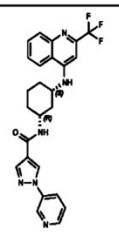
構造	化合物番号
	4-180
	4-181
	4-182
	4-183
	4-184

【０１５１】

【表１－２６】

（表Ｉの続き）

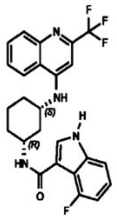
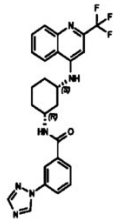
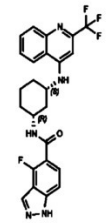
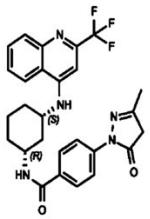
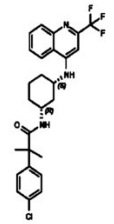
構造	化合物番号
	4-185
	4-186
	4-187
	4-188
	4-189

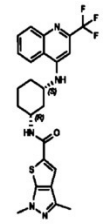
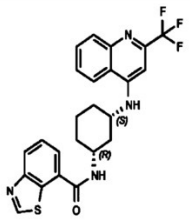
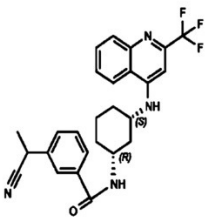
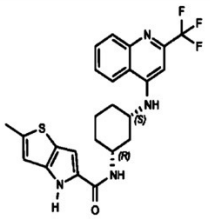
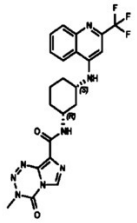
構造	化合物番号
	4-190
	4-191
	4-192
	4-193
	4-194

【０１５２】

【表１－２７】

（表Ｉの続き）

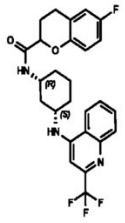
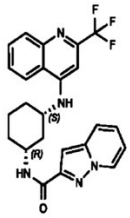
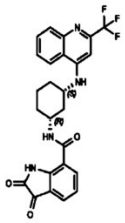
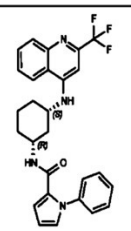
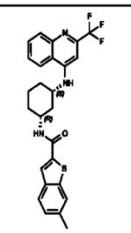
構造	化合物番号
	4-195
	4-196
	4-197
	4-198
	4-199

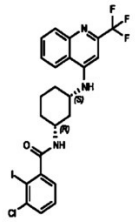
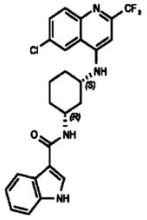
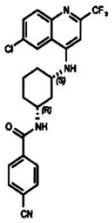
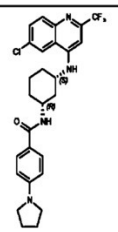
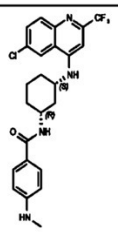
構造	化合物番号
	4-200
	4-201
	4-202
	4-203
	4-204

【０１５３】

【表１－２８】

（表Ｉの続き）

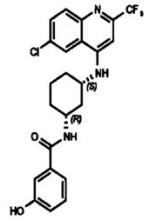
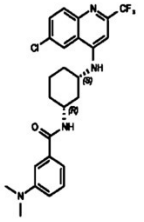
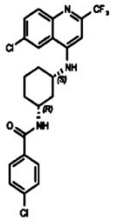
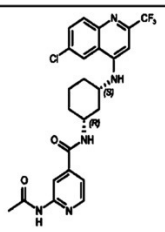
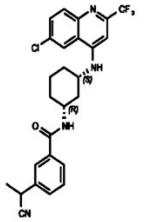
構造	化合物番号
	4-205
	4-206
	4-207
	4-208
	4-209

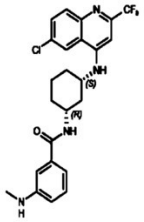
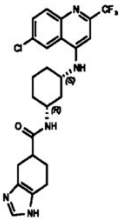
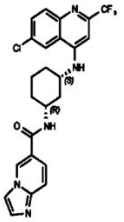
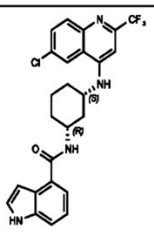
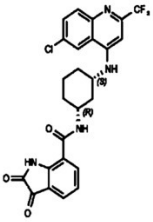
構造	化合物番号
	4-210
	4-211
	4-212
	4-213
	4-214

【０１５４】

【表１－２９】

（表Ｉの続き）

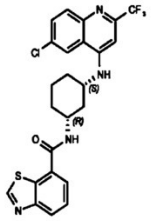
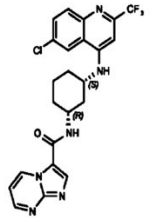
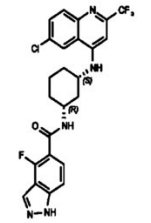
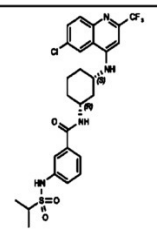
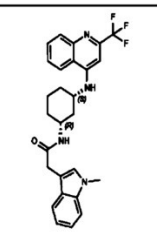
構造	化合物番号
	4-215
	4-216
	4-217
	4-218
	4-219

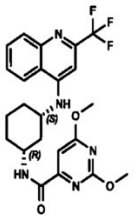
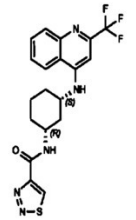
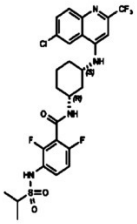
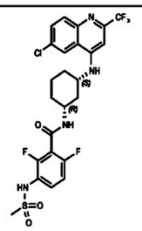
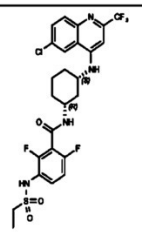
構造	化合物番号
	4-220
	4-221
	4-222
	4-223
	4-224

【０１５５】

【表１－３０】

（表Ｉの続き）

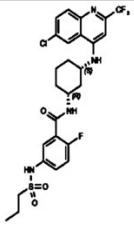
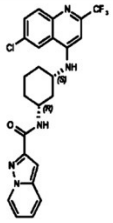
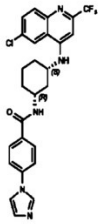
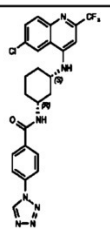
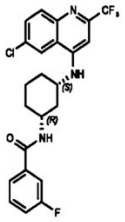
構造	化合物番号
	4-225
	4-226
	4-227
	4-228
	4-229

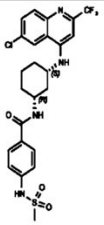
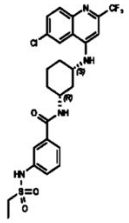
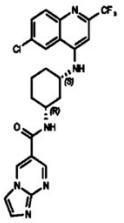
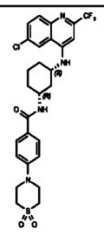
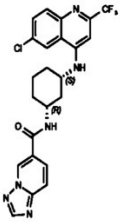
構造	化合物番号
	4-230
	4-231
	4-232
	4-233
	4-234

【０１５６】

【表１－３１】

（表Ｉの続き）

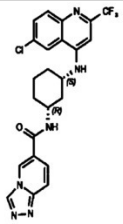
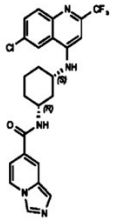
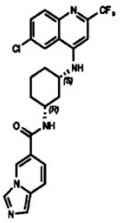
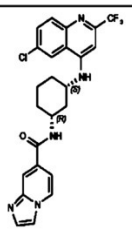
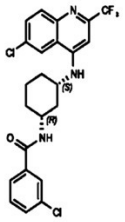
構造	化合物番号
	4-235
	4-236
	4-237
	4-238
	4-239

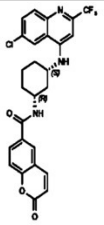
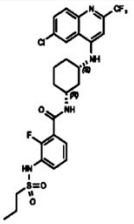
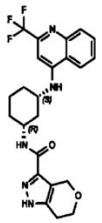
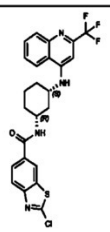
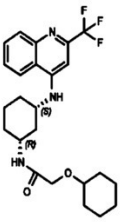
構造	化合物番号
	4-240
	4-241
	4-242
	4-243
	4-244

【０１５７】

【表１－３２】

（表Ｉの続き）

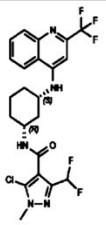
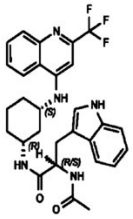
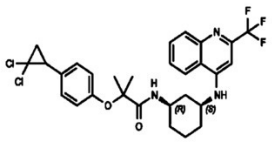
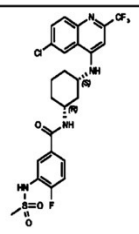
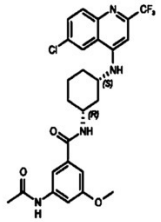
構造	化合物番号
	4-245
	4-246
	4-247
	4-248
	4-249

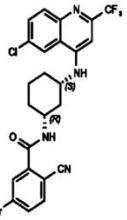
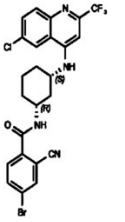
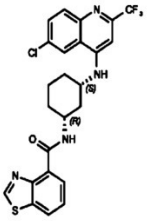
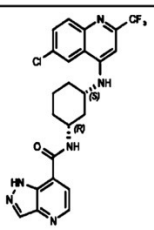
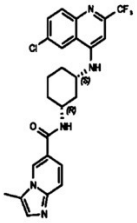
構造	化合物番号
	4-250
	4-251
	4-252
	4-253
	4-254

【０１５８】

【表１－３３】

（表Ｉの続き）

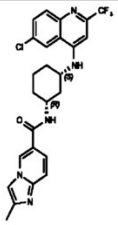
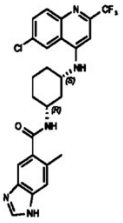
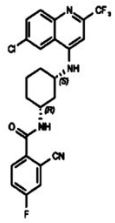
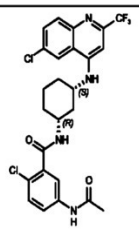
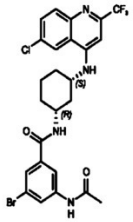
構造	化合物番号
	4-255
	4-256
	4-257
	4-258
	4-259

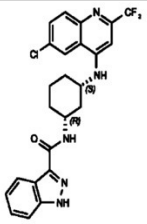
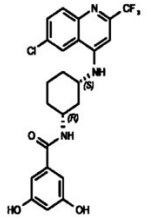
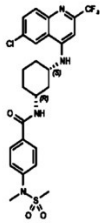
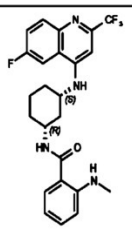
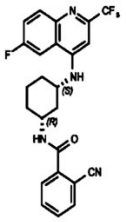
構造	化合物番号
	4-260
	4-261
	4-262
	4-263
	4-264

【０１５９】

【表１－３４】

（表Ｉの続き）

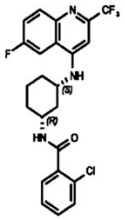
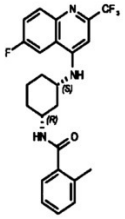
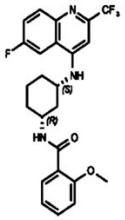
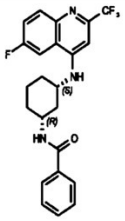
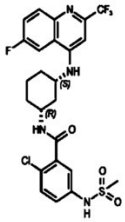
構造	化合物番号
	4-265
	4-266
	4-267
	4-268
	4-269

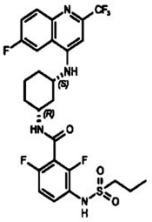
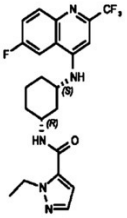
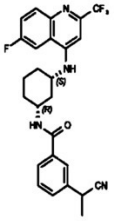
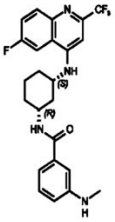
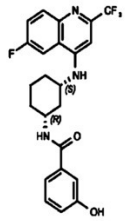
構造	化合物番号
	4-270
	4-271
	4-272
	4-273
	4-274

【０１６０】

【表１－３５】

（表Ｉの続き）

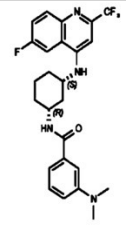
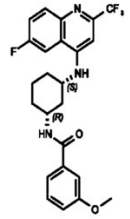
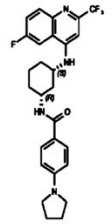
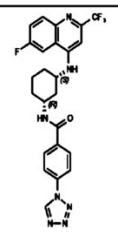
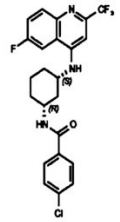
構造	化合物番号
	4-275
	4-276
	4-277
	4-278
	4-279

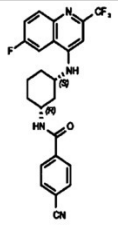
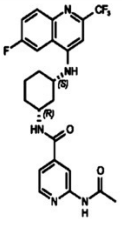
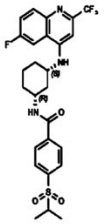
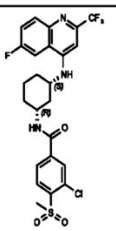
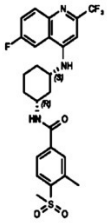
構造	化合物番号
	4-280
	4-281
	4-282
	4-283
	4-284

【０１６１】

【表１－３６】

（表Ｉの続き）

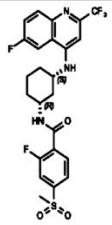
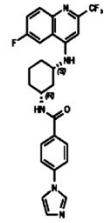
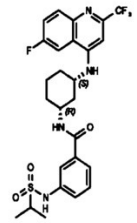
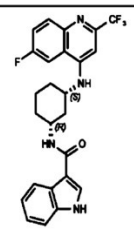
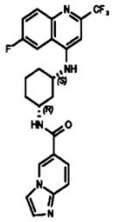
構造	化合物番号
	4-285
	4-286
	4-287
	4-288
	4-289

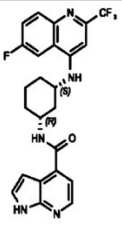
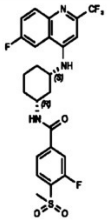
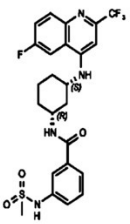
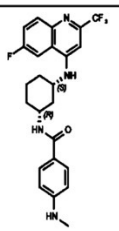
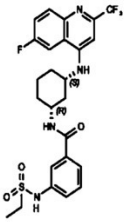
構造	化合物番号
	4-290
	4-291
	4-292
	4-293
	4-294

【０１６２】

【表１－３７】

（表Ｉの続き）

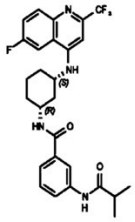
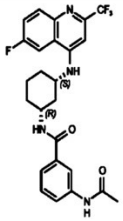
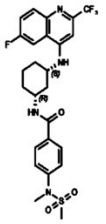
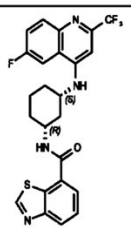
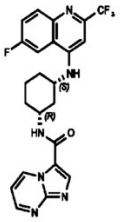
構造	化合物番号
	4-295
	4-296
	4-297
	4-298
	4-299

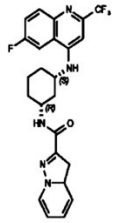
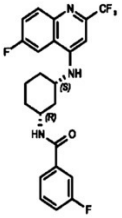
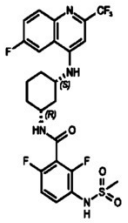
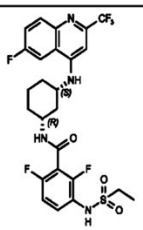
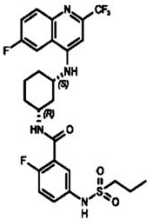
構造	化合物番号
	4-300
	4-301
	4-302
	4-303
	4-304

【０１６３】

【表１－３８】

（表Ｉの続き）

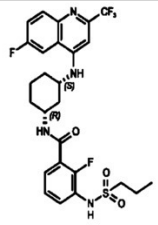
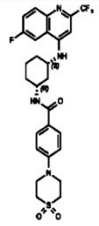
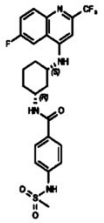
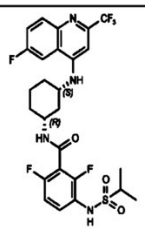
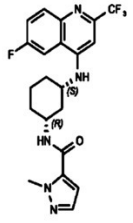
構造	化合物番号
	4-305
	4-306
	4-307
	4-308
	4-309

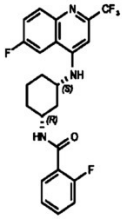
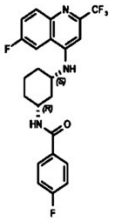
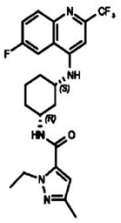
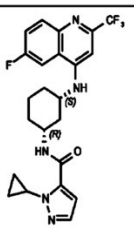
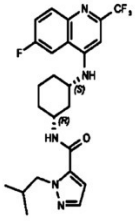
構造	化合物番号
	4-310
	4-311
	4-312
	4-313
	4-314

【０１６４】

【表１－３９】

（表Ｉの続き）

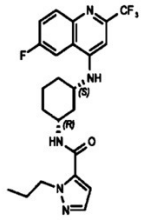
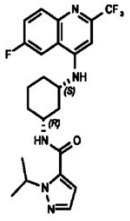
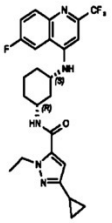
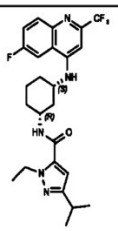
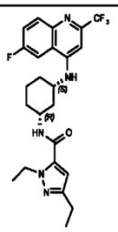
構造	化合物番号
	4-315
	4-316
	4-317
	4-318
	4-319

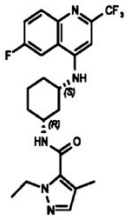
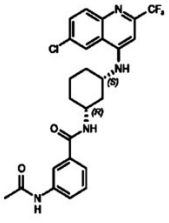
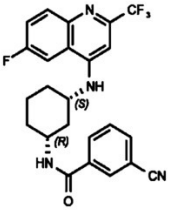
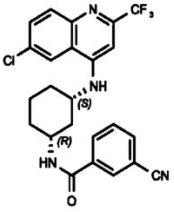
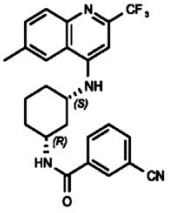
構造	化合物番号
	4-320
	4-321
	4-322
	4-323
	4-324

【０１６５】

【表１－４０】

（表Ｉの続き）

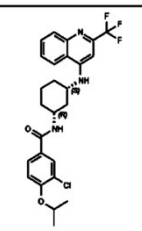
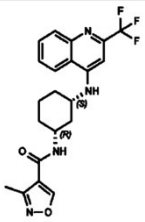
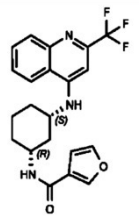
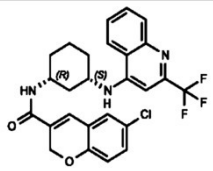
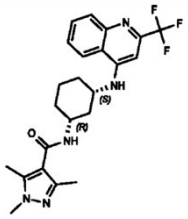
構造	化合物番号
	4-325
	4-326
	4-327
	4-328
	4-329

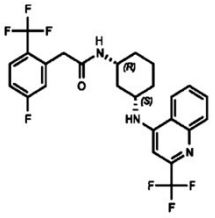
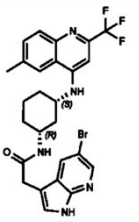
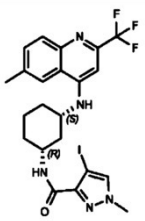
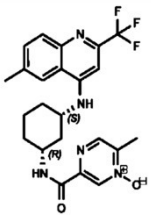
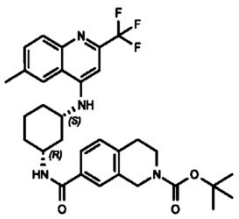
構造	化合物番号
	4-330
	4-331
	4-332
	4-333
	4-334

【０１６６】

【表１－４１】

（表Ｉの続き）

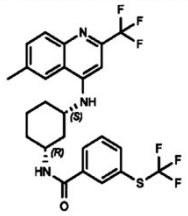
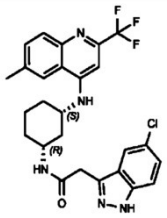
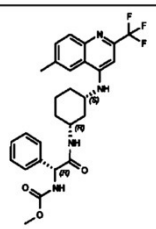
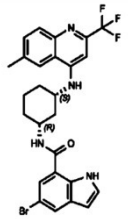
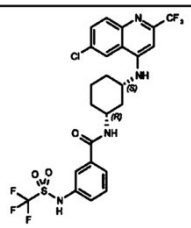
構造	化合物番号
	4-335
	4-336
	4-337
	4-338
	4-339

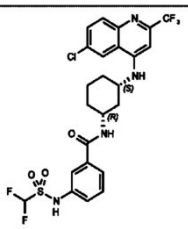
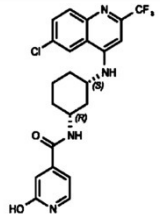
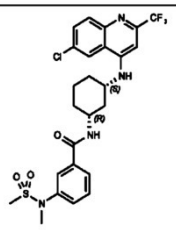
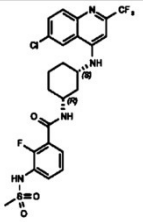
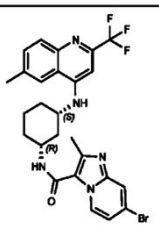
構造	化合物番号
	4-340
	4-341
	4-342
	4-343
	4-344

【０１６７】

【表１－４２】

（表Ｉの続き）

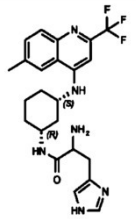
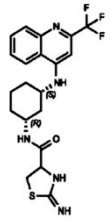
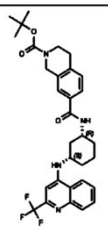
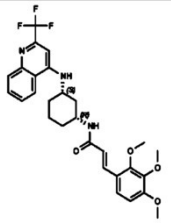
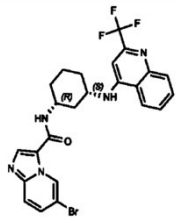
構造	化合物番号
	4-345
	4-346
	4-347
	4-348
	4-349

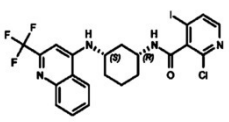
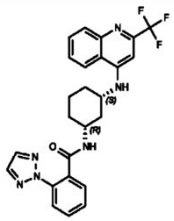
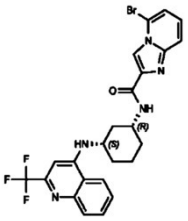
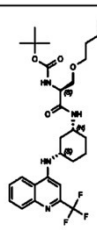
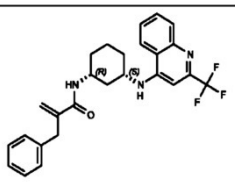
構造	化合物番号
	4-350
	4-351
	4-352
	4-353
	4-354

【０１６８】

【表１－４３】

（表Ｉの続き）

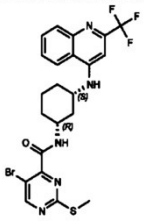
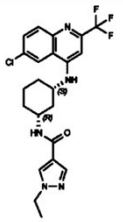
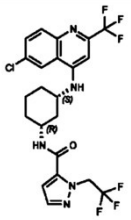
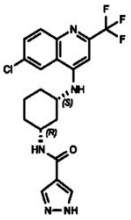
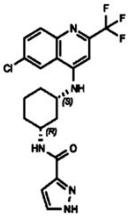
構造	化合物番号
	4-355
	4-356
	4-357
	4-358
	4-359

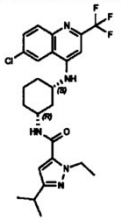
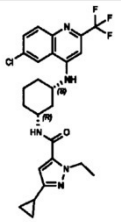
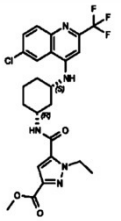
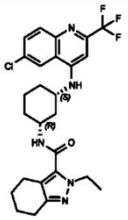
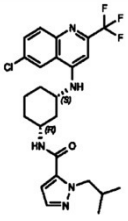
構造	化合物番号
	4-360
	4-361
	4-362
	4-363
	4-364

【０１６９】

【表１－４４】

（表Ｉの続き）

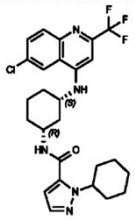
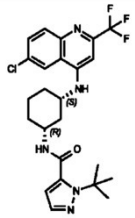
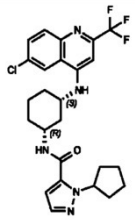
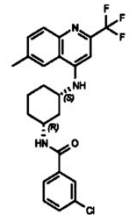
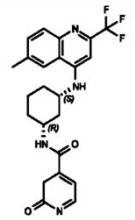
構造	化合物番号
	4-365
	4-366
	4-367
	4-368
	4-369

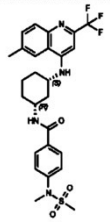
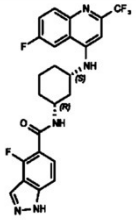
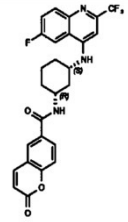
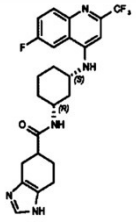
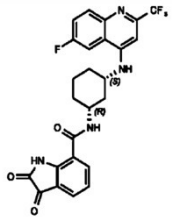
構造	化合物番号
	4-370
	4-371
	4-372
	4-373
	4-374

【０１７０】

【表１－４５】

（表Ｉの続き）

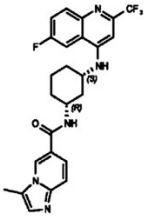
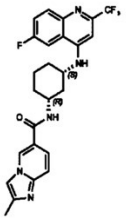
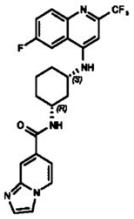
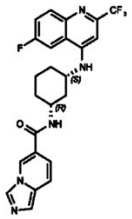
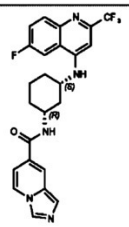
構造	化合物番号
	4-375
	4-376
	4-377
	4-378
	4-379

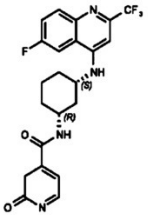
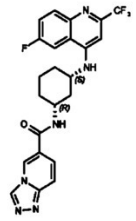
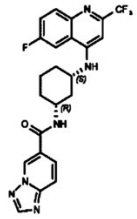
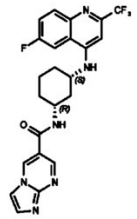
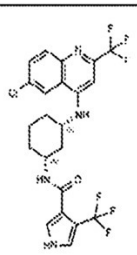
構造	化合物番号
	4-380
	4-381
	4-382
	4-383
	4-384

【０１７１】

【表１－４６】

（表Ｉの続き）

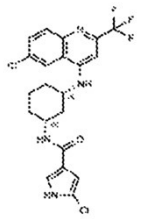
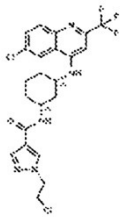
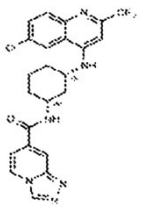
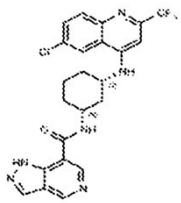
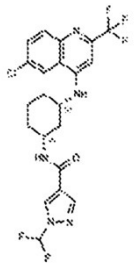
構造	化合物番号
	4-385
	4-386
	4-387
	4-388
	4-389

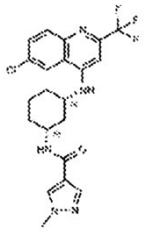
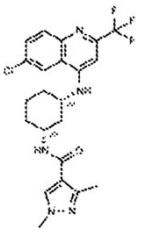
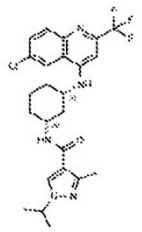
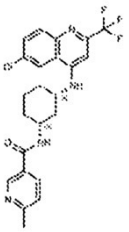
構造	化合物番号
	4-390
	4-391
	4-392
	4-393
	4-394

【０１７２】

【表１－４７】

（表Ｉの続き）

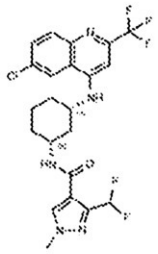
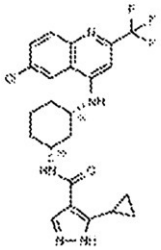
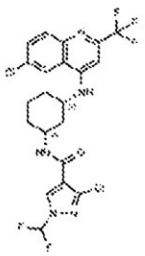
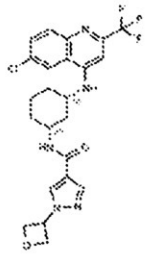
構造	化合物番号
	4-395
	4-396
	4-397
	4-398
	4-399

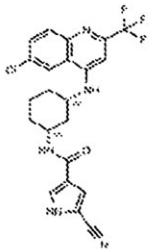
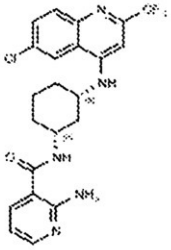
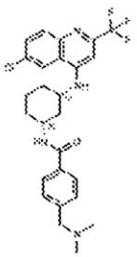
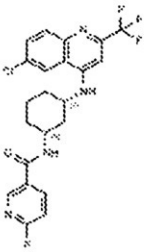
構造	化合物番号
	4-400
	4-401
	4-402
	4-403

【０１７３】

【表１－４８】

（表Ｉの続き）

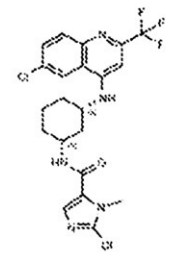
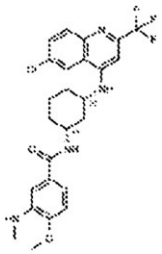
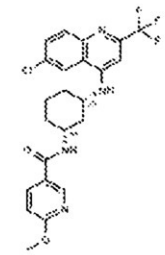
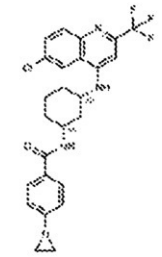
構造	化合物番号
	4-404
	4-405
	4-406
	4-407

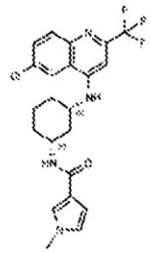
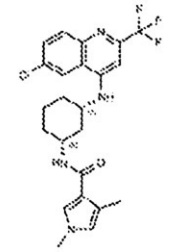
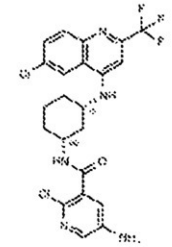
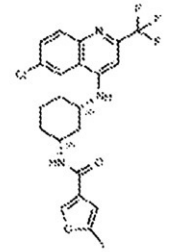
構造	化合物番号
	4-408
	4-409
	4-410
	4-411

【０１７４】

【表１－４９】

（表Ｉの続き）

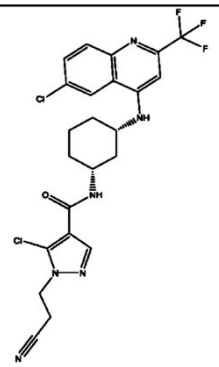
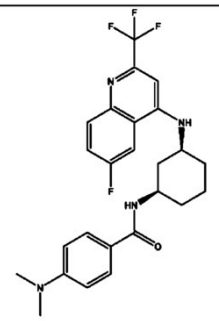
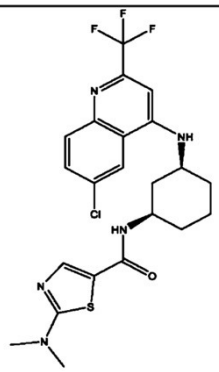
構造	化合物番号
	4-412
	4-413
	4-414
	4-415

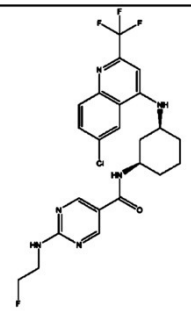
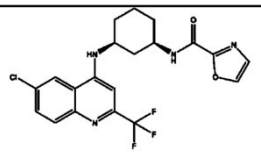
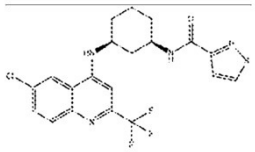
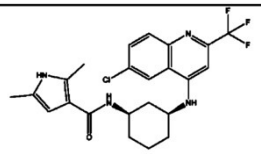
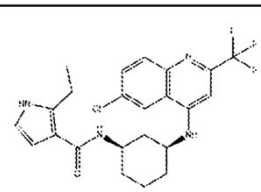
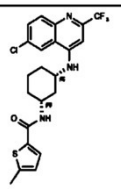
構造	化合物番号
	4-416
	4-417
	4-418
	4-419

【０１７５】

【表１－５０】

（表Ｉの続き）

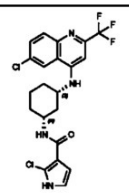
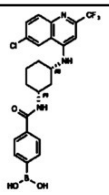
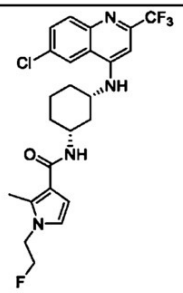
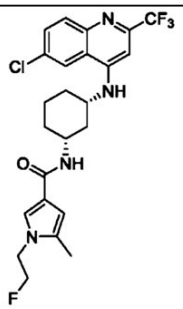
構造	化合物番号
	4-420
	4-421
	4-422

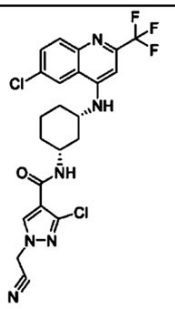
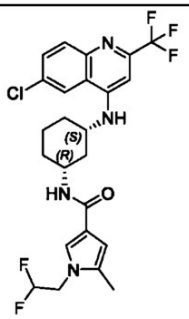
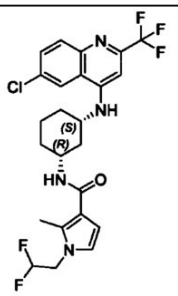
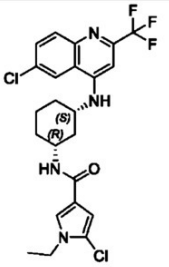
構造	化合物番号
	4-423
	4-424
	4-425
	4-426
	4-427
	4-428

【０１７６】

【表１－５１】

（表Ｉの続き）

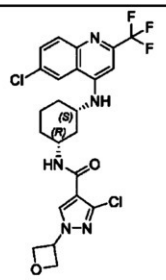
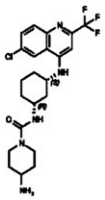
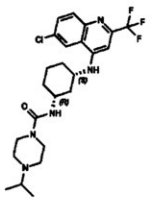
構造	化合物番号
	4-429
	4-430
	5-1
	5-2

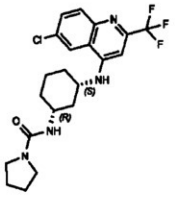
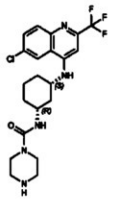
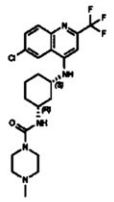
構造	化合物番号
	5-3
	5-4
	5-5
	5-6

【０１７７】

【表１－５２】

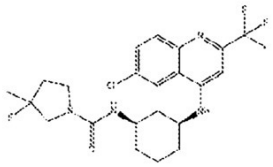
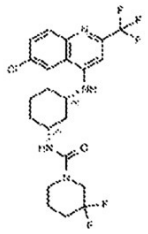
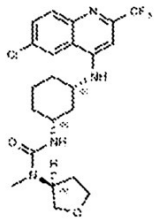
（表Ｉの続き）

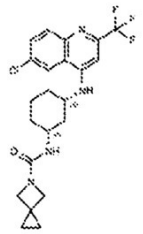
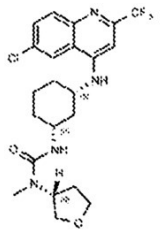
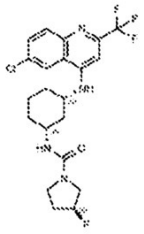
構造	化合物番号
	5-7
	6-1
	6-2

構造	化合物番号
	6-3
	6-4
	6-5

【０１７８】

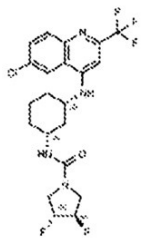
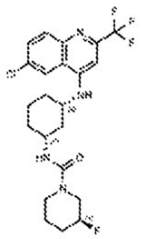
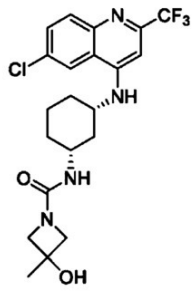
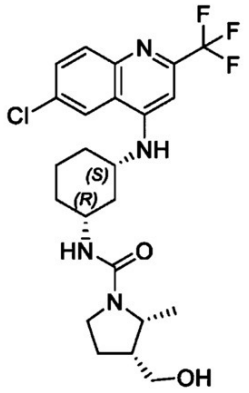
【表１－５３】
（表Ｉの続き）

構造	化合物番号
	6-6
	6-7
	6-8

構造	化合物番号
	6-9
	6-10
	6-11

【０１７９】

【表１－５４】
（表Ｉの続き）

構造	化合物番号
	6-12
	6-13
	6-14
	6-15

【０１８０】
別の実施形態では、構造（Ｉ）、並びに適用可能な場合、式（Ｉａ）～（１ｆ）の代表的な化合物としては、以下にそれらのＩＵＰＡＣ名で列挙される化合物のいずれか１つ、並びにその薬学的に受容可能な塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１８１】
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メタンスルホンアミドベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン

－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（メチルアミノ）ベンズアミド、
３－エタンスルホンアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（プロパン－２－スルホンアミド）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボキサミド、
３－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メタンスルホニルベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（プロパン－２－スルホニル）ベンズアミド、
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メタンスルホニルベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メタンスルホニル－３－メチルベンズアミド、
２－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メタンスルホニルベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（ピロリジン－１－イル）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－１－イル）ベンズアミド、
４－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－アセトアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－４－カルボキサミド、
３－（１－シアノエチル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（メチルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－ヒドロキシベンズアミド、

３－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メトキシベンズアミド、
２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－メタンスルホンアミドベンズアミド、
２，６－ジフルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（プロパン－１－スルホンアミド）ベンズアミド、
１－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－（メチルアミノ）ベンズアミド、
２－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－メチルベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，６－ジフルオロ－３－（プロパン－２－スルホンアミド）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，６－ジフルオロ－３－メタンスルホンアミドベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－エタンスルホンアミド－２，６－ジフルオロベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－フルオロ－５－（プロパン－１－スルホンアミド）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－１－イル）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－フルオロベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メタンスルホンアミドベンズアミド、

Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－エタンスルホンアミドベンズアミド、
３－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（２－メチルプロパンアミド）ベンズアミド、
３－メタンスルホンアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（メチルアミノ）ベンズアミド、
３－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－（メチルアミノ）ベンズアミド、
２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メタンスルホニルベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
２－クロロ－４－メタンスルホニル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
１－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－（メチルアミノ）ベンズアミド、
２－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
２，６－ジメトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリミジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，２，３－チアジアゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、

２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－メチルベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－シアノベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（プロパン－２－スルホンアミド）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－カルボキサミド、
４－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－アセトアミドピリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（１－シアノエチル）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（メチルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－ヒドロキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（ジメチルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（ピロリジン－１－イル）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－シアノベンズアミド、

Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（メチルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［（６－クロロ－２－メチルキノリン－４－イル）アミノ］シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メタンスルホンアミドベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（２－メチルプロパンアミド）ベンズアミド、
３，３－ジメトキシ－１－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］シクロブタン－１－カルボキサミド、
３，４－ジクロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，２－チアゾール－５－カルボキサミド、
６－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－ベンゾチオフェン－２－カルボキサミド、
７－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－カルボキサミド、
３－クロロ－２－ヨード－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－（２，３－ジメチルフェニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
（１ｒ，４ｒ）－４－［（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）メチル］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］シクロヘキサン－１－カルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４Ｈ－チエノ［３，２－ｂ］ピロール－５－カルボキサミド、
２－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－メチル－４－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３Ｈ，４Ｈ－イミダゾ［４，３－ｄ］［１，２，３，５］テトラジン－８－カルボキサミド、
３－（シクロプロピルメトキシ）－４－（ジフルオロメトキシ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
６－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
２，３－ジオキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノ

リン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド、
１－フェニル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド、
３－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－ベンゾフラン－２－カルボキサミド、
５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－７－カルボキサミド、
３－（１－シアノエチル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド、
４－（３－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－フェノキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－（４－クロロフェニル）－２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
１，３－ジメチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－カルボキサミド、
４－フルオロ－３－（トリフルオロメトキシ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－クロロ－１－（３－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
１－（ピリジン－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
４－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４Ｈ－クロメン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド、
２－メチル－４－（２－メチルベンズアミド）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド、
３－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
（１Ｒ，４Ｓ）－４，７，７－トリメチル－３－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボキサミド、
２－［（２，５－ジクロロフェニル）ホルムアミド］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
１－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－

４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、
５－（フラン－２－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，２－オキサゾール－３－カルボキサミド、
２－クロロ－４－メタンスルホニル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
１－（２－クロロベンゾイル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピペリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，６－ナフチリジン－２－カルボキサミド、
１－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、
５－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－ベンゾフラン－２－カルボキサミド、
７－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－ベンゾフラン－２－カルボキサミド、
２－（１，２－ベンゾオキサゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２Ｈ－１，３－ベンゾジオキソール－４－カルボキサミド、
２－アセトアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－４－カルボキサミド、
２－（３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
６－オキソ－２－フェニル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３，６－ジヒドロピリミジン－４－カルボキサミド、
６－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキサミド、
２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－１－ベンゾチオフェン－２－カルボキサミド、
１－（４－メチルベンゼンスルホニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
２－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－

４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，３－ジヒドロピリジン－４－カルボキサミド、
２－（チオフェン－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
２－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－４－カルボキサミド、
２－（１Ｈ－インドール－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピペリジン－４－カルボキサミド、
１－メチル－３－（２－メチルプロピル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
５－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、
５－（プロパン－２－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－ベンゾチオフェン－２－カルボキサミド、
３－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－カルボキサミド、
３－（２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
５－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド、
（２Ｒ）－２－（３－アセトアミドプロパンアミド）－３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
２－（ピリジン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－カルボキサミド、
７－メチル－２－プロピル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－カルボキサミド、
２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
（２Ｓ）－３－フェニル－２－［（ピラジン－２－イル）ホルムアミド］－Ｎ－［（１

Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
４－（４－エチルフェニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ブタンアミド、
１－（４－クロロフェニル）－５－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
５－（チオフェン－２－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－３－カルボキサミド、
（１Ｒ，２Ｒ）－２－（２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、
（２Ｒ，３Ｒ）－２－（２－メトキシフェニル）－５－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］オキソラン－３－カルボキサミド、
５－クロロ－１－フェニル－３－（トリフルオロメチル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、
１－［（４－フルオロフェニル）メチル］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド、
１－（３－フルオロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
４－ブタンアミド－３－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
１－（２，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］シクロブタン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［３－（｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝メチル）フェニル］ベンズアミド、
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－３－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝プロパノエート、
３－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝フェニルプロパノエート、
Ｎ－（２，６－ジフルオロフェニル）－Ｎ’－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］エタンジアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［３－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［（２－シアノキノリン－４－イル）アミノ］シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、

Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（ジフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［５－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［７－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－（２－オキソピロリジン－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
１－メタンスルホニル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピペリジン－４－カルボキサミド、
１－（３－メトキシフェニル）－５－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピロリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド、
２－（シクロブチルホルムアミド）－２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－［（Ｓ）－フェニル（｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝）メチル］カルバメート、
１－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、
１－エテニル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－オキサビシクロ［２．２．２］オクタン－４－カルボキサミド、
２，６，６－トリメチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキサミド、
１，４－ジメチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド、
３－メチル－４－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボキサミド、
５－（ピリジン－３－イルオキシ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］フラン－２－カルボキサミド、
５－オキソ－１－フェニル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピロリジン－２－カルボキサミド、
２－メチル－３－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジン－６－カルボキサミド、
２－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］チアジン－７－カルボキサミド、
６－（オキサン－４－イルオキシ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－２－カルボキサ

ミド、
２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、
６－（２－メトキシフェニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－３－カルボキサミド、
５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド、
４－メチル－２－（ピリジン－２－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、
２－オキソ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２Ｈ－クロメン－６－カルボキサミド、
３，６－ジフルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－２－カルボキサミド、
１－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
エチル１－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝シクロブタン－１－カルボキシレート、
２－ベンジル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－カルボキサミド、
３－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－５－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，２－オキサゾール－４－カルボキサミド、
１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
２，４－ジクロロ－３－シアノ－５－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
５－ベンゾイル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－１－カルボキサミド、
２，６－ジフルオロ－３－（プロパン－１－スルホンアミド）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－［（キノリン－２－イル）メトキシ］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
（３Ｓ，４Ｒ）－３－（チオフェン－３－イル）－４－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート、
４－プロピル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド、
３－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］

アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝－１－オキサ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エン－７－カルボキシレート、
７－（ベンジルオキシ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド、
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド、
５－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、
２－（５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
２－［２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロフェニル］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
４－ベンジル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］モルホリン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－１－カルボキサミド、
１－（ピラジン－２－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、
２－（５－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
メチル４－｛［（１Ｓ，３Ｒ）－３－（４－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル］アミノ｝－２－（トリフルオロメチル）キノリン－８－カルボキシレート、
２，２－ジメチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
３－フェニル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］シクロヘキサンカルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－３－カルボキサミド、

Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－４－カルボキサミド、
４－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－（メチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－（メチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－（メチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
６－（ジメチルアミノ）－２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［７－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［８－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－（ジメチルアミノ）－２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
メチル３－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝ベンゾエート；
２－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン

－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－アセトアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
メチル４－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝ベンゾエート；
４－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－アセトアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－シアノ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（７－メチル－３－（トリフルオロメチル）ナフタレン－１－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド、
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（７－クロロ－３－（トリフルオロメチル）ナフタレン－１－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－シアノベンズアミド、
３－シアノ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（７－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ナフタレン－１－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド、
（２Ｅ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（２，３，４－トリメトキシフェニル）プロパ－２－エナミド、
１，３，５－トリメチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
１，３－ジエチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
１－エテニル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－オキサビシクロ［２．２．２］オクタン－４－カルボキサミド、
１－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチ

ル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
１－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
１－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
１－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－（５－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
２－（シクロヘキシルオキシ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
２，６－ジフルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（プロパン－２－スルホンアミド）ベンズアミド、
２，６－ジフルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メタンスルホンアミドベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－カルボキサミド、
２－［４－（２，２－ジクロロシクロプロピル）フェノキシ］－２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
２－［５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
２－｛５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル｝－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］アセトアミド、
２－アセトアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－４－カルボキサミド、
２－アセトアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－４－カルボキサミド、
２－アミノ－３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパンアミド、
２－ベンジル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］プロパ－２－エナミド、
２－クロロ－４－ヨード－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－３－カルボキサミド、

２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メタンスルホニルベンズアミド、
２－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－（プロパン－１－スルホンアミド）ベンズアミド、
２－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
２－イミノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－チアゾリジン－４－カルボキサミド、
２－メチル－５－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝ピラジン－１－イウム－１－オレート、
３－（１－シアノエチル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－アセトアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－アセトアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－ブロモ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－アセトアミドベンズアミド、
３－クロロ－４－（プロパン－２－イルオキシ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－シクロプロピル－１－エチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
３－エタンスルホンアミド－２，６－ジフルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－メタンスルホンアミド－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
３－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，２－オキサゾール－４－カルボキサミド、
４－（１，１－ジオキソ－１λ^{6}－チオモルホリン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝

シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－（３－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ）－３－（４－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－ブロモ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－シアノベンズアミド、
４－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－シアノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キナゾリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド、
４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－ヨード－１－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［（ナフタレン－１－イル）アミノ］シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キナゾリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－５－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［３－（トリフルオロメチル）イソキノリン－１－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキサミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［３－（トリフルオロメチル）ナフタレン－１－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
５－ブロモ－２－（メチルスルファニル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリミジン－４－カルボキサミド、
５－ブロモ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
５－ブロモ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－シアノベンズアミド、

５－ブロモ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド、
５－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
６－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２Ｈ－クロメン－３－カルボキサミド、
６－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキサミド、
７－ブロモ－２－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボキサミド、
５－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチル、
メチルＮ－［（Ｒ）－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝（フェニル）メチル］カルバメート、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（ジフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ，４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピラゾール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］フラン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［３－シアノ－６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール

－５－カルボキサミド、
５－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
４－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－（ジメチルアミノ）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－［（２－フルオロエチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－エチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－シアノ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（ジフルオロメチル）－１－（フルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－ジエチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－シクロヘキシル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－シクロペンチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－エチル－３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ

－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－エチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－エチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－シアノ－４－フルオロベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－エチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－フルオロ－３－メタンスルホンアミドベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－フルオロ－５－（プロパン－１－スルホンアミド）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－ヒドロキシピリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－

４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－オキソ－２Ｈ－クロメン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（ジフルオロメタンスルホンアミド）ベンザミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（Ｎ－メチルメタンスルホンアミド）ベンザミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（トリフルオロメタンスルホンアミド）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３，５－ジヒドロキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－アセトアミド－５－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－アセトアミドベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－シアノベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－シクロプロピル－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メタンスルホンアミドベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メタンスルホンアミドベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（１，１－ジオキソ－１λ^{6}－チオモルホリン－４－イル）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（メチルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（Ｎ－メチルメタンスルホンアミド）ベンザミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－フルオロ－３－メタンスルホンアミドベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－６－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－

４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－プロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－オキソ－２，３－ジヒドロピリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－オキソ－２Ｈ－クロメン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（２－メチルプロパンアミド）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３Ｈ，３ａＨ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（Ｎ－メチルメタンスルホンアミド）ベンザミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メタンスルホニル－３－メチルベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－インドール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－オキソ－２，３－ジヒドロピリジン－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－［（トリフルオロメチル）スルファニル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－１－イル）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－

４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（メチルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（Ｎ－メチルメタンスルホンアミド）ベンザミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（ピロリジン－１－イル）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｓ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，３Ｓ）－３－｛［６－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド、
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチル７－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－２－（ペンタ－４－エン－１－イルオキシ）－１－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝エチル］カルバメート、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（モルホリン－４－カルボニル）ベンズアミド、
６－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－３－カルボキサミド、
２－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリミジン－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピペラジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド、
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピペリジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピロリジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－

４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
５－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２－クロロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－メチル－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
（３Ｓ）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－フルオロピペリジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－

ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－シアノ－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
２－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－［（ジメチルアミノ）メチル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－６－フルオロピリジン－３－カルボキサミド、
２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メトキシ－３－（メチルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－６－メトキシピリジン－３－カルボキサミド、
４－（アジリジン－１－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ベンズアミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
５－アミノ－２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－メチルフラン－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－カルボキサミド、
６－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－７－オン、及び
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－カルボキサミド、

Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－カルボキサミド、
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２－シアノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
５－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
５－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－メタンスルホニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２－フルオロエチル）－２－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２－フルオロエチル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２，２－ジフルオロエチル）－２－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
５－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－エチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（２，２－ジフルオロエチル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、
３－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
６－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－７－オン、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－２－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、

Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－３－フルオロ－３－メチルピロリジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５－メチルチオフェン－２－カルボキサミド、
２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、及び
（４－｛［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］カルバモイル｝フェニル）ボロン酸。

【０１８２】

ある特定の実施形態では、本発明は、構造（Ｉ）若しくは式（Ｉａ）～（１ｆ）のうちのいずれか１つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体を、少なくとも１つの薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とともに含む薬学的組成物を提供する。例えば、活性化合物は、通常、担体と混合されるか、又は担体によって希釈されるか、又はアンプル、カプセル、サシェ、紙、若しくは他の容器の形態であり得る担体内に封入される。活性化合物が担体と混合される場合、又は担体が希釈剤として機能する場合、それは、活性化合物のビヒクル、賦形剤、又は媒体として機能する固体、半固体、又は液体材料であり得る。活性化合物は、例えばサシェに含有される粒状固体担体に吸着され得る。好適な担体のいくつかの例としては、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシル化ひまし油、ピーナツ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、ショ糖、デキストリン、炭酸マグネシウム、砂糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、又は、セルロース、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリドの低級アルキルエーテル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、並びにポリビニルピロリドンがある。同様に、担体又は希釈剤としては、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの、当該技術分野で既知の任意の持続的放出材料を挙げることができ、これらは単独で又はワックスと混合されて用いることができる。

【０１８３】

本明細書で使用される場合、「薬学的組成物」という用語は、薬学的に許容される担体で製剤化された、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、若しくは塩のうちの１つ以上を含有する組成物を指し、これはまた、他の添加剤も含み、哺乳動物の疾患の治療のための治療計画の一部として政府規制当局の承認を得て製造又は販売されている。薬学的組成物は、例えば、単位剤形での経口投与用（例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ジェルキャップ、又はシロップとして）、局所投与用（例えば、クリーム、ジェル、ローション、又は軟膏として）、静脈内投与用（例えば、微粒子塞栓を含まない滅菌溶液及び静脈内使用に適した溶媒系中）、小児対象への投与用（例えば、溶液、シロップ、懸濁液、エリキシル、懸濁液又は溶液として再構成するための粉末、分散性／発泡性錠剤、咀嚼錠、ロリポップ、フリーザーポップ、トローチ、経口用薄片、口腔内崩壊錠、口腔内崩壊薄片、及びスプリンクル経口粉末、又は顆粒）、又は本明細書に記載の任意の他の製剤に製剤化され得る。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄ．，Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ（２００５）及び米国薬局方：Ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ（ＵＳＰ ３６ ＮＦ３１）（２０１３年発行）に記載されている。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、構造（Ｉ）若しくは式（Ｉａ）～（１ｆ）のうちのいずれか

１つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体を、少なくとも１つの薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とともに含む薬学的組成物は、第２の治療剤を更に含む。

【０１８５】

一実施形態では、第２の治療剤は、Ｈ１受容体アンタゴニスト又はＨ２受容体アンタゴニストなどの抗ヒスタミン剤である。一実施形態では、第２の治療剤は、レボセチリジン、ロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、デスロラタジン、オロパタジン、ジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン、又はヒドロキシジンパモ酸塩などのＨ１受容体アンタゴニスト抗ヒスタミン薬である。一実施形態では、第２の治療剤は、シメチジン、ニザチジン、ラニチジン、又はファモチジンなどのＨ２受容体アンタゴニストである。一実施形態では、第２の治療剤は、モンテルカスト、ザフィルルカスト、プランルカスト、又は５－リポキシゲナーゼ阻害剤（例えば、ジロートン、セイヨウオトギリ）などのロイコトリエン受容体アンタゴニスト又はロイコトリエン合成阻害剤である。一実施形態では、第２の治療剤は、オマリズマブ又は免疫グロブリン療法などの免疫調節剤である。一実施形態では、第２の治療剤は、ハイドロコルチゾン、コルチゾン、エタメタソネブ（ethamethasoneb）、トリアムシノロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、又はフルドロコルチゾンなどのコルチコステロイドである。一実施形態では、第２の治療剤は、ドキセピン、アミトリプチリン、又はノルトリプチリンなどのかゆみを緩和することができる三環系抗うつ薬である。一実施形態では、第２の治療剤は、ダプソン、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、又はコルヒチンなどの抗炎症薬である。一実施形態では、第２の治療剤は、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸、又はタクロミルス（tacromilus）などの免疫抑制剤である。

【０１８６】

一実施形態では、第２の治療剤は、レボセチリジン、ロラタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、デスロラタジン、オロパタジン、ジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン、又はヒドロキシジンパモ酸塩などのＨ１受容体アンタゴニスト抗ヒスタミン薬である。一実施形態では、第２の治療剤は、シメチジン、ニザチジン、ラニチジン、又はファモチジンなどのＨ２受容体アンタゴニストである。一実施形態では、第２の治療剤は、モンテルカスト、ザフィルルカスト、プランルカスト、又は５－リポキシゲナーゼ阻害剤（例えば、ジロートン、セイヨウオトギリ）などのロイコトリエン受容体アンタゴニスト又はロイコトリエン合成阻害剤である。一実施形態では、第２の治療剤は、オマリズマブ又は免疫グロブリン療法などの免疫調節剤である。一実施形態では、第２の治療剤は、ハイドロコルチゾン、コルチゾン、エタメタソネブ（ethamethasoneb）、トリアムシノロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、又はフルドロコルチゾンなどのコルチコステロイドである。一実施形態では、第２の治療剤は、ドキセピン、アミトリプチリン、又はノルトリプチリンなどのかゆみを緩和することができる三環系抗うつ薬である。一実施形態では、第２の治療剤は、ダプソン、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、又はコルヒチンなどの抗炎症薬である。一実施形態では、第２の治療剤は、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸、又はタクロミルス（tacromilus）などの免疫抑制剤である。

【０１８７】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、開示される化合物、又はその薬学的に許容される異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、若しくは塩以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁又は溶解することができる担体）を指し、これらは、患者に非毒性で非炎症性であるという特性を有している。賦形剤としては、例えば、付着防止剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング、圧縮助剤、崩壊剤、染料（色）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、フィルム形成剤又はコーティング、風味剤、香料、流動化剤（流動促進剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷用インク、吸着剤、懸濁剤若しくは分散剤、甘味料、又は水和物水を挙げることができる。例示的な賦形剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン（butylated hydroxytoluene、ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、

架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、α化でんぷん、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、でんぷんグリコール酸ナトリウム、ソルビトール、でんぷん（コーンスターチ）、ステアリン酸、ショ糖、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、及びキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８８】

製剤は、活性化合物に悪影響を及ぼす形で反応しない補助剤と混合することができる。そのような添加剤としては、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝液及び／若しくは着色物質、保存剤、甘味剤、又は香味剤を挙げることができる。必要に応じて、組成物を滅菌することもできる。

【０１８９】

投与経路は、本発明の活性化合物を、経口、経鼻、肺、頬、皮下、皮内、経皮、又は静脈内、皮下及び／又は筋肉内を含む非経口などの適切な又は所望の作用部位に効果的に輸送する任意の経路であり得る。一実施形態では、投与経路は経口である。別の実施形態では、投与経路は局所である。

【０１９０】

剤形は、１日１回、又は１日２回以上、例えば１日２回若しくは３回投与され得る。あるいは、剤形は、処方する医師又は薬剤の処方情報によって推奨されることが見出された場合、隔日、又は毎週など、毎日よりも少ない頻度で投与することができる。投与計画には、例えば、治療される適応症に必要又は有用な限りにおいて用量漸増が含まれ、したがって、患者の体が治療に適応し、治療に関連する望ましくない副作用を最小化又は回避し、及び／又は本化合物の治療効果を最大化することを可能にする。他の剤形としては、遅延式又は制御式放出形態が挙げられる。好適な投与レジメン及び／又は形態には、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅの最新版に記載されているものが含まれる。

【０１９１】

小児患者のための適切な投薬量は、体重、年齢、体表面積、及びモデル、例えば、患者の年齢、式（Ｉａ）～（１ｆ）のうちのいずれか１つの化合物を排除するためのクリアランス経路の個体発生、及び体表面積（ＢＳＡ）を考慮する、投薬のための薬物動態学的アプローチを確立するために使用され得るＳｉｍｃｙｐ（登録商標）Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ　Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎ　ｍｏｄｅｌｉｎｇ　ＣＥＲＴＡＲＡ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）を含む既知の方法を使用して決定することができる。）。一実施形態では、剤形は、成人用量の約３０％～約１００％、又は成人用量の約３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％の小児用量を提供するように製剤化される。

【０１９２】

一実施形態では、本発明は、構造（Ｉ）若しくは式（Ｉａ）～（１ｆ）のうちのいずれか１つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体を、少なくとも１つの薬学的に許容される経口担体、希釈剤、又は賦形剤とともに含む経口薬学的組成物を提供する。別の実施形態では、構造（Ｉ）若しくは式（Ｉａ）～（１ｆ）のうちのいずれか１つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、水和物、溶媒和物、若しくは同位体を、少なくとも１つの薬学的に許容される経口担体、希釈剤、又は賦形剤とともに含む局所薬学的組成物を提供する。例えば、経口薬学的組成物は、胆汁うっ滞性掻痒症を治療するために提供され、投与計画は、例えば、１日１回である。一実施形態では、局所薬学的組成物は、アトピー性皮膚炎を治療するために提供される。

【０１９３】
別の実施形態では、本発明の化合物を薬学的に許容される担体又は希釈剤で製剤化することを含む、本明細書に記載の化合物の組成物を作製する方法が提供される。いくつかの実施形態では、医薬的に許容される担体又は希釈剤は、経口投与に好適である。いくつかのそのような実施形態では、本方法は、組成物を錠剤又はカプセルに製剤化する工程を更に含み得る。他の実施形態では、医薬的に許容される担体又は希釈剤は、非経口投与に好適である。いくつかのそのような実施形態では、本方法は、組成物を凍結乾燥して、凍結乾燥調製物を形成する工程を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、小児対象を治療するため好適な小児用剤形に製剤化される。

【０１９４】
ある特定の実施形態では、本発明は、構造（Ｉ）若しくは式（Ｉａ）～（１ｆ）のいずれか１つを有する化合物、又はその薬学的に受容可能な塩、異性体、水和物、溶媒和物若しくは同位体を提供する。そのような化合物は、当業者に既知である標準的な合成技術を使用して合成することができる。例えば、本発明の化合物は、以下の実施例及び反応スキームに記載の適切に修正された合成手順を使用して合成することができる。

【０１９５】
この目的のために、本明細書に記載の反応、プロセス、及び合成方法は、次の実験セクションに記載される特定の条件に限定されるものではなく、むしろこの分野の適切な技能を有する者へのガイドとして意図されている。例えば、反応は、必要な変換を実施するため、任意の好適な溶媒又は他の試薬内で実施され得る。一般に、好適な溶媒は、プロトン性又は非プロトン性溶媒であり、反応が実行される温度（すなわち、凍結から沸騰温度までの範囲であり得る温度）で、反応物、中間体、又は生成物と、実質的に非反応性である。所与の反応は、１つの溶媒又は２つ以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定の反応に応じて、反応後の特定の作業に好適な溶媒を用いることができる。

【０１９６】
合成が実験の部分に記載されていない全ての試薬は、市販されているか、既知の化合物であるか、又は当業者による既知の方法によって既知の化合物から形成され得る。本発明の方法に従って製造された化合物及び中間体は、精製を必要とし得る。有機化合物の精製は当業者によく知られており、同じ化合物を精製するいくつかの方法があり得る。場合によっては、精製が不要なこともある。場合によっては、化合物は結晶化によって精製され得る。場合によっては、適切な溶媒を使用して不純物をかき混ぜることができる。場合によっては、化合物は、例えば、ヘプタン、エーテル、酢酸エチル、アセトニトリル、エタノールなどの溶媒の勾配などの専用又はプレパックシリカゲルカートリッジ及び溶離液を使用するクロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することができる。場合によっては、化合物は、記載されている方法を使用する分取ＨＰＬＣによって精製され得る。

【０１９７】
本明細書に記載の精製方法は、塩の形態で十分に塩基性又は酸性の官能基を有する本発明の化合物、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の場合、トリフルオロ酢酸塩又はギ酸塩を提供し得るか、又は、十分に酸性である本発明の化合物の場合、アンモニウム塩を提供し得る。このタイプの塩は、当業者に既知である様々な方法によって、それぞれその遊離塩基又は遊離酸の形態に変換することができるか、又はその後の生物学的アッセイにおいて塩として使用することができるかのいずれかである。単離され、本明細書に記載される本発明の化合物の特定の形態は、特定の生物学的活性を定量化するために該化合物を生物学的アッセイに適用できる唯一の形態であるとは限らないことを理解されたい。

【０１９８】
化学名は、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，ＩｎｃのＣｈｅｍＤｒａｗ命名ソフトウェア（バージョン１７．０．０．２０６）を使用して作成された。場合によっては、命名ソフトウェアによって作成された名前の代わりに、一般に受け入れられている市販の試薬の名前が使用された。

【実施例】
【０１９９】
一般的な方法
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）スペクトルは、重水素化クロロホルム（ＣＤＣｌ$_{3}$）、重水素化メタノール（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）、又はジメチルスルホキシド－Ｄ６（ＤＭＳＯ）の溶液中で得た。ＨＰＬＣ保持時間、純度、及び質量スペクトル（ＬＣＭＳ）は、以下の方法のうちの１つを使用して取得した。
【０２００】
方法１：０．１％のギ酸を含むＨ$_{2}$Ｏを移動相Ａとして、及び０．１％のギ酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、３０℃でのＡｇｉｌｅｎｔ　Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０　ＥＣ－１８、２．７μｍ、４．６×１００ｍｍのカラムを備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　ＩＩ　Ｓｙｓｔｅｍ。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、１２分にわたる５～９５％の移動相Ｂ、次いで、９５％で１．８分間保持、次いで、１０％の移動相Ｂに戻って０．２分間であった。流速は、１ｍＬ／分であった。
【０２０１】
方法２：０．０３７５％のトリフルオロ酢酸を含むＨ$_{2}$Ｏを移動相Ａとして、及び０．０１８７５％のトリフルオロ酢酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８　２．１×３０ｍｍのカラム（５ｕｍの粒子）を備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＬＣＭＳ－２０２０　Ｓｙｓｔｅｍ。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、０．００分で５％のＢ、０．００～０．８０分で５～９０％のＢ、０．８０～０．１２分で９０～９５％のＢ、次いで０．０１分で９５～５％のＢであり、５％のＢで０．３４分間保持し、流速は、１．５ｍＬ／分であった。
【０２０２】
方法３：０．０３７％のトリフルオロ酢酸を含むＨ$_{2}$Ｏを移動相Ａとして、及び０．０１８％のトリフルオロ酢酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、Ｋｉｎｅｔｅｘ　Ｃ１８　５０＊２．１ｍｍのカラム（５ｕｍの粒子）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　Ｓｙｓｔｅｍ。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、０．００分で５％のＢ、０．００～０．８０分で５～９０％のＢ、０．８０～０．１２分で９０～９５％のＢ、次いで０．０１分で９５～５％のＢであり、５％のＢで０．３４分間保持し、流速は、１．５ｍＬ／分であった。
【０２０３】
方法４：０．０３７５％のトリフルオロ酢酸を含むＨ$_{2}$Ｏを移動相Ａとして、及び０．０１８７５％のトリフルオロ酢酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８　２．１×３０ｍｍのカラム（５ｕｍの粒子）を備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＬＣＭＳ－２０２０　Ｓｙｓｔｅｍ。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、０．００分で５％のＢ、０．００～０．８０分で５～９０％のＢ、０．８０～０．１２分で９０～９５％のＢ、次いで０．０１分で９５～５％のＢであり、５％のＢで０．３４分間保持し、流速は、１．５ｍＬ／分であった。
【０２０４】
方法５：１０ｍＭのＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$を含むＨ$_{2}$Ｏを移動相Ａとして、及びＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　２．１＊５０ｍｍのカラム（５ｕｍの粒子）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　Ｓｙｓｔｅｍ。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、０．３０分で５～９５％のＢ、及び０．３０～０．８０分で３０～９５％Ｂ、０．４分間９５％のＢで保持、次いで０．０１分で９５～５％のＢであり、流速は、１．５ｍＬ／分であった。
【０２０５】
方法６：０．０３７５％のトリフルオロ酢酸を含むＨ２Ｏを移動相Ａとして、及び０．０１８７５％のトリフルオロ酢酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８　２．１×３０ｍｍのカラム（５ｕｍの粒子）を備えたＳＨＩＭＡ

ＤＺＵ　ＬＣＭＳ－２０２０システム。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、０．００分で５％のＢ、０．００～０．８０分で５～９０％のＢ、０．８０～０．１２分で９０～９５％のＢ、次いで０．０１分で９５～５％のＢであり、５％のＢで０．３４分間保持し、流速は、１．５ｍＬ／分であった。

【０２０６】

方法７：０．０３７５％のトリフルオロ酢酸を含むH_2Oを移動相Ａとして、及び０．０１８７５％のトリフルオロ酢酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、Ｃｈｒｏｍｏｌｉｔｈ@Ｆｌａｓｈ　ＲＰ－１８Ｅ　２５－２ＭＭのカラムを備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＬＣＭＳ－２０２０システム。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、０．００分で５％のＢ、０．００～０．８０分で５～９０％のＢ、０．８０～０．１２分で９０～９５％のＢ、次いで０．０１分で９５～５％のＢであり、５％のＢで０．３４分間保持し、流速は、１．５ｍＬ／分であった。

【０２０７】

方法８：０．０３７５％のトリフルオロ酢酸を含むH_2Oを移動相Ａとして、及び０．０１８７５％のトリフルオロ酢酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８　２．１×３０ｍｍのカラム（５ｕｍの粒子）を備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＬＣＭＳ－２０２０　Ｓｙｓｔｅｍ。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、０．００分で５％のＢ、０．００～０．８０分で５～９０％のＢ、０．８０～０．１２分で９０～９５％のＢ、次いで０．０１分で９５～５％のＢであり、５％のＢで０．３４分間保持し、流速は、１．５ｍＬ／分であった。

【０２０８】

方法９：０．１％のギ酸を含むH_2Oを移動相Ａとして、及び０．１％のギ酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、３５℃でのＡｇｉｌｅｎｔ　Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０　ＥＣ－１８、２．７μｍ、４．６１×１００ｍｍのカラムを備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２９０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　ＩＩ　Ｓｙｓｔｅｍ。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、８．０分にわたる５～９５％の移動相Ｂ、次いで、９５％で１．８分間保持、次いで、２０％の移動相Ｂに戻って０．２分間であった。流速は、０．７ｍＬ／分であった。

【０２０９】

方法１０：０．１％のギ酸を含むH_2Oを移動相Ａとして、及び０．１％のギ酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、３０℃でのＡｇｉｌｅｎｔ　Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０　ＥＣ－１８、２．７μｍ、４．６×１００ｍｍのカラムを備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　ＩＩ　Ｓｙｓｔｅｍ。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、５分にわたる５～９５％の移動相Ｂ、次いで、９５％で１．８分間保持、次いで、２０％の移動相Ｂに戻って０．２分間であった。流速は、１ｍＬ／分であった。

【０２１０】

方法１１：０．１％のギ酸を含むH_2Oを移動相Ａとして、及び０．１％のギ酸を含むＭｅＣＮを移動相Ｂとして使用する、３５℃でのＡｇｉｌｅｎｔ　Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０　ＥＣ－１８、１．９μｍ、２．１×５０ｍｍのカラムを備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２９０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　ＩＩ　Ｓｙｓｔｅｍ。ポジティブモードのＥＳＩ検出器を使用した。勾配は、０．８分にわたる２０～９５％の移動相Ｂ、次いで、９５％で０．７分間保持、次いで、２０％の移動相Ｂに戻って０．７分間であった。流速は、０．７ｍＬ／分であった。

【０２１１】

手順で使用したピリジン、ジクロロメタン（dichloromethane、ＤＣＭ）、テトラヒドロフラン（tetrahydrofuran、ＴＨＦ）、及びトルエンは、窒素（N_2）下に保持されたＡｌｄｒｉｃｈ　Ｓｕｒｅ－Ｓｅａｌボトルからのものであった。他の溶媒は、そのまま使用した。全ての反応は磁気的に撹拌され、温度は外部反応温度である。クロマトグラフィーは通常、Ｒｅｄｉｓｅｐ（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　Ｉｓｃｏ）Ｒｆ　Ｇｏｌｄ順相

シリカゲル（SiO_2）カラムを備えたＣｏｍｂｉｆｌａｓｈ　Ｒｆフラッシュ精製システム（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　Ｉｓｃｏ）を使用するか、同様のシステムを使用して行った。

【０２１２】

分取ＨＰＬＣ精製は、典型的には、以下のシステムのうちの１つを用いて行った：１）Ｗａｔｅｒｓ　２４８９　ｕｖ／ｖｉｓ検出器、Ａｑｕｉｔｙ　ＱＤＡ検出器、Ｗａｔｅｒｓ　ｘＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　５μｍのＯＢＤ、３０×１５０ｍｍのカラムを備えたＷａｔｅｒｓ　Ｓｙｓｔｅｍ、流速３０ｍＬ／分でのH_2O／ＭｅＣＮ（０．１％のギ酸）の様々な勾配で溶離、２）Ｗａｔｅｒｓ　ｘＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　５μｍのＯＢＤ、３０×１５０ｍｍのカラムを備えたＴｅｌｅｄｙｎｅ　Ｉｓｃｏ　ＡＣＣＱＰｒｅｐ（登録商標）ＨＰ１５０　ＵＶシステム、流速４２．５ｍＬ／分でのH_2O／ＭｅＣＮの様々な勾配で溶離、又は３）カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×３０ｍｍ～４μｍ；移動相：［H_2O（０．２２５％のギ酸）－ＭｅＣＮ］；Ｂ％：５５％～８５％、１２分）、典型的にはＧｅｎｅｖａｃ　ＥＺ－２を使用して濃縮した。

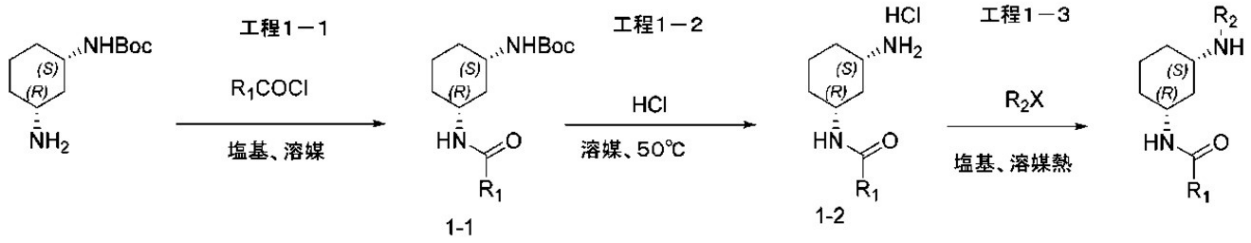
【０２１３】

以下の追加の略語が使用される：酢酸エチル（ethyl acetate、ＥＡ）、トリエチルアミン（triethylamine、ＴＥＡ）、水（Ｈ２Ｏ、ナトリウムクロリド（ＮａＣｌ）、塩酸（ＨＣｌ）、メタノール（ＭｅＯＨ）、ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide、ＤＭＳＯ）、シリカゲル（SiO_2）、水素化ジイソブチルアルミニウム（ＤＩＢＡＬ）、トリフルオロ酢酸（trifluoroacetic acid、ＴＦＡ）、４－ジメチルアミノピリジン（dimethylaminopyridine、ＤＭＡＰ）、ジフェニルホスホリルアジド（diphenylphosphoryl azide、ＤＰＰＡ）、過酸化ベンゾイル（benzoyl peroxide、ＢＰＯ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ｄｐｐｆ）、ビス（（ピナコラート）ジボロン（B_2pin_2）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタンビス（二酸化硫黄）付加物（ＤＡＢＳＯ）、ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム（hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uronium、ＨＡＴＵ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（hydroxybenzotriazole、ＨＯＢｔ）、Ｎ－メチルモルホリン（N-methyl morpholine、ＮＭＭ）、Ｎ－ブロモスクシンイミド（N-Bromosuccinimide、ＮＢＳ）、ジイソプロピルエチルアミン（ｄｉｉｓｏｐｒｏｐｙｌｅｔｈｙｌ　ａｍｉｎｅ、ＤＩＰＥＡ又はＤＩＥＡ）、ジエチルアゾジカルボキシレート（diethyl azodicarboxylate、ＤＥＡＤ）、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（diisopropyl azodicarboxylate、ＤＩＡＤ）、２－［２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェニル］－Ｎ－メチルインドール（ＣＭ－Ｐｈｏｓ）、トリフルオロメタンスルホン酸（ＴｆＯＨ）、ｌ－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）、イソプロパノール（ＩＰＡ）、ジメチルホルムアミド（dimethylformamide、ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド（dimethyl acetamide、ＤＭＡ）、ジクロロメタン（dichloromethane、ＤＣＭ）、１，２－ジクロロエタン（dichloroethane、ＤＣＥ）、アセトニトリル（ＭｅＣＮ又はＡＣＮ）、１，１’－チオカルボニルジイミダゾール（thiocarbonyldiimidazole、ＴＣＤＩ）、石油エーテル（petroleum ether、ＰＥ）、未定（not determined、ＮＤ）、保持時間（retention time、ＲＴ）、分子量（molecular weight、mw）、室温（room temperature、ｒｔ）、時間（hour、ｈ）、及び該当なし（not applicable、Ｎ／Ａ）。

【０２１４】

【化１８】

スキーム１



【０２１５】

試薬：工程１－１．Ｒ１ＣＯＣｌ、塩基（ＤＩＰＥＡ）、溶媒（ＤＣＭ）、工程１－２．ＨＣｌ、溶媒（１，４－ジオキサン）、工程１－３．Ｒ２Ｘ、塩基（ＤＩＰＥＡ）、溶媒（ＤＭＳＯ、ＮＭＰ）、加熱

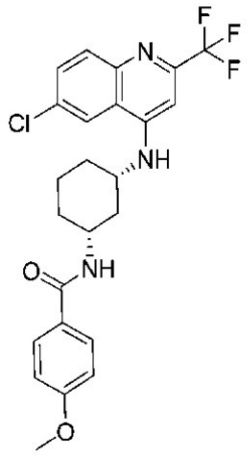
【０２１６】

実施例１

【０２１７】

【化１９】

実施例１の合成



【０２１８】

工程１－１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（４－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）カルバメートの合成

【０２１９】

【化２０】

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－１－（Ｂｏｃ－アミノ）シクロヘキサン（１．１４２ｇ、１．０当量、５．３２９ｍｍｏｌ）の撹拌氷冷溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．３７７ｇ、１．９ｍＬ、２．０当量、１０．６６ｍｍｏｌ）を添加し、続いて４－メトキシベンゾイルクロリド（９５４．５ｍｇ、７５８μＬ、１．０５当量、５．５

９５ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。得られた混合物を室温で撹拌した。１８時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭで洗浄し、高真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（４－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）カルバメート（１．６５９ｇ、４．７６１ｍｍｏｌ、収率８９．３５％）を得た。

【０２２０】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：３４８．４４、実測値３４９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝４．２３９分（方法１０）。

【０２２１】

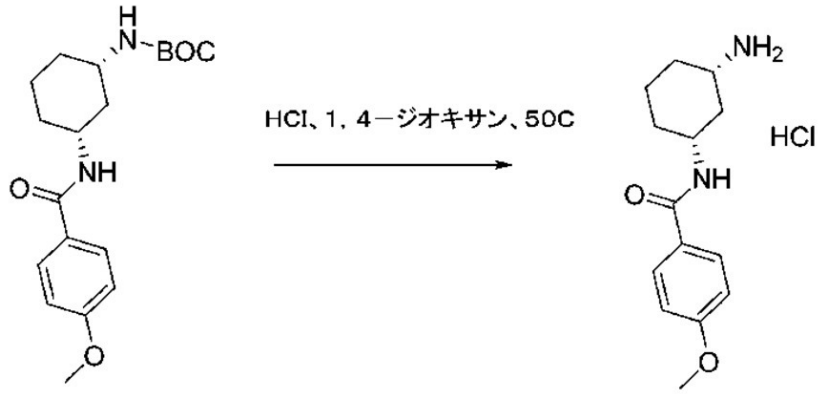
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．０９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．１１－１．０１（ｍ，１Ｈ）．

【０２２２】

工程１－２．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）－４－メトキシベンズアミドの合成

【０２２３】

【化２１】



ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（４－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）－カルバメート（１．６５４ｇ、１当量、４．７４７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、１，４－ジオキサン中の１．２５Ｍの塩化水素（１．７３１ｇ、３７．９７ｍＬ、１．２５モル、１０当量、４７．４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で１７時間撹拌した。反応混合物を直接濃縮して、白色固体を得、これを高真空下で更に乾燥させて、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）－４－メトキシベンズアミド塩酸塩（１．３３１ｇ、４．６７４ｍｍｏｌ、９８．４６％）を得た。それを更に精製することなく次の工程で使用した。

【０２２４】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：２４８．４４、実測値２４９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝１．６６５分（方法１０）。

【０２２５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．２６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，３Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４４－１．２１（ｍ，４Ｈ）．

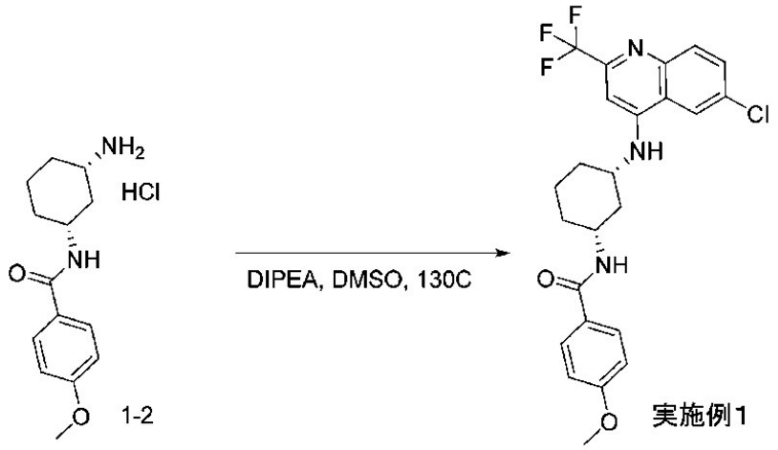
【０２２６】

工程１－３．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル

）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－４－メトキシベンズアミド（実施例１）の合成

【０２２７】

【化２２】



ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン（５６ｍｇ、１．０当量、０．２１ｍｍｏｌ）及びＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）－４－メトキシベンズアミド塩酸塩（６０ｍｇ、１．０当量、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液を含有する圧力バイアルに、ＤＩＰＥＡ（０．１１ｇ、０．１５ｍＬ、４．０当量、０．８４ｍｍｏｌ）を装填した。バイアルを閉じ、得られた溶液を１３０℃で撹拌した。２０時間撹拌した後、反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（ＩＳＣＯ　ＡＣＣＱＰｒｅｐ　１５０）によって精製して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－４－メトキシベンズアミド（２０ｍｇ、４２μｍｏｌ、収率２０％）を得た。

【０２２８】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４７７．９１、実測値４７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝７．４７７分（方法９）。

【０２２９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．６１（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．８９（ｍ，３Ｈ），４．０７－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．２９（ｍ，２Ｈ）．

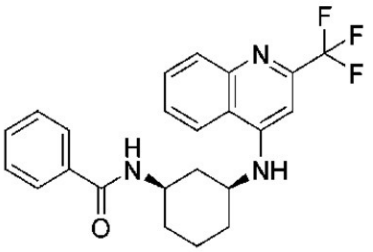
【０２３０】

実施例２

【０２３１】

【化２３】

実施例２の合成



【０２３２】

工程１－１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ベンズアミドシクロヘキシル）カルバメートの合成

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－１－（Ｂｏｃ－アミノ）シクロヘキサン（１．２３８ｇ、１当量、５．７７７ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．４９３ｇ、２．０ｍＬ、２当量、１１．５５ｍｍｏｌ）を添加し、続いてベンゾイルクロリド（８５２．６ｍｇ、７０４．１μＬ、１．０５当量、６．０６６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭで洗浄し、高真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ベンズアミド）シクロヘキシル）カルバメート（１．５７５ｇ、４．９４６ｍｍｏｌ、収率８５．６３％）を得た。

【０２３３】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：３１８．３０、実測値３１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝４．２３７分（方法１０）。

【０２３４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．２６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５３－７．４２（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７９－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．１１－１．０２（ｍ，１Ｈ）．

【０２３５】

工程１－２．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）ベンズアミド塩酸塩の合成

１，４－ジオキサン（３５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ベンズアミドシクロヘキシル）－カルバメート（１．５７０ｇ、１当量、４．９３１ｍｍｏｌ）の撹拌白色懸濁液に、１，４－ジオキサン中の４Ｍの塩化水素（１０当量、４９．３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で１９時間撹拌した。反応混合物を直接濃縮し、高真空下で乾燥させて、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）ベンズアミド塩酸塩（１．２０１ｇ、４．７１４ｍｍｏｌ、収率９５．６１％）を得た。

【０２３６】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：２１８．３０、実測値２１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．２６１分（方法１１）。

【０２３７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．４２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｓ，３Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５５－７．４１（ｍ，３Ｈ），３．９３－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．２０（ｍ，４Ｈ）．

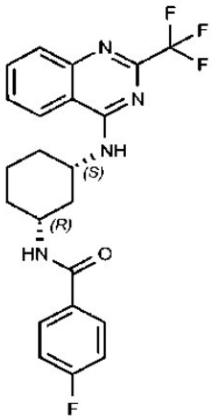
【０２３８】
工程１－３．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（実施例２）の合成
ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン（５５ｍｇ、１当量、０．２４ｍｍｏｌ）及びＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）ベンズアミド塩酸塩（６０ｍｇ、１当量、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１２ｇ、０．１６ｍＬ、４当量、０．９４ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルに蓋をし、得られた溶液を１３０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、シリンジフィルターに通し、濾液を分取ＨＰＬＣ（ＩＳＣＯ　ＡＣＣＱＰｒｅｐ　１５０）によって精製して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（１３．４ｍｇ、３２．４μｍｏｌ、収率１４％）を得た。

【０２３９】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４１３．４４、実測値４１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝５．６８７分（方法９）。

【０２４０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．４２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８０（ｍ，３Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．３７（ｍ，５Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．５６（ｑ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．２９（ｍ，２Ｈ）．

【０２４１】
実施例３

【０２４２】
【化２４】
実施例３の合成



【０２４３】
工程１－１．ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ，３Ｒ）－３－［（４－フルオロベンゾイル）アミノ］シクロヘキシル］カルバメートの合成
ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキシル］カルバメート（０．８ｇ、３．７３ｍｍｏｌ、１当量）及びＴＥＡ（５６６．６２ｍｇ、５．６０ｍｍｏｌ、７７９．３９ｕＬ、１．５当量）の溶液に、４－フルオロベンゾイルクロリド（５９１．９０ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ、４４８．４１ｕＬ、１当量）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ２Ｏ（５０ｍＬ）及びＥＡ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を濾過し、ケーキを減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。濾過液をＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ水

溶液（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ，３Ｒ）－３－［（４－フルオロベンゾイル）アミノ］シクロヘキシル］カルバメート（１．２６ｇ、粗製物）を得た。

【０２４４】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：３３６．４０、実測値２３７．２［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$、ＲＴ＝０．９分（方法２）。

【０２４５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．２８（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．０２（ｍ，４Ｈ）．

【０２４６】

工程１－２．Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル］－４－フルオロ－ベンズアミドの合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ，３Ｒ）－３－［（４－フルオロベンゾイル）アミノ］シクロヘキシル］カルバメート（１．１６ｇ、３．４５ｍｍｏｌ、１当量）をＨＣｌ／ＭｅＯＨ（４Ｍ、１５ｍＬ、１７．４０当量）に２５℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、次いで、樹脂（塩基）を添加し、濾過して、不溶性粒子を除去した。濾過液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。化合物Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル］－４－フルオロ－ベンズアミド（０．８１ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、収率９９．４１％）を得た。

【０２４７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．５２－８．４６（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．２６（ｍ，４Ｈ）．

【０２４８】

工程１－３．４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［２－（トリフルオロメチル）キナゾリン－４－イル］アミノ］シクロヘキシル］ベンズアミド（実施例３）の合成

ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キナゾリン（８０ｍｇ、３４３．９５ｕｍｏｌ、１当量）、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル］－４－フルオロベンズアミド（１６２．５４ｍｇ、６８７．９１ｕｍｏｌ、２当量）、及びＤＩＥＡ（２２２．２７ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、２９９．５５ｕＬ、５当量）の混合物を１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ ３－１００ Ｃ１８ Ｕｌｔｒａ １５０＊５０ｍｍ＊３ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％のＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～７０％、１０分）によって精製し、凍結乾燥した。化合物４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［２－（トリフルオロメチル）－キナゾリン－４－イル］アミノ］シクロヘキシル］ベンズアミド（５９．５ｍｇ、１３７．６０ｕｍｏｌ、収率４０．０１％）を得た。

【０２４９】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４３２．４、実測値４３３．２［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$、ＲＴ＝０．９４１分（方法２）。

【０２５０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５－８．３８（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８１（ｍ，４Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．２９（ｍ，１

Ｈ），４．００－３．８９（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．３０（ｍ，４Ｈ）．

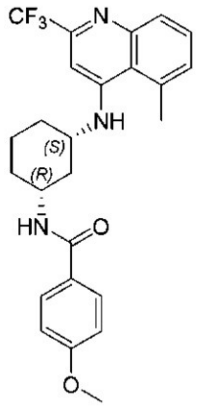
【０２５１】

実施例４

【０２５２】

【化２５】

実施例４の合成



【０２５３】

工程１－３．４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［５－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］ベンズアミドの合成

ＮＭＰ（１ｍＬ）中の４－クロロ－５－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン（１２０ｍｇ、４８８．５４ｕｍｏｌ、１当量）、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル］－４－メトキシ－ベンズアミド（１７０ｍｇ、６８４．６０ｕｍｏｌ、１．４当量）、及びＤＩＥＡ（１８９．４２ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、２５５．２８ｕＬ、３当量）の混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。濾液を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％のＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）によって精製し、凍結乾燥させて、化合物４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［５－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］ベンズアミド（８．７ｍｇ、１９ｕｍｏｌ、収率４％）を得た。

【０２５４】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４５７．５、実測値４５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．８４６分（方法８）。

【０２５５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．４４－８．３８（ｍ，１Ｈ），８．１８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．９０－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７５（ｍ，４Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．３２－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６１－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，２Ｈ）．

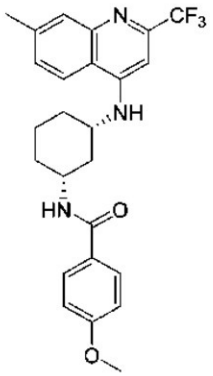
【０２５６】

実施例５

【０２５７】

【化２６】

実施例５の合成



【０２５８】

４－クロロ－７－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリンの合成

ＡＣＮ（１ｍＬ）中の７－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－オール（１５０ｍｇ、６６０．２６ｕｍｏｌ、１当量）及びＰＯＣｌ３（２．０２ｇ、１３．２１ｍｍｏｌ、１．２３ｍＬ、２０当量）の混合物を９０℃で２時間撹拌した。混合物を２０℃に冷却し、水（２０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出し、有機層を収集し、減圧下で濃縮した。粗製物（１５０ｍｇ）を精製することなく次の工程に直接使用した。

【０２５９】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：２４５．６、実測値２４６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝１．０１８分（方法２）。

【０２６０】

工程１－２．４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［７－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］ベンズアミドの合成

ＮＭＰ（０．５ｍＬ）中の４－クロロ－７－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン（１５０ｍｇ、６１０．６８ｕｍｏｌ、１当量）、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル］－４－メトキシ－ベンズアミド（２２７ｍｇ、９１４．１４ｕｍｏｌ、１．５当量）、及びＤＩＥＡ（２３６．７７ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、３１９．１０ｕＬ、３当量）の混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。濾液を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％のＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）によって精製し、凍結乾燥させて、４－メトキシ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［７－メチル－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］ベンズアミド（２３．５１ｍｇ、５０．７１ｕｍｏｌ）を得た。

【０２６１】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４５７．４９、実測値４５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．８１８分（方法２）。

【０２６２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２１－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），４．０７－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，４Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．２７（ｍ，２Ｈ）．

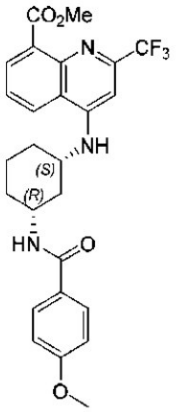
【０２６３】

実施例６

【０２６４】

【化２７】

実施例６の合成



【０２６５】

工程１－１：Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［８－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－４－メトキシ－ベンズアミドの合成

ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の８－ブロモ－４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン（６０ｍｇ、１９３．２４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｎ［（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル］－４－メトキシ－ベンズアミド（５２．７８ｍｇ、２１２．５６ｕｍｏｌ、１．１当量）及びＤＩＥＡ（４９．９５ｍｇ、３８６．４８ｕｍｏｌ、６７．３２ｕＬ、２当量）を添加した。反応混合物を１２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物は、添加された水（２０ｍＬ）であり、ＥＡ（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４によって乾燥させた。溶液を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ２、ＰＥ：ＥＡ＝２：１）によって精製して、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［８－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－４－メトキシ－ベンズアミド（６０ｍｇ、１１４．８６ｕｍｏｌ、収率５９％）を得た。

【０２６６】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５２２．６、実測値５２２．１／５２４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．９７７分（方法２）。

【０２６７】

工程１－２：４－［［（１Ｓ，３Ｒ）－３－［（４－メトキシベンゾイル）アミノ］シクロヘキシル］アミノ］－２－（トリフルオロメチル）キノリン－８－カルボキシレートの合成

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＮ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［８－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－４－メトキシ－ベンズアミド（６０ｍｇ、１１４．８６ｕｍｏｌ、１当量）、Ｅｔ３Ｎ（３４．８７ｍｇ、３４４．５９ｕｍｏｌ、４７．９６ｕＬ、３当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＣＨ２Ｃｌ２（９．３８ｍｇ、１１．４９ｕｍｏｌ、０．１当量）を２５℃で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、ＣＯで数回パージした。次いで、７０℃に加温し、ＣＯ（５０ｐｓｉ）雰囲気で１６時間撹拌した。反応混合物にＥｔ３Ｎ（３４．８７ｍｇ、３４４．５９ｕｍｏｌ、４７．９６ｕＬ、３当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２８．１４ｍｇ、３４．４６ｕｍｏｌ、０．３当量）を２５℃で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、ＣＯで数回パージした。次いで、７０℃に加温し、ＣＯ（５０ｐｓｉ）雰囲気で１６時間撹拌した。反応混合物にチオ尿素（樹脂）（１ｇ）を添加し、２０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物を濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨ（１０ｍＬ×３）で洗浄した。濾液を濃縮して、残留物を得、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕ

ｎａ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％のＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）によって精製した。精製した溶液を凍結乾燥して、メチル４－［［（１Ｓ，３Ｒ）－３－［（４－メトキシベンゾイル）アミノ］シクロヘキシル］アミノ］－２－（トリフルオロメチル）キノリン－８－カルボキシレート（７．４ｍｇ、１４．８ｕｍｏｌ、収率１３％）を得た。

【０２６８】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５０１．５、実測値５０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．９８０分（方法２）。

【０２６９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝８．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８０（ｍ，３Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９４（ｍ，３Ｈ），４．０９－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，４Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９２－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．２６（ｍ，２Ｈ）．

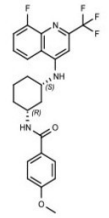
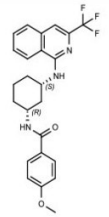
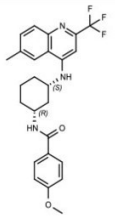
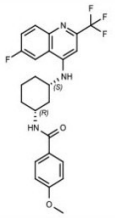
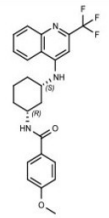
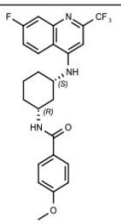
【０２７０】

表１に列挙されている化合物は、スキーム１の手順を使用して作製した。

【０２７１】

【表２－１】

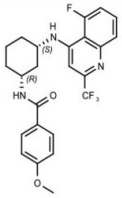
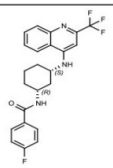
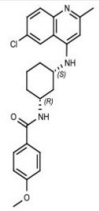
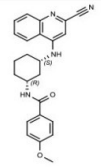
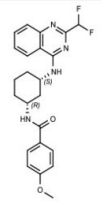
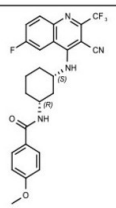
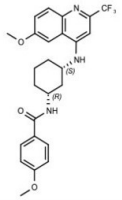
表１

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	1－1	9．083	461．461	462．2	[M＋H]$^+$	方法1
	1－2	10．403	443．47	444．2	[M＋H]$^+$	方法1
	1－3	7．746	457．497	458．3	[M＋H]$^+$	方法1
	1－4	8．975	461．461	462．2	[M＋H]$^+$	方法1
	1－5	7．213	443．47	444．2	[M＋H]$^+$	方法1
	1－6	0．889	461．461	462．2	[M＋H]$^+$	方法4

【０２７２】

【表２－２】

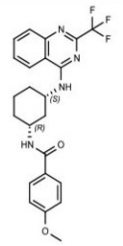
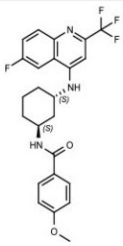
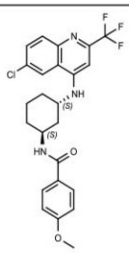
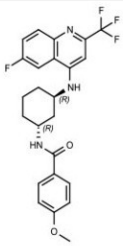
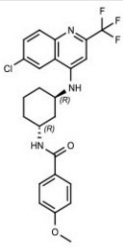
（表１の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	1－7	0．936	461．461	462．2	[M＋H]＋	方法4
	1－8	1．031	431．435	432．2	[M＋H]＋	方法2
	1－9	5．884	423．94	424．2	[M＋H]＋	方法1
	1－10	6．871	400．48	401．3	[M＋H]＋	方法1
	1－11	7．143	426．47	427．2	[M＋H]＋	方法1
	1－12	9．471	486．47	487．2	[M＋H]＋	方法1
	1－13	7．878	473．5	474．2	[M＋H]＋	方法1

【０２７３】

【表２－３】

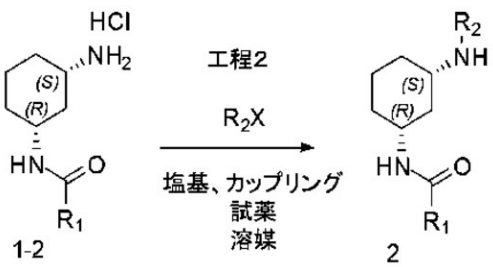
（表１の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	1－14	12．167	444．46	445．2	[M＋H]$^+$	方法1
	1－15	9．339	461．46	462．2	[M＋H]$^+$	方法1
	1－16	10．064	477．91	478．2	[M＋H]$^+$	方法1
	1－17	9．356	461．46	462．2	[M＋H]$^+$	方法1
	1－18	10．077	477．91	478．2	[M＋H]$^+$	方法1

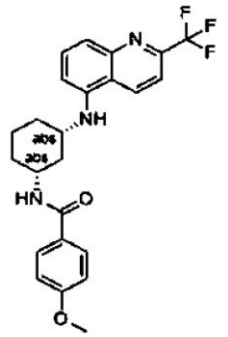
【０２７４】

【化２８】

スキーム２

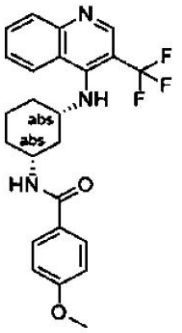


【０２７５】
試薬：塩基（ｔ－Ｂｕ－ＯＮａ、ＴＥＡ、Cs_2CO_3．．．）、カップリング剤（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、１－ＢｕＸＰｈｏｓＰｄ、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2）、溶媒（１，４－ジオキサン）
【０２７６】
実施例７
【０２７７】
【化２９】
実施例７の合成



【０２７８】
工程２：４－メトキシ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（２－（トリフルオロメチル）キノリン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミドの合成
１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）キノリン（９６．９ｍｇ、１当量、３５１μｍｏｌ）、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）－４－メトキシベンズアミド塩酸塩（１００ｍｇ、１当量、３５１μｍｏｌ）、炭酸セシウム（３４３ｍｇ、３当量、１．０５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（３．９４ｍｇ、０．０５当量、１７．６μｍｏｌ）、及びＢＩＮＡＰ（２１．９ｍｇ、０．１０当量、３５．１μｍｏｌ）の混合物を窒素で５分間脱気した。バイアルに蓋をし、得られた混合物を１００℃で撹拌した。２０時間撹拌した後、反応混合物を室温に冷却し、シリンジフィルターに通し、濾液を分取ＨＰＬＣ（ＩＳＣＯ　ＡＣＣＱＰｒｅｐ　１５０）によって直接ロード／精製した。関連画分を凍結乾燥させて、４－メトキシ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（２－（トリフルオロメチル）キノリン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（４９．１ｍｇ、１１１μｍｏｌ、収率３１．５％）を得た。
【０２７９】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４４３．４７、実測値４４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝０．９８７分（方法１１）。
【０２８０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，６．８Ｈｚ，３Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．２７（ｍ，４Ｈ）．
【０２８１】
実施例８

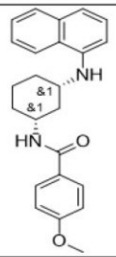
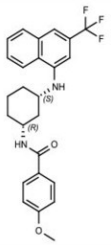
【０２８２】
【化３０】
実施例８の合成



【０２８３】
工程２：４－メトキシ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（３－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミドの合成
１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の４－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）キノリン（９６．９ｍｇ、１当量、３５１μｍｏｌ）、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）－４－メトキシベンズアミド塩酸塩（１００ｍｇ、１当量、３５１μｍｏｌ）、炭酸セシウム（３４３ｍｇ、３当量、１．０５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（３．９４ｍｇ、０．０５当量、１７．６μｍｏｌ）、及びＢＩＮＡＰ（２１．９ｍｇ、０．１０当量、３５．１μｍｏｌ）の混合物を窒素で脱気した。バイアルに蓋をし、得られた混合物を１００℃で撹拌した。２０時間撹拌した後、反応混合物を室温に冷却し、シリンジフィルターに通し、濾液を分取ＨＰＬＣ（ＩＳＣＯ　ＡＣＣＱＰｒｅｐ　１５０）によって直接ロード／精製した。関連画分を直接凍結乾燥させて、４－メトキシ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（３－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（６．５ｍｇ、１５μｍｏｌ、収率４．２％）を得た。
【０２８４】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４４３．４７、実測値４４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．４８８分（方法１１）。
【０２８５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，３Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，５Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２４（ｍ，２Ｈ）．
【０２８６】
表２に列挙されている化合物は、スキーム２の手順を使用して作製した。
【０２８７】

【表３】

表２

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	2－1	0．691	374．484	375．2	[M＋H]$^+$	方法7
	2－2	1．09	442．482	443．2	[M＋H]$^+$	方法5

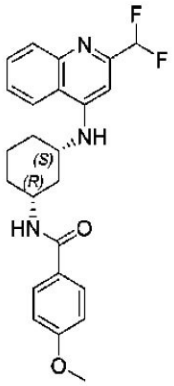
【０２８８】

実施例９

【０２８９】

【化３１】

実施例９の合成



【０２９０】

２－（ジフルオロメチル）キノリン－４－オールの合成

ＰＰＡ（２６．８５ｍｍｏｌ、１０ｍＬ、５．００当量）に、アニリン（０．５ｇ、５．３７ｍｍｏｌ、４９０．２０ｕＬ、１当量）及びエチル４，４－ジフルオロ－３－オキソブタノエート（８９１．９２ｍｇ、５．３７ｍｍｏｌ、１当量）を１４０℃で添加し、次いで、反応混合物を１４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（４×５０ｍＬ）によって抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１：２）によって精製して、２－（ジフルオロメチル）キノリン－４－オール（０．２ｇ、１．０２ｍｍｏｌ、収率１９．０９％）を得た。

【０２９１】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：１９５．１７、実測値１９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝０．７７７分（方法２）。

【０２９２】

４－クロロ－２－（ジフルオロメチル）キノリンの合成

２－（ジフルオロメチル）キノリン－４－オール（２００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＥ（３ｍＬ）溶液に、ＰＯＣｌ３（４３０ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ、２６０．６１ｕＬ、２．７４当量）を０℃で滴加した。そして、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、褐色油状物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）によって精製して、４－クロロ－２－（ジフルオロメチル）キノリン（２００ｍｇ、９３６．２８ｕｍｏｌ、収率９１．３６％）を得た。

【０２９３】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：２１３．６１、実測値２１４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．９３０分（方法２）。

【０２９４】

工程２：Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［２－（ジフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－４－メトキシ－ベンズアミドの合成

ｔｅｒｔ－アミルアルコール（１ｍＬ）中の４－クロロ－２－（ジフルオロメチル）キノリン（３０ｍｇ、１４０．４４ｕｍｏｌ、１当量）、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル］－４－メトキシベンズアミド（３４．８７ｍｇ、１４０．４４ｕｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウム、ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（２２．３１ｍｇ、２８．０９ｕｍｏｌ、０．２当量）、及びｔ－ＢｕＯＮａ（２６．９９ｍｇ、２８０．８８ｕｍｏｌ、２当量）を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）によって抽出し、有機相を乾燥させ、真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ）；移動相：［水（１０ｍＭのＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、８分）によって精製して、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［２－（ジフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－４－メトキシ－ベンズアミド（３ｍｇ、６．６９ｕｍｏｌ、収率４．７６％）を得た。

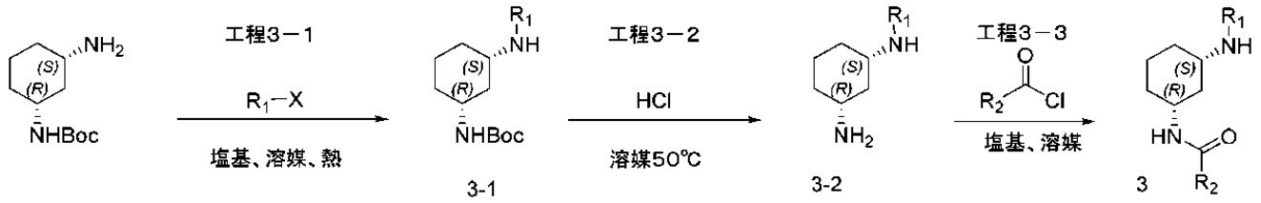
【０２９５】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４２５．４７、実測値４２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．７９７分（方法２）。

【０２９６】

【化３２】

スキーム３



【０２９７】

試薬：工程３－１．Ｒ１Ｘ、塩基（ＤＩＰＥＡ）、溶媒（ＤＭＳＯ、ＮＭＰ）、１３０℃、工程３－２．ＨＣｌ、溶媒（１，４－ジオキサン）、工程３－３．Ｒ２ＣＯＣｌ、塩基（ＤＩＰＥＡ）、溶媒（ＤＭＦ）

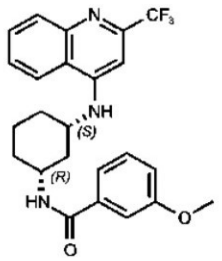
【０２９８】

実施例１０

【０２９９】

【化３３】

実施例１０の合成



【０３００】

工程３－１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメートの合成

ＤＭＳＯ（１２ｍＬ）中の４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン（１．０８ｇ、１当量、４．６５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）カルバメート（０．９９６ｇ、１当量、４．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．４０ｇ、３．２ｍＬ、４当量、１８．６ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルに蓋をし、得られた溶液を１３０℃で撹拌した。３時間撹拌した後、反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　Ｇｏｌｄ　１２０ｇ、０％～８０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（０．５８４ｇ、１．４３ｍｍｏｌ、収率３０．７％）を得た。

【０３０１】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４０９．４５、実測値４１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝４．９７６分（方法１０）。

【０３０２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．７５（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．２８（ｍ，１２Ｈ），１．１７－１．０７（ｍ，１Ｈ）．

【０３０３】

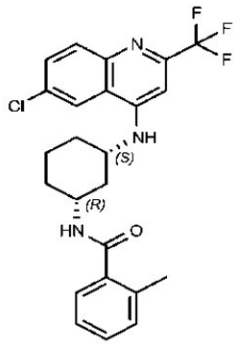
工程３－２．（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩の合成

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５８０ｍｇ、１当量、１．４２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、１，４－ジオキサン中の４Ｍの塩化水素（３．５４ｍＬ、４．００モル、１０当量、１４．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩（４９１ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１００％）を得た。

【０３０４】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：３０９．２、実測値３１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝１．２９４分（方法１０）。

【０３０５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．５９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，４Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），４．０６－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２７（ｍ，１Ｈ）。
【０３０６】
工程３－３．３－メトキシ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミドの合成
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（２０ｍｇ、１当量、６５μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２５ｍｇ、３当量、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、３－（メトキシカルボニル）安息香酸クロリド（１２ｍｇ、１．２当量、７８μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１８時間撹拌した。粗混合物をＷａｔｅｒ　ｐｒｅｐ（２０～９０％のＭｅＣＮ中０．１％ギ酸及び水中０．１％ギ酸）によって精製して、３－メトキシ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（８．４ｍｇ、１９μｍｏｌ、収率２９％）を得た。
【０３０７】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４４３．４７、実測値４４４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝７．５９２分（方法１）。
【０３０８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．４３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄｄ，Ｊ＝２５．２，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．２０（ｍ，２Ｈ）．
【０３０９】
実施例１１
【０３１０】
【化３４】
実施例１１の合成



【０３１１】
工程３－１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメートの合成

ＤＭＳＯ（６ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン（１．２４１ｇ、１当量、４．６６６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）カルバメート（１．０ｇ、１当量、４．６６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．４１ｇ、３．３０ｍＬ、４当量、１８．７ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルに蓋をし、１３０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ１５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０％～１００％の１０％のＥｔＯＡｃ及びヘキサン中ＭｅＯＨ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１．２２９ｇ、２．７６８ｍｍｏｌ、収率５９％）を得た。

【０３１２】

工程３－２．Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［７－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］プロパンアミドの合成

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１．２２９ｇ、１当量、２．７６８ｍｍｏｌ）に、１，４－ジオキサン中の４Ｍの塩化水素（１．５１ｇ、１０．４ｍＬ、４．００モル、１５当量、４１．５ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルに蓋をし、５０℃で１４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾過ケーキをジエチルエーテル（２×１０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩（１．１５ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。

【０３１３】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：３４３．１、実測値３４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．６６分（方法１１）。

【０３１４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６４（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．９７－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．３１－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．２７（ｍ，４Ｈ）．

【０３１５】

工程３－３．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－２－メチルベンズアミドの合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩（６０ｍｇ、１当量、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、４当量、０．６３ｍｍｏｌ）、続いて２－メチルベンゾイルクロリド（２６ｍｇ、２２μＬ、１．０５当量、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をシリンジフィルターに通し、濾液を分取ＨＰＬＣ（ＩＳＣＯ　ＡＣＣＱＰｒｅｐ　１５０）によって直接ロード／精製した。関連画分を直接凍結乾燥させて、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－２－メチルベンズアミド（２０ｍｇ、４３μｍｏｌ、収率２７％）を得た。

【０３１６】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４６１．９１、実測値４６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝１．０２５分（方法１１）。

【０３１７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６０（ｓ，１Ｈ），８．２４（

ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．１９（ｍ，４Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．０５－３．８６（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．６０－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２２（ｍ，２Ｈ）．

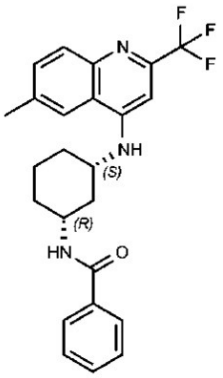
【０３１８】

実施例１２

【０３１９】

【化３５】

実施例１２の合成



【０３２０】

工程３－１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメートの合成

ＤＭＳＯ（１２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキシル）カルバメート（１．０ｇ、１当量、４．７ｍｍｏｌ）及び４－クロロ－６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン（１．１ｇ、１当量、４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．２ｇ、１．６ｍＬ、２当量、９．３ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルに蓋をし、得られた溶液を１３０℃で撹拌した。３時間撹拌した後、反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　Ｇｏｌｄ　１２０ｇ、０％～８０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン、１１ＣＶ勾配）によって精製した。関連画分を合わせ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１．３ｇ、３．１ｍｍｏｌ、収率６６％）を得た。

【０３２１】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４２３．４８、実測値４２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝５．０９２分（方法１０）。

【０３２２】

工程３－２．（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩の合成

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１．３ｇ、１当量、３．１ｍｍｏｌ）に、１，４－ジオキサン中の４Ｍの塩化水素（７．７ｍＬ、４．００モル、１０当量、３１ｍｍｏｌ）を添加した。５０℃で１８時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－メチル－２－（トリフルオロメチル

）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩（１．１ｇ、３．１ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。

【０３２３】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：３２３．８２、実測値３２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝２．２８分（方法１０）。

【０３２４】

工程３－３．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミドの合成

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩（７５ｍｇ、１当量、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ、４当量、０．８３ｍｍｏｌ）、続いてベンゾイルクロリド（３１ｍｇ、１．０５当量、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をシリンジフィルターに通し、濾液を分取ＨＰＬＣ（ＩＳＣＯ　ＡＣＣＱＰｒｅｐ　１５０）によって直接ロード／精製した。関連画分を合わせ、凍結乾燥させて、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（９．１ｍｇ、２１μｍｏｌ、収率１０％）を得た。

【０３２５】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４２７．４７、実測値４２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．８４８分（方法１１）。

【０３２６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．７１（ｍ，３Ｈ），７．６０－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．０９－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７９（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３０（ｍ，２Ｈ）．

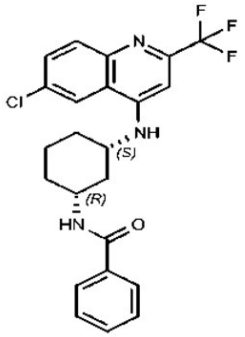
【０３２７】

実施例１３

【０３２８】

【化３６】

実施例１３の合成



【０３２９】

工程３－３．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミドの合成

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩（４５ｍｇ、１当量、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（８３μＬ、４当量、０．４７ｍｍｏｌ）、続いてベンゾイルクロリド（１７ｍｇ、１．０５当量、０．１２ｍｍｏｌ）を添加し

た。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をシリンジフィルターに通し、濾液を分取ＨＰＬＣ（ＩＳＣＯ　ＡＣＣＱＰｒｅｐ　１５０）によって直接ロード／精製した。関連画分を直接凍結乾燥させて、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、収率９％）を得た。

【０３３０】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４４７．８９、実測値４４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝１．０００分（方法１１）。

【０３３１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４２（ｍ，４Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．０９－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８４（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９２－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３０（ｍ，２Ｈ）．

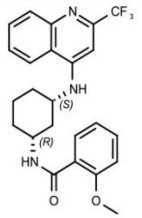
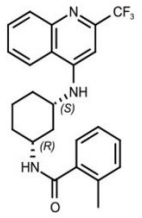
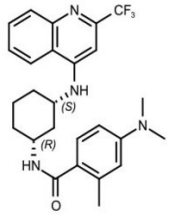
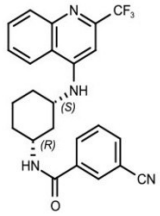
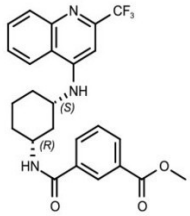
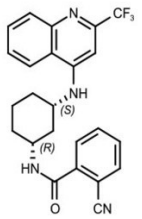
【０３３２】

表３に列挙されている化合物は、スキーム３の手順を使用して作製した。

【０３３３】

【表４－１】

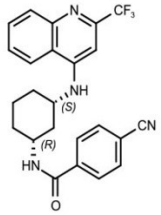
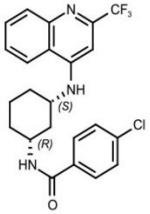
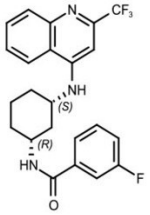
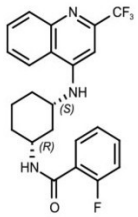
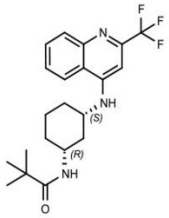
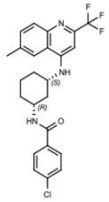
表３

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	3－1	7．906	443．47	444．2	[M＋H]＋	方法1
	3－2	7．606	427．47	428．2	[M＋H]＋	方法1
	3－3	7．317	470．54	471．2	[M＋H]＋	方法1
	3－4	7．497	438．45	439．2	[M＋H]＋	方法1
	3－5	7．717	471．48	472．2	[M＋H]＋	方法1
	3－6	6．927	438．45	439．2	[M＋H]＋	方法1

【０３３４】

【表４－２】

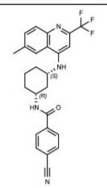
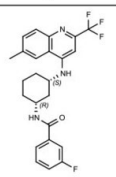
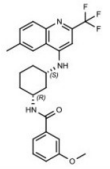
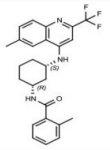
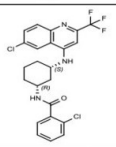
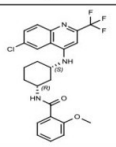
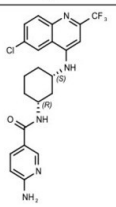
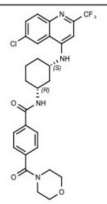
（表３の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	3－7	7．419	438．45	439．2	[M＋H]$^+$	方法1
	3－8	8．449	447．89	448．2	[M＋H]$^+$	方法1
	3－9	7．849	431．43	432．2	[M＋H]$^+$	方法1
	3－10	7．715	431．43	432．2	[M＋H]$^+$	方法1
	3－11	7．789	393．45	394．1	[M＋H]$^+$	方法6
	3－12	8．807	461．91	462．3	[M＋H]$^+$	方法1

【０３３５】

【表４－３】

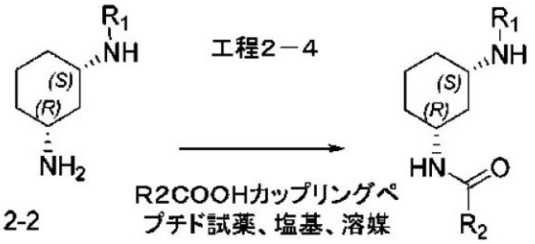
（表３の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	3－13	7．813	452．48	453．2	[M＋H]$^+$	方法1
	3－14	8．214	445．46	446．2	[M＋H]$^+$	方法1
	3－15	7．931	457．50	458．3	[M＋H]$^+$	方法1
	3－16	8．050	441．50	442．3	[M＋H]$^+$	方法1
	3－17	10．007	482．33	482．2	[M＋H]$^+$	方法1
	3－18	10．269	477．91	478．2	[M＋H]$^+$	方法1
	3－19	6．287	463．89	464．2	[M＋H]$^+$	方法1
	3－20	8．298	561	561．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０３３６】

【化３７】

スキーム４



2-2

【０３３７】

試薬：工程２－４．R_2ＣＯＯＨ、ペプチドカップリング反応（ＨＡＴＵ）、塩基（ＤＩＰＥＡ）、溶媒（ＤＭＦ）

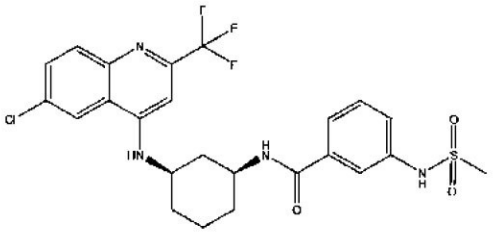
【０３３８】

実施例１４

【０３３９】

【化３８】

実施例１４の合成



【０３４０】

工程４．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－（メチルスルホンアミド）ベンズアミドの合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩（９０ｍｇ、１当量、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、３－（メチルスルホンアミド）安息香酸（５１ｍｇ、１当量、０．２４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．１０ｇ、１．１当量、０．２６ｍｍｏｌ）、及びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（９２ｍｇ、０．１２ｍＬ、３当量、０．７１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、逆相分取ＨＰＬＣ（３５→５５％のＭｅＣＮ中０．１％ギ酸及びＨ２Ｏ中０．１％ギ酸）によって精製して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－（メチルスルホンアミド）ベンズアミド（６６．４ｍｇ、１２３μｍｏｌ、収率５２％）を得た。

【０３４１】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５４０．９９、実測値５４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝０．９０６分（方法１１）。

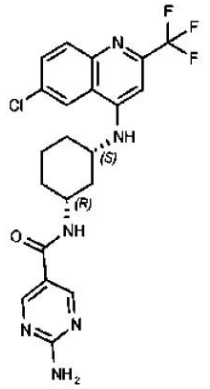
【０３４２】

実施例１５

【０３４３】

【化３９】

実施例１５の合成



【０３４４】

工程４：２－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリミジン－５－カルボキサミドの合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－アミノピリミジン－５－カルボン酸（１２ｍｇ、１当量、８７μｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（５０ｍｇ、１．５当量、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温で１０時間撹拌した。その後、混合物に、（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（３０ｍｇ、１当量、８７μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１９時間撹拌した。粗製物を分取ＨＰＬＣによって直接精製して、２－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］ピリミジン－５－カルボキサミド（３３ｍｇ、７１μｍｏｌ、収率８２％）を得た。

【０３４５】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４６４．８８、実測値４６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝７．３３２分（方法１）。

【０３４６】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　８．６７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，２Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），４．１２－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８６（ｄｄ，Ｊ＝２６．２，１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｄｑ，Ｊ＝２３．５，１２．６，１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．１８（ｍ，２Ｈ）．

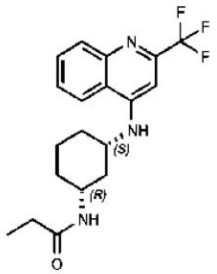
【０３４７】

実施例１６

【０３４８】

【化４０】

実施例１６の合成



【０３４９】

工程４．Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］プロパンアミドの合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中のプロピオン酸（５ｍｇ、６４ｕｍｏｌ、５ｕＬ、１当量）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（８ｍｇ、６４ｕｍｏｌ、１１．１０ｕＬ、１当量）、（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－［２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］シクロヘキサン－１，３－ジアミン（２５ｍｇ、７０ｕｍｏｌ、１．１当量、ＨＣｌ）、及びＨＡＴＵ（２４ｍｇ、６４ｕｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を３０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％のＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～５０％、１０分）によって精製して、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］プロパンアミド（３ｍｇ、７ｕｍｏｌ、収率１２％）を得た。

【０３５０】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：３６５．４、実測値３６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．７３１分（方法６）。

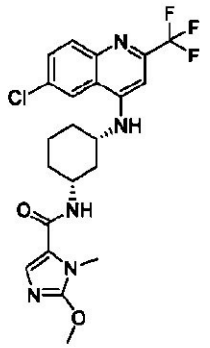
【０３５１】

実施例１７

【０３５２】

【化４１】

実施例１７の合成



【０３５３】

Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－２－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド

２－クロロ－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－３－メチル－イミダゾール－４－カルボ

キサミド（２０ｍｇ、１当量、４１．１３ｕｍｏｌ）及びＣＨ３ＯＮａ（５．４Ｍ、３当量、２２．８５ｕＬ）の溶液に、２－メチルブタン－２－オール（２ｍＬ）中で添加した。得られた溶液を７０℃で２３時間許可した。粗製物を分取ＨＰＬＣによって直接精製して、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］－シクロヘキシル］－２－メトキシ－３－メチル－イミダゾール－４－カルボキサミド（３．０ｍｇ、５．６７ｕｍｏｌ、収率１４％）を得た。

【０３５４】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４８１．９、実測値４８２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．４７２分（方法２）。

【０３５５】

１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６２－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．３７－８．２９（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，４Ｈ），３．８８－３．８０．

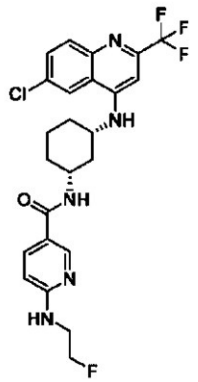
【０３５６】

実施例１８

【０３５７】

【化４２】

実施例１８の合成



【０３５８】

Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－６－（（２－フルオロエチル）アミノ）ニコチンアミドの合成

ＮＭＰ（４ｍＬ）中のＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－６－フルオロニコチンアミド（５０ｍｇ、１当量、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、２－フルオロエタン－１－アミン（６．８ｍｇ、１当量、０．１１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４２ｍｇ、５６μＬ、３当量、０．３２ｍｍｏｌ）を装填した。得られた黄色の溶液を７５℃で１８時間撹拌した。粗製物を分取ＨＰＬＣによって直接精製して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－６－（（２－フルオロエチル）アミノ）ニコチンアミド（９．０ｍｇ、１８μｍｏｌ、収率１６％）を得た。

【０３５９】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５０９．９３、実測値５１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ｔＲ＝７．０１３分（方法１）。

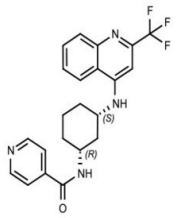
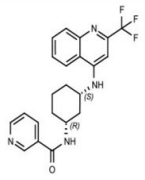
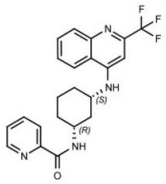
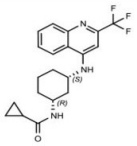
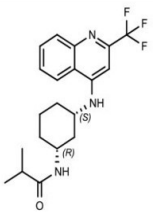
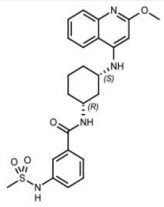
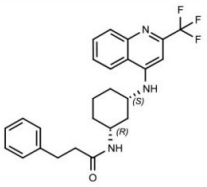
【０３６０】

表４に列挙されている化合物は、スキーム４の手順を使用して作製した。

【０３６１】

【表５－１】

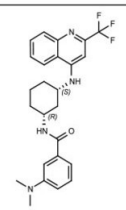
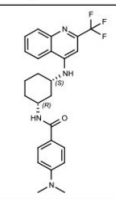
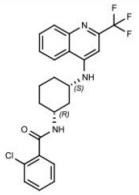
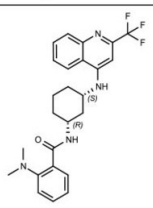
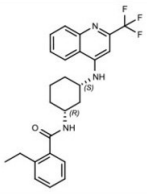
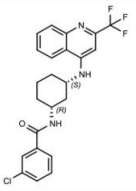
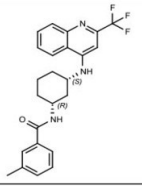
表４

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	４－１	０．７１２	４１４．４３２	４１５．１	［Ｍ＋Ｈ］＋	方法６
	４－２	０．７１５	４１４．４３２	４１５．１	［Ｍ＋Ｈ］＋	方法６
	４－３	０．７８７	４１４．４３２	４１５．１	［Ｍ＋Ｈ］＋	方法６
	４－４	０．７４９	３７７．４１１	３７８．１	［Ｍ＋Ｈ］＋	方法６
	４－５	０．７６２	３７９．４２７	３８０．１	［Ｍ＋Ｈ］＋	方法６
	４－６	４．７１８	４６８．５７	４６９．２	［Ｍ＋Ｈ］＋	方法１
	４－７	０．８２０	４４１．４９８	４４２．１	［Ｍ＋Ｈ］＋	方法６

【０３６２】

【表５－２】

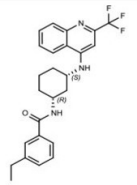
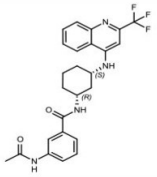
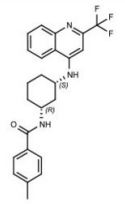
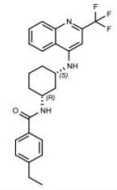
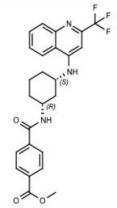
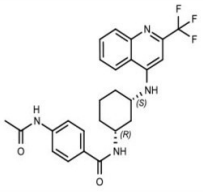
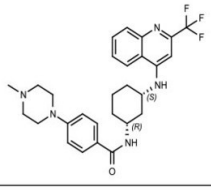
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－8	0．798	456．513	457．3	[M＋H]$^+$	方法3
	4－9	0．835	456．513	457．3	[M＋H]$^+$	方法3
	4－10	0．820	447．89	448．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－11	0．732	456．513	457．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－12	0．825	441．498	442．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－13	0．839	447．89	448．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－14	0．826	427．471	428．1	[M＋H]$^+$	方法6

【０３６３】

【表５－３】

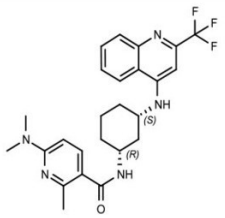
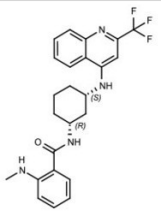
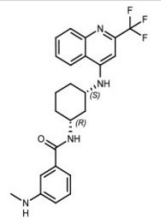
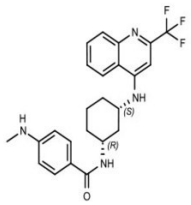
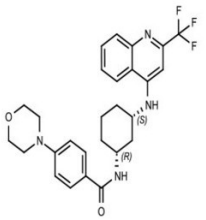
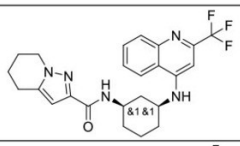
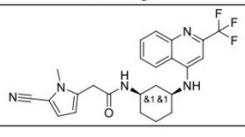
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－15	0．849	441．498	442．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－16	0．773	470．496	471．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－17	0．820	427．471	428．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－18	0．841	441．498	442．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－19	0．820	471．48	472．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－20	0．766	470．496	471．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－21	0．710	511．593	512．2	[M＋H]$^+$	方法6

【０３６４】

【表５－４】

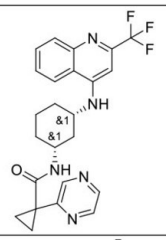
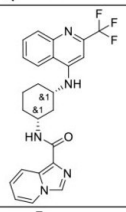
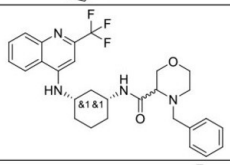
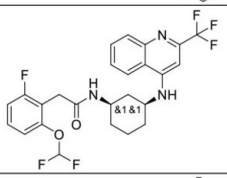
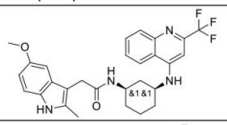
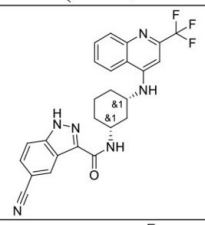
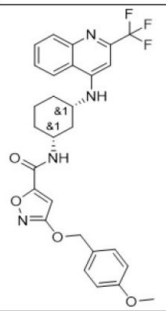
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－22	0．738	471．528	472．3	[M＋H]＋	方法4
	4－23	0．806	442．486	443．1	[M＋H]＋	方法6
	4－24	0．734	442．486	443．1	[M＋H]＋	方法6
	4－25	0．770	442．486	443．1	[M＋H]＋	方法6
	4－26	0．800	498．55	499．2	[M＋H]＋	方法6
	4－27	0．833	457．501	458	[M＋H]＋	方法2
	4－28	0．815	455．485	456	[M＋H]＋	方法2

【０３６５】

【表５－５】

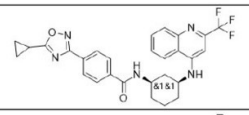
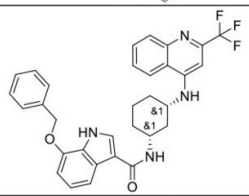
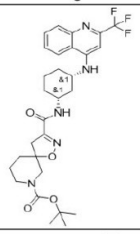
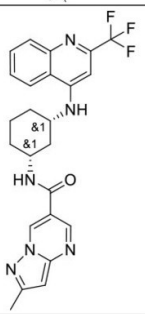
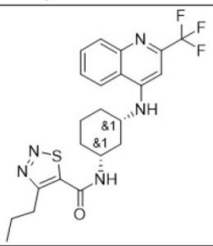
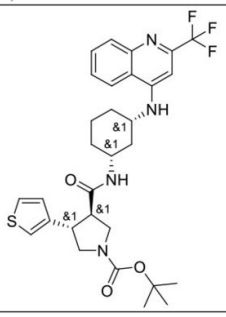
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－29	0．804	455．485	455．9	[M＋H]$^+$	方法2
	4－30	0．826	453．469	453．9	[M＋H]$^+$	方法2
	4－31	0．783	512．577	513	[M＋H]$^+$	方法2
	4－32	0．865	511．468	512．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－33	0．743	510．561	511．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－34	0．751	478．479	479．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－35	0．897	540．543	541．2	[M＋H]$^+$	方法2

【０３６６】

【表５－６】

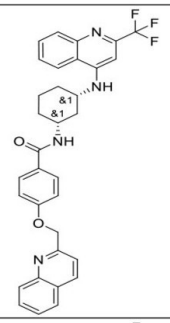
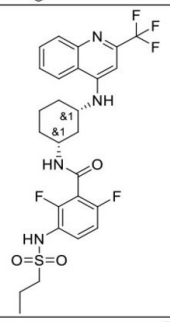
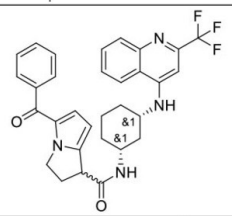
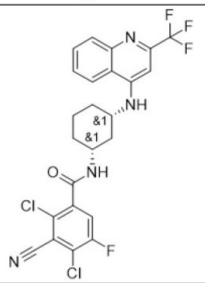
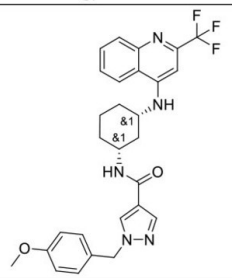
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－36	0．890	521．544	522	[M＋H]＋	方法2
	4－37	0．824	558．605	559．2	[M＋H]＋	方法2
	4－38	0．893	575．633	576．1	[M＋H]＋	方法2
	4－39	0．815	468．484	468．9	[M＋H]＋	方法2
	4－40	0．865	463．52	463．9	[M＋H]＋	方法2
	4－41	0．912	588．69	589．1	[M＋H]＋	方法2

【０３６７】

【表５－７】

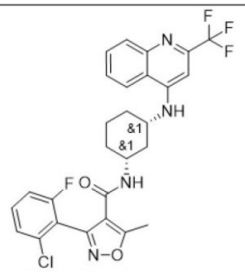
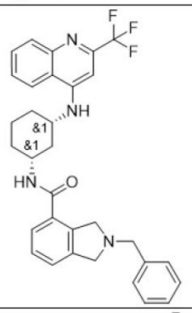
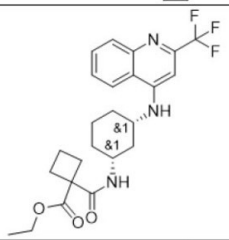
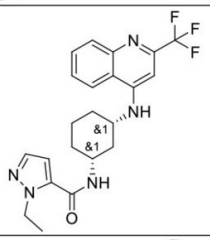
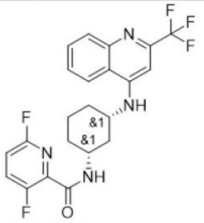
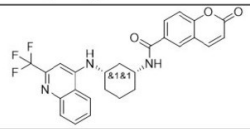
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－42	0．877	570．616	571．1	[M＋H]＋	方法2
	4－43	0．750	570．58	571．1	[M＋H]＋	方法2
	4－44	0．882	546．594	547．1	[M＋H]＋	方法2
	4－45	0．885	525．33	525．9	[M＋H]＋	方法2
	4－46	0．85	523．56	524	[M＋H]＋	方法2

【０３６８】

【表５－８】

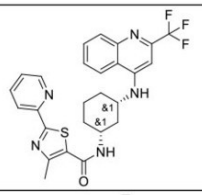
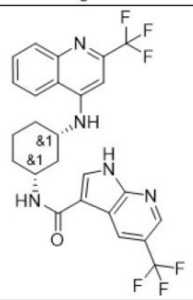
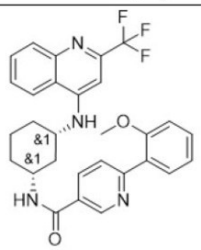
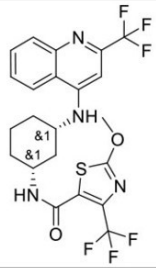
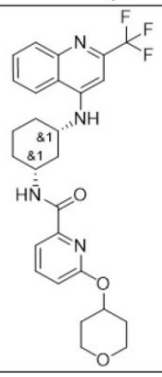
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－47	0．788	546．95	547	[M＋H]$^+$	方法2
	4－48	0．699	544．622	545．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－49	0．738	463．501	464．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－50	0．718	431．463	432．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－51	0．723	450．413	451	[M＋H]$^+$	方法2
	4－52	0．731	481．475	482．1	[M＋H]$^+$	方法2

【０３６９】

【表５－９】

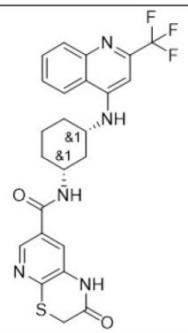
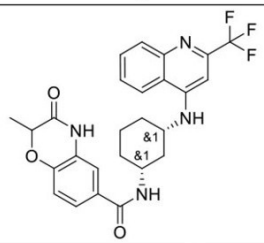
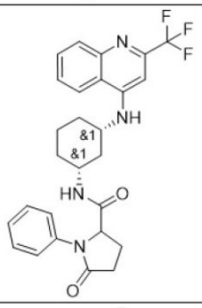
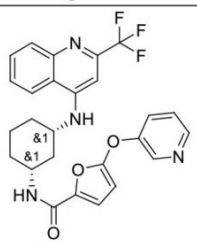
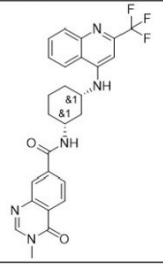
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－53	0．771	511．57	512．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－54	0．863	521．467	521．9	[M＋H]$^+$	方法2
	4－55	0．819	520．556	521	[M＋H]$^+$	方法2
	4－56	0．861	518．48	518．9	[M＋H]$^+$	方法2
	4－57	0．87	514．549	515	[M＋H]$^+$	方法2

【０３７０】

【表５－１０】

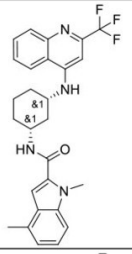
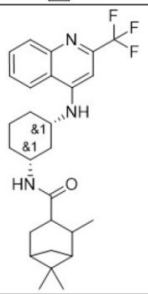
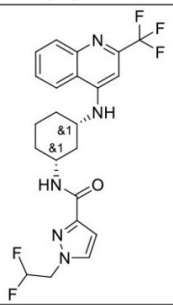
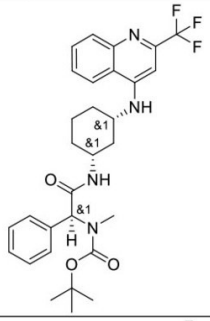
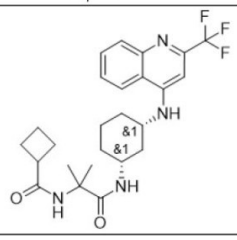
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－58	0．793	501．53	501．9	[M＋H]$^+$	方法2
	4－59	0．817	498．506	499	[M＋H]$^+$	方法2
	4－60	0．722	496．534	497．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－61	0．727	496．49	497．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－62	0．714	495．506	496．2	[M＋H]$^+$	方法2

【０３７１】

【表５－１１】

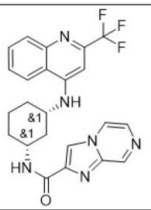
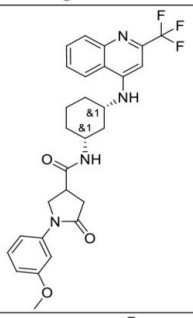
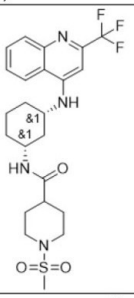
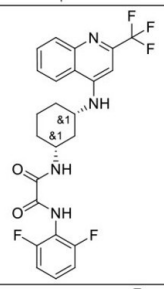
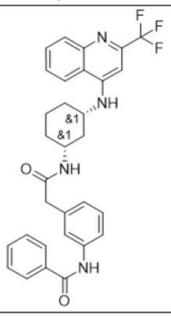
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－63	0．841	480．535	481．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－64	0．933	473．584	474	[M＋H]$^+$	方法2
	4－65	0．812	467．444	467．9	[M＋H]$^+$	方法2
	4－66	0．822	556．63	557．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－67	0．700	476．544	477．1	[M＋H]$^+$	方法2

【０３７２】

【表５－１２】

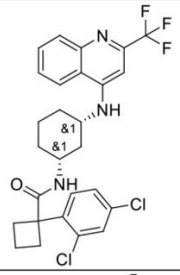
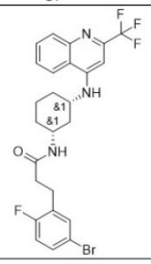
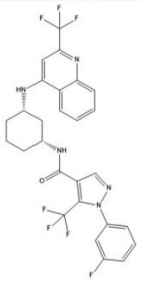
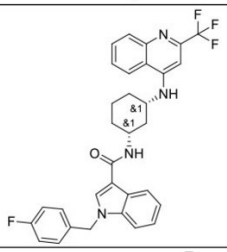
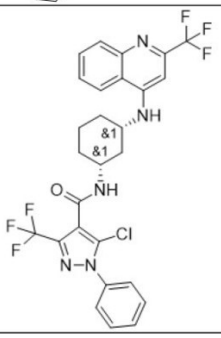
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－68	0．685	454．457	455．1	[M＋H]＋	方法2
	4－69	0．832	526．56	527．1	[M＋H]＋	方法2
	4－70	0．782	498．57	499	[M＋H]＋	方法2
	4－71	0．762	492．45	493．1	[M＋H]＋	方法2
	4－72	0．756	546．594	547．3	[M＋H]＋	方法2

【０３７３】

【表５－１３】

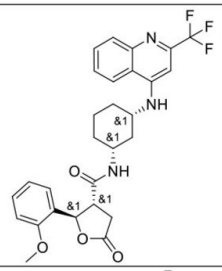
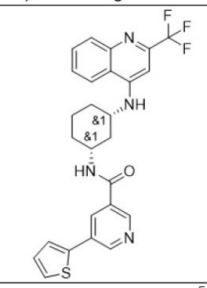
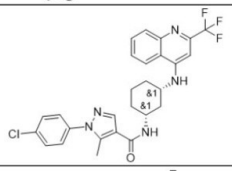
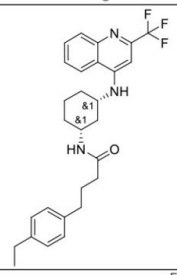
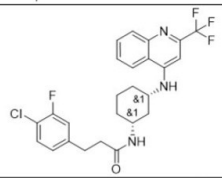
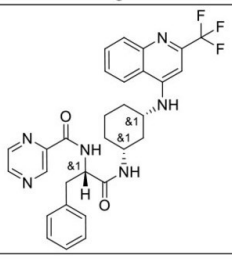
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－73	0．868	536．42	537．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－74	0．797	538．385	540．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－75	0．826	565．496	566．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－76	0．847	560．597	561．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－77	0．854	581．95	582．1	[M＋H]$^+$	方法2

【０３７４】

【表５－１４】

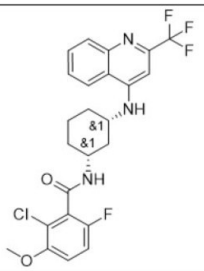
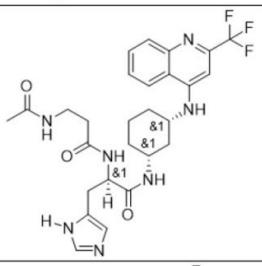
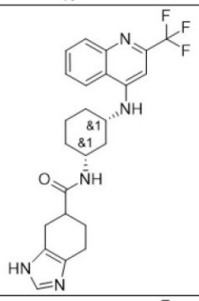
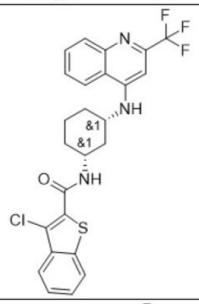
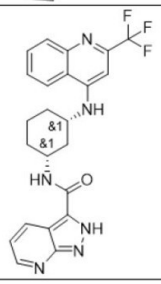
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－78	0．771	527．544	528．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－79	0．832	496．55	497．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－80	0．883	527．98	528	[M＋H]$^+$	方法2
	4－81	0．905	483．579	484	[M＋H]$^+$	方法2
	4－82	0．875	493．93	494	[M＋H]$^+$	方法2
	4－83	0．858	562．597	563．2	[M＋H]$^+$	方法2

【０３７５】

【表５－１５】

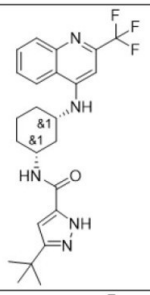
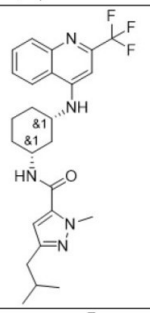
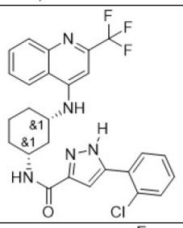
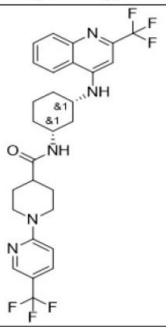
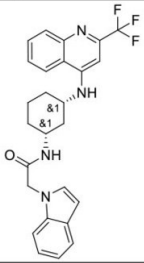
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－84	0．848	495．9	496．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－85	0．694	559．594	560．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－86	0．717	457．501	458	[M＋H]$^+$	方法2
	4－87	0．944	503．97	503．9	[M＋H]$^+$	方法2
	4－88	0．804	454．457	454．9	[M＋H]$^+$	方法2

【０３７６】

【表５－１６】

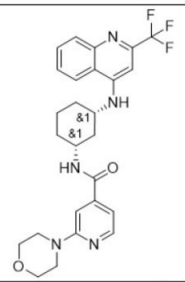
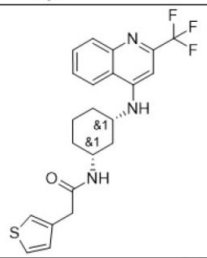
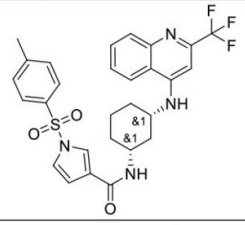
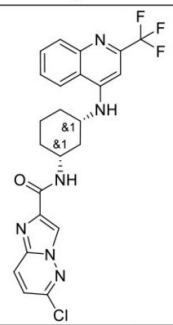
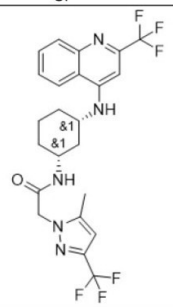
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－89	0．849	459．517	460	[M＋H]$^+$	方法2
	4－90	0．801	473．544	474．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－91	0．796	513．95	514．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－92	0．797	565．564	566．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－93	0．794	466．508	467．3	[M＋H]$^+$	方法2

【０３７７】

【表５－１７】

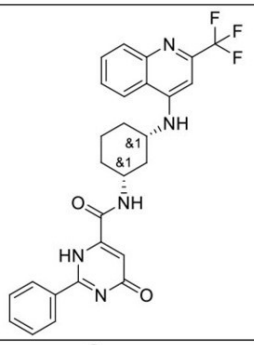
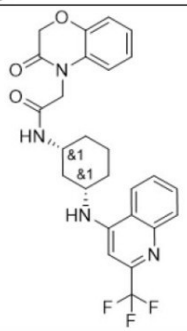
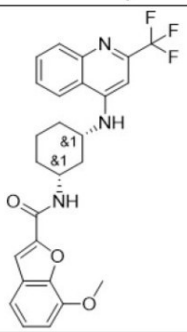
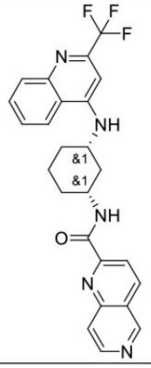
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－94	0．652	499．538	500．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－95	0．718	433．49	434．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－96	0．900	556．6	557	[M＋H]$^+$	方法2
	4－97	0．746	488．9	489．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－98	0．767	499．461	500．2	[M＋H]$^+$	方法2

【０３７８】

【表５－１８】

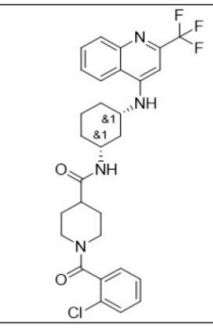
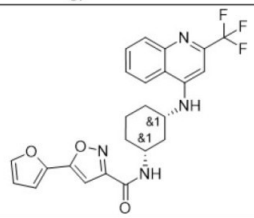
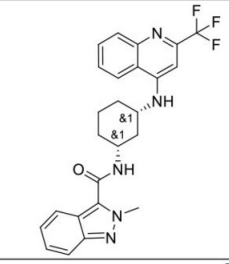
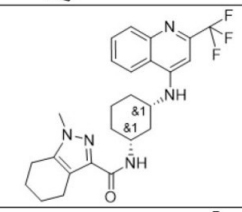
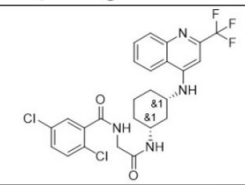
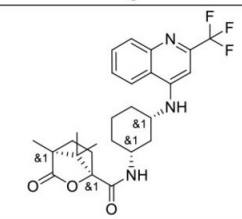
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－99	0．755	507．517	508．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－100	0．735	498．506	499．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－101	0．702	483．491	484．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－102	0．613	465．48	466．1	[M＋H]$^+$	方法2

【０３７９】

【表５－１９】

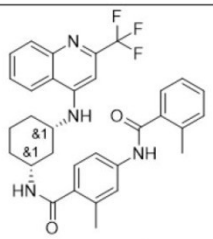
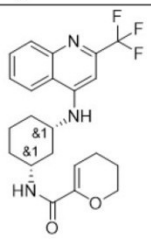
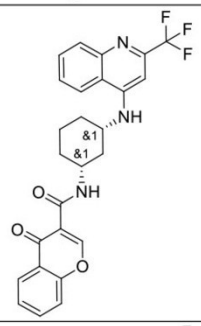
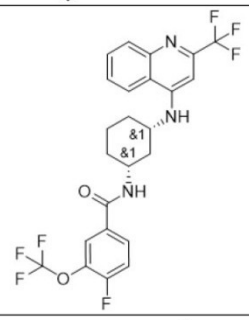
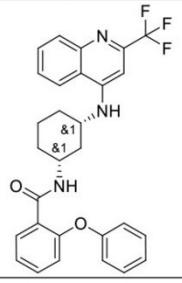
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－103	0．668	559．03	559．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－104	0．793	470．452	471．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－105	0．844	467．496	468	[M＋H]$^+$	方法2
	4－106	0．779	471．528	472．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－107	0．716	539．38	539	[M＋H]$^+$	方法2
	4－108	0．773	489．539	490．1	[M＋H]$^+$	方法2

【０３８０】

【表５－２０】

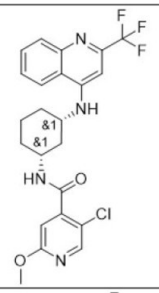
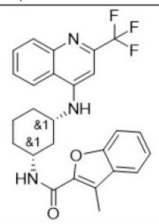
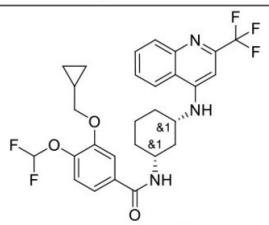
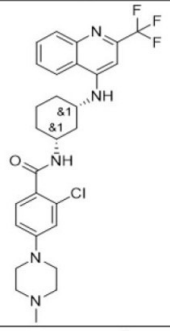
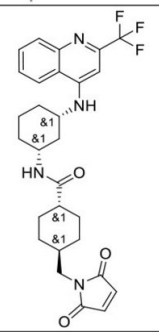
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－109	0．878	560．621	561．4	[M＋H]$^+$	方法2
	4－110	0．733	419．448	420．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－111	0．802	481．475	482．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－112	0．908	515．432	516．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－113	0．811	505．541	506．1	[M＋H]$^+$	方法2

【０３８１】

【表５－２１】

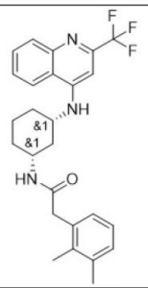
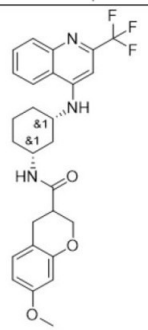
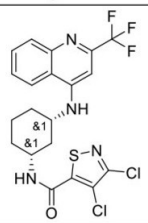
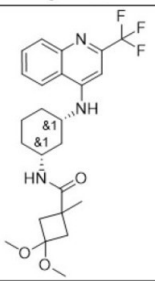
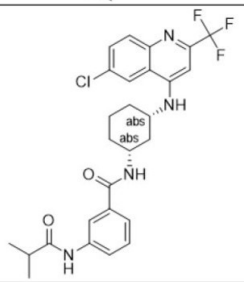
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－114	0．769	478．9	479．2	[M＋H]＋	方法2
	4－115	0．846	467．492	468．3	[M＋H]＋	方法2
	4－116	0．754	549．542	550．2	[M＋H]＋	方法2
	4－117	0．76	546．04	546	[M＋H]＋	方法5
	4－118	0．834	528．576	529	[M＋H]＋	方法2

【０３８２】

【表５－２２】

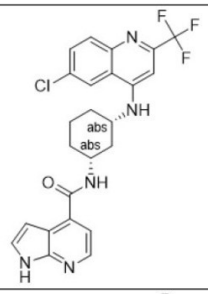
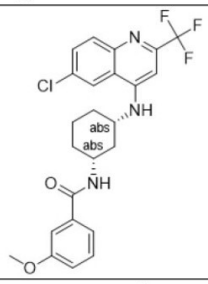
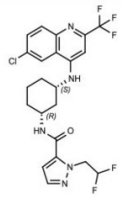
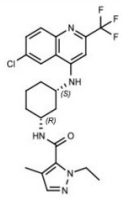
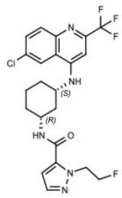
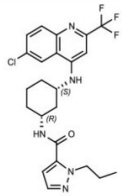
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－119	0．865	455．525	456．4	[M＋H]$^+$	方法2
	4－120	0．788	499．534	500．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－121	0．905	489．34	489．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－122	0．801	465．517	466．4	[M＋H]$^+$	方法2
	4－123	9．396	532．99	533．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０３８３】

【表５－２３】

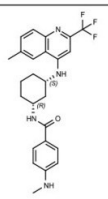
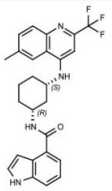
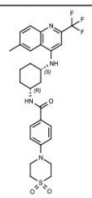
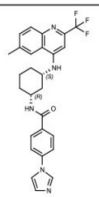
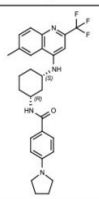
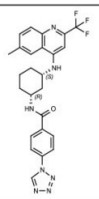
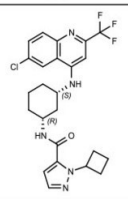
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－124	8．317	487．91	488．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－125	9．895	477．91	478．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－126	9．759	501．89	502．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－127	9．443	479．93	480．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－128	9．201	483．90	484．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－129	9．959	479．93	480．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０３８４】

【表５－２４】

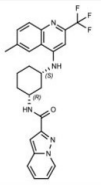
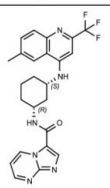
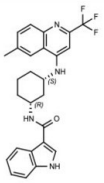
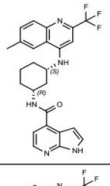
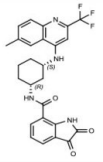
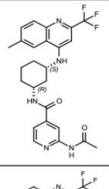
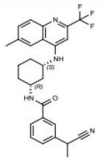
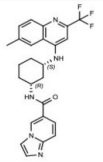
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－130	7．085	456．51	457．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－131	12．792	466．51	467．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－132	6．772	560．64	561．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－133	4．935	493．53	494．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－134	9．020	496．58	497．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－135	7．015	495．51	496．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－136	10．466	491．94	492．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０３８５】

【表５－２５】

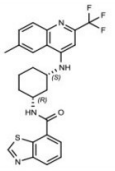
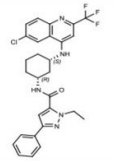
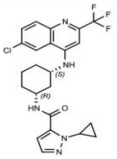
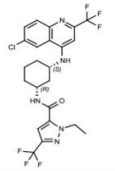
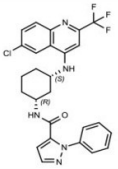
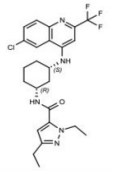
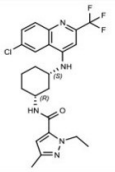
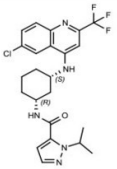
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－137	7．577	467．50	468．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－138	5．990	468．48	469．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－139	7．303	466．51	467．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－140	6．332	467．50	468．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－141	7．298	496．49	497．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－142	6．076	485．51	486．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－143	8．013	480．54	481．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－144	4．631	467．50	468．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０３８６】

【表５－２６】

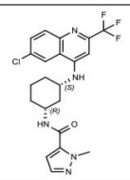
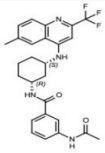
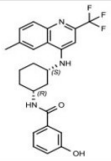
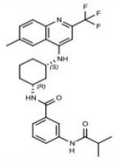
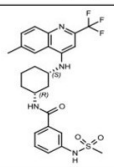
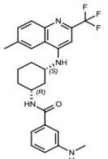
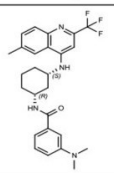
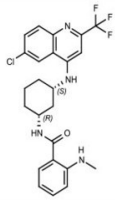
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－145	7．617	484．54	485．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－146	11．650	542．00	542．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－147	9．473	477．92	478．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－148	10．958	533．90	534．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－149	9．798	513．95	514．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－150	10．244	493．96	494．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－151	9．599	479．93	480．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－152	10．030	479．93	480．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０３８７】

【表５－２７】

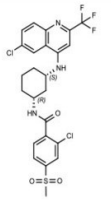
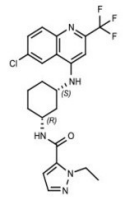
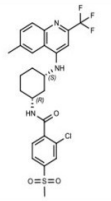
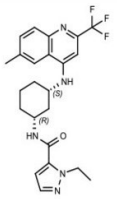
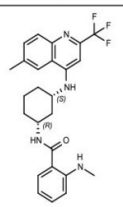
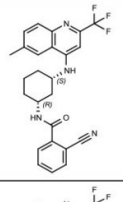
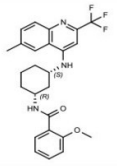
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－153	8．080	451．88	452．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－154	6．356	484．52	485．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－155	6．621	443．47	444．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－156	7．506	512．58	513．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－157	6．812	520．57	521．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－158	6．743	456．51	457．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－159	7．532	470．54	471．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－160	10．883	476．93	477．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０３８８】

【表５－２８】

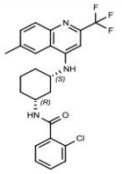
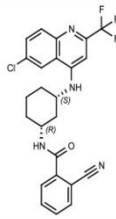
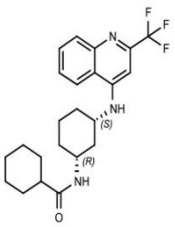
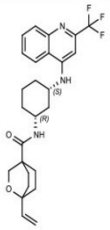
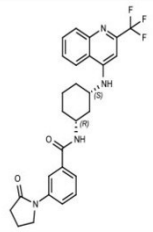
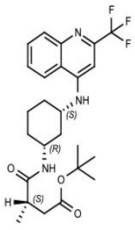
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－161	9．303	560．41	560．1	[M＋H]＋	方法1
	4－162	9．412	465．91	466．2	[M＋H]＋	方法1
	4－163	7．416	540．00	540．2	[M＋H]＋	方法1
	4－164	7．340	445．49	446．3	[M＋H]＋	方法1
	4－165	9．021	456．51	457．2	[M＋H]＋	方法1
	4－166	7．319	452．48	453．3	[M＋H]＋	方法1
	4－167	8．330	457．50	458．2	[M＋H]＋	方法1

【０３８９】

【表５－２９】

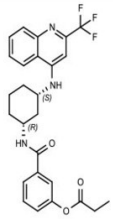
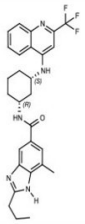
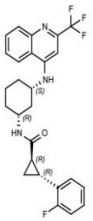
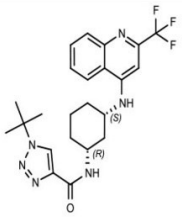
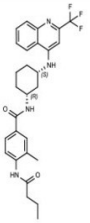
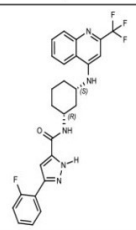
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－168	8．110	461．91	462．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－169	9．292	472．90	473．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－170	0．813	419．483	420．2	[M＋H]$^+$	方法6
	4－171	0．841	473．531	474	[M＋H]$^+$	方法2
	4－172	0．823	496．524	497	[M＋H]$^+$	方法2
	4－173	0．766	479．544	480．2	[M＋H]$^+$	方法2

【０３９０】

【表５－３０】

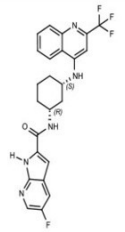
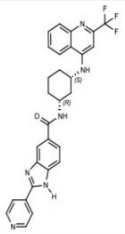
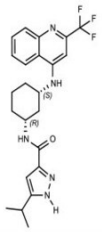
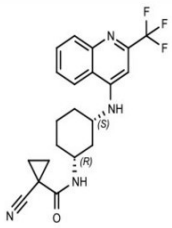
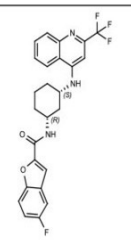
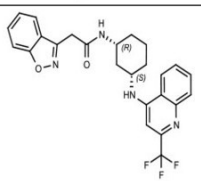
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－174	0．764	485．507	486．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－175	0．778	509．577	510	[M＋H]$^+$	方法2
	4－176	0．851	471．500	472．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－177	0．756	460．505	461．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－178	0．744	512．577	513．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－179	0．864	497．498	498	[M＋H]$^+$	方法2

【０３９１】

【表５－３１】

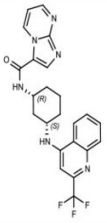
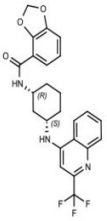
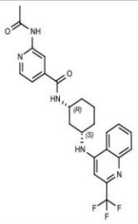
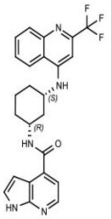
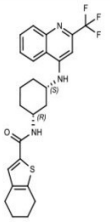
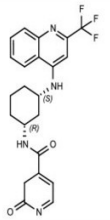
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－180	0．843	471．460	472	[M＋H]$^+$	方法2
	4－181	0．772	530．555	531	[M＋H]$^+$	方法2
	4－182	0．747	445．490	446．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－183	0．619	402．421	403	[M＋H]$^+$	方法2
	4－184	0．707	471．456	472	[M＋H]$^+$	方法2
	4－185	0．744	468．480	469．1	[M＋H]$^+$	方法2

【０３９２】

【表５－３２】

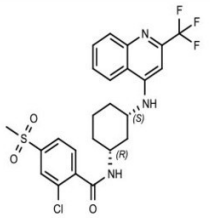
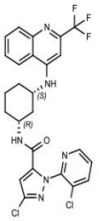
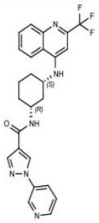
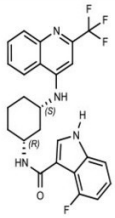
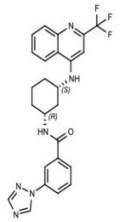
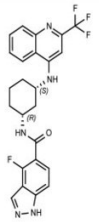
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－186	0．693	454．457	455．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－187	0．773	457．453	458．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－188	0．692	471．484	472．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－189	0．677	453．469	454．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－190	0．902	473．560	474	[M＋H]$^+$	方法2
	4－191	0．657	430．431	431．1	[M＋H]$^+$	方法2

【０３９３】

【表５－３３】

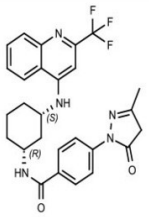
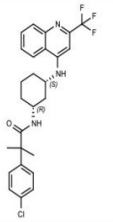
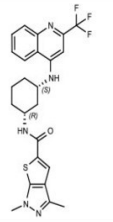
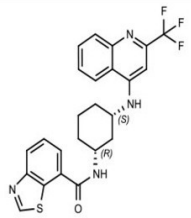
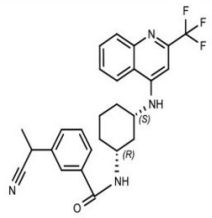
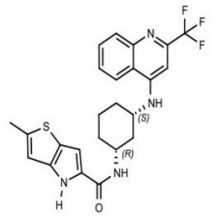
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－192	0．817	525．970	526．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－193	0．862	549．380	549．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－194	0．705	480．495	481．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－195	0．866	470．472	471．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－196	0．82	480．495	481．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－197	0．829	471．460	472	[M＋H]$^+$	方法2

【０３９４】

【表５－３４】

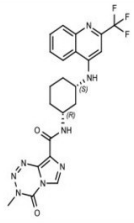
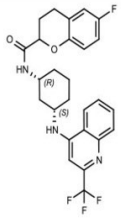
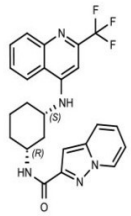
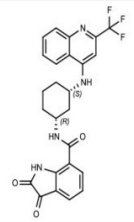
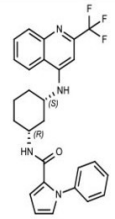
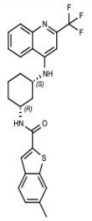
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－198	0．825	509．533	510	[M＋H]$^+$	方法2
	4－199	0．808	489．970	490．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－200	0．842	487．550	488．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－201	0．848	470．510	470．9	[M＋H]$^+$	方法2
	4－202	0．852	466．508	467	[M＋H]$^+$	方法2
	4－203	0．869	472．530	472．9	[M＋H]$^+$	方法2

【０３９５】

【表５－３５】

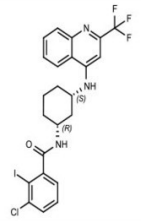
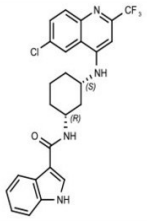
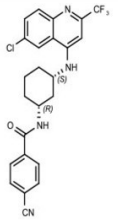
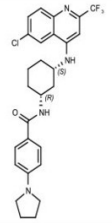
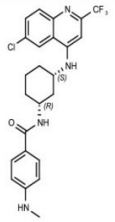
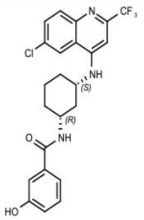
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－204	0．638	486．459	487．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－205	0．812	487．499	488	[M＋H]$^+$	方法2
	4－206	0．841	453．469	453．9	[M＋H]$^+$	方法2
	4－207	0．933	482．463	483	[M＋H]$^+$	方法2
	4－208	0．812	478．519	479．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－209	0．843	483．550	484．2	[M＋H]$^+$	方法2

【０３９６】

【表５－３６】

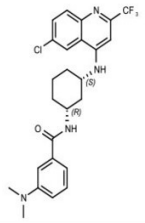
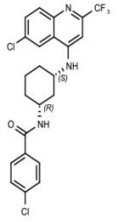
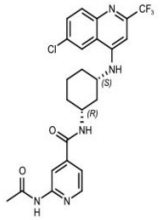
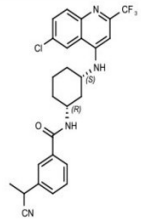
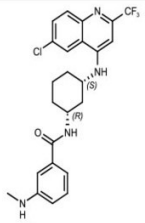
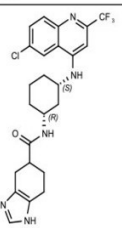
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－210	0．794	573．780	574	[M＋H]$^+$	方法2
	4－211	9．298	486．92	487．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－212	9．706	472．90	473．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－213	10．821	516．99	517．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－214	9．147	476．93	477．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－215	8．614	463．89	464．1	[M＋H]$^+$	方法1

【０３９７】

【表５－３７】

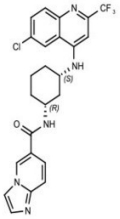
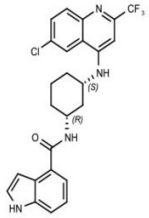
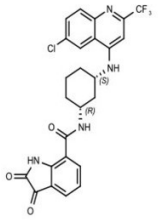
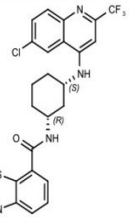
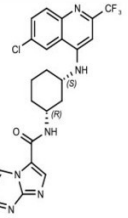
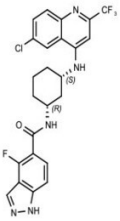
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－216	9．64	490．96	491．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－217	10．582	482．33	482．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－218	8．086	505．93	506．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－219	9．841	500．95	501．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－220	8．886	476．93	477．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－221	6．036	491．94	492．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０３９８】

【表５－３８】

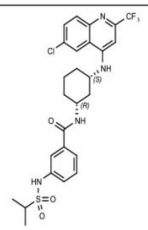
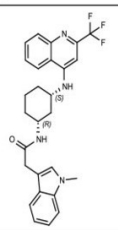
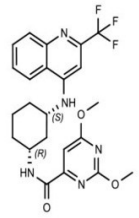
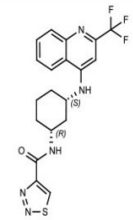
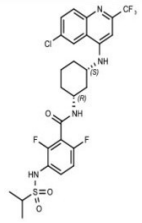
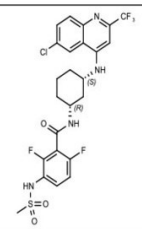
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－222	10．389	487．91	488．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－223	9．278	486．92	487．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－224	9．275	516．91	517．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－225	9．646	504．96	505．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－226	7．979	488．90	489．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－227	9．005	505．90	506．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０３９９】

【表５－３９】

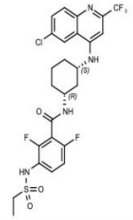
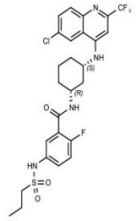
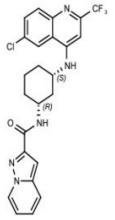
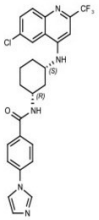
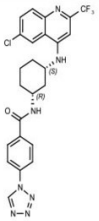
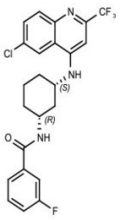
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－228	9．364	569．04	570．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－229	0．861	480．535	481．3	[M＋H]$^+$	方法8
	4－230	0．875	475．472	476．2	[M＋H]$^+$	方法4
	4－231	0．766	421．440	422．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－232	9．588	605．02	605．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－233	8．967	576．97	577．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４００】

【表５－４０】

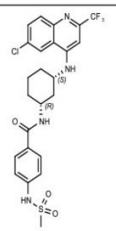
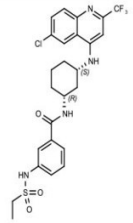
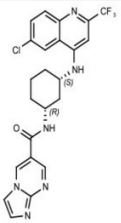
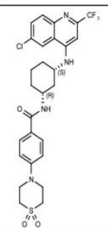
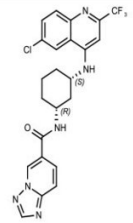
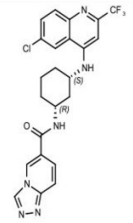
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－234	9．270	590．99	591．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－235	9．879	587．03	587．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－236	9．641	487．91	488．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－237	6．626	513．95	514．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－238	8．026	515．93	516．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－239	10．094	465．88	466．1	[M＋H]$^+$	方法1

【０４０１】

【表５－４１】

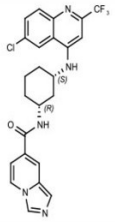
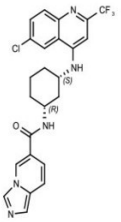
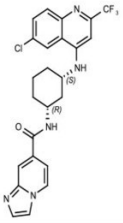
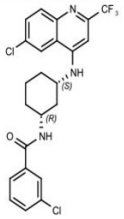
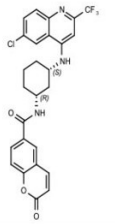
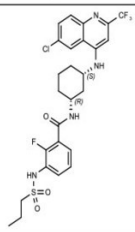
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－240	8．628	540．99	541．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－241	9．044	555．01	555．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－242	6．912	488．90	489．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－243	8．659	581．05	581．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－244	8．089	488．90	489．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－245	7．351	488．90	489．1	[M＋H]$^+$	方法1

【０４０２】

【表５－４２】

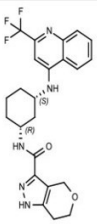
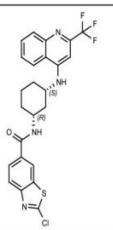
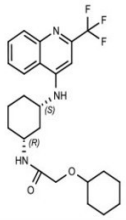
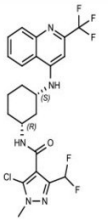
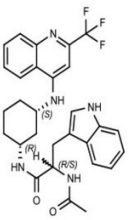
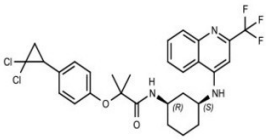
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－246	6．843	487．91	488．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－247	6．983	487．91	488．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－248	6．240	487．91	488．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－249	10．689	482．33	482．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－250	9．273	515．92	516．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－251	9．623	587．03	587．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４０３】

【表５－４３】

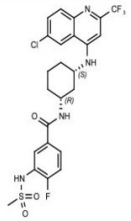
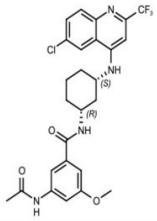
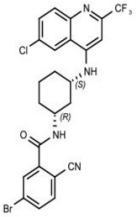
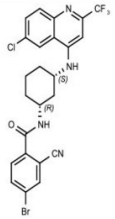
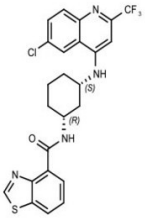
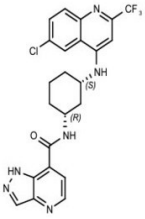
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－252	0．757	459．473	460．1	[M＋H]$^+$	方法6
	4－253	0．876	504．960	505．2	[M＋H]$^+$	方法8
	4－254	0．899	449．518	450．2	[M＋H]$^+$	方法4
	4－255	0．860	501．890	502．1	[M＋H]$^+$	方法4
	4－256	0．824	537．587	538．2	[M＋H]$^+$	方法4
	4－257	0．979	580．470	579．17	[M＋H]$^+$	方法4

【０４０４】

【表５－４４】

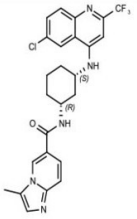
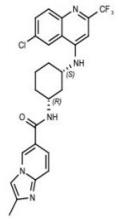
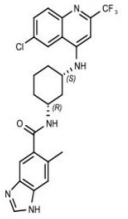
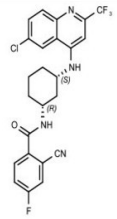
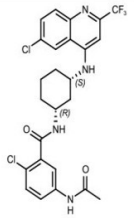
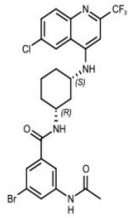
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－258	8．809	558．98	559．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－259	8．604	534．96	535．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－260	10．357	551．79	551．1、553．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－261	10．251	551．79	551．1、553．0	[M＋H]$^+$	方法1
	4－262	10．953	504．96	505．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－263	8．061	488．90	489．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４０５】

【表５－４５】

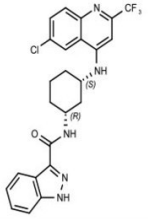
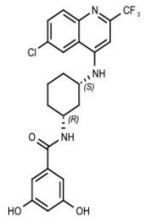
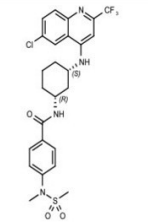
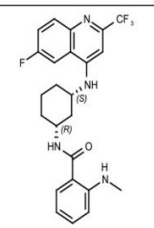
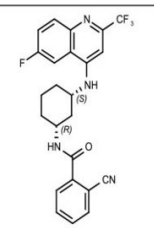
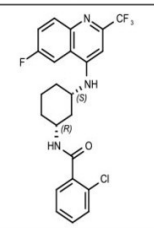
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－264	6．518	501．94	502．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－265	6．403	501．94	502．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－266	6．454	501．94	502．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－267	9．622	490．89	491．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－268	8．839	539．38	539．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－269	9．557	583．83	583．1、585．1	[M＋H]$^+$	方法1

【０４０６】

【表５－４６】

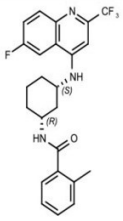
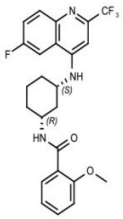
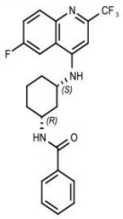
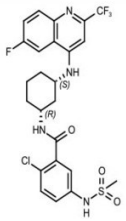
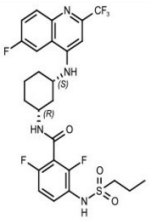
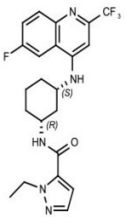
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－270	9．737	487．91	488．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－271	13．426	479．88	480．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－272	9．158	555．01	555．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－273	10．200	460．48	461．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－274	8．603	456．44	457．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－275	9．269	466．42	467．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４０７】

【表５－４７】

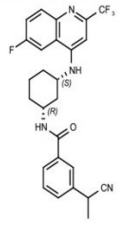
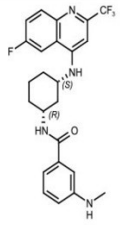
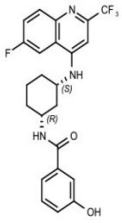
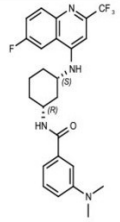
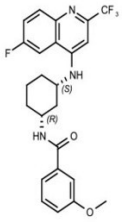
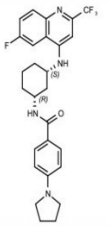
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－276	9．625	445．46	446．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－277	9．538	461．46	462．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－278	4．924	431．43	432．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－279	8．618	558．98	559．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－280	6．773	588．57	589．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－281	8．683	449．45	450．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４０８】

【表５－４８】

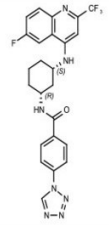
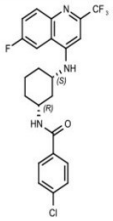
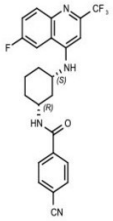
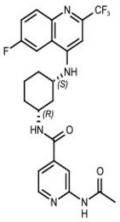
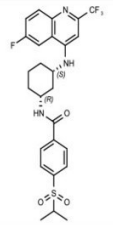
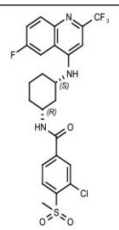
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－282	9．176	484．50	485．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－283	8．06	460．48	461．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－284	7．905	447．43	448．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－285	8．839	474．50	475．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－286	9．196	461．46	462．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－287	10．16	500．54	501．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４０９】

【表５－４９】

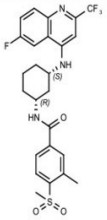
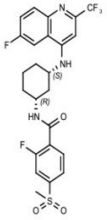
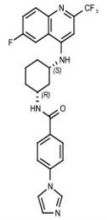
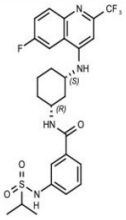
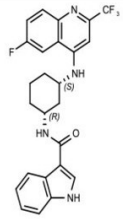
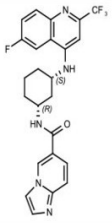
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－288	8．239	499．47	500．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－289	9．923	465．88	466．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－290	9．006	456．44	457．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－291	7．339	489．47	490．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－292	8．962	537．57	538．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－293	8．903	543．96	544．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４１０】

【表５－５０】

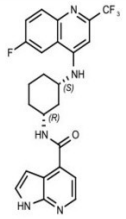
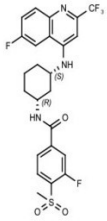
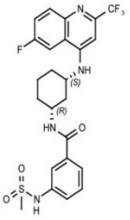
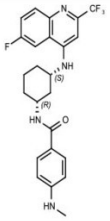
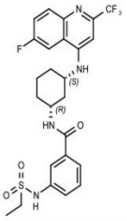
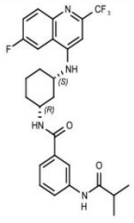
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－294	8．593	523．55	524．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－295	8．324	527．51	528．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－296	5．968	497．50	498．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－297	8．723	552．59	554．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－298	8．597	470．47	471．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－299	5．724	471．46	472．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４１１】

【表５－５１】

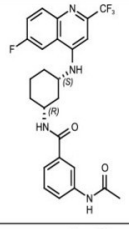
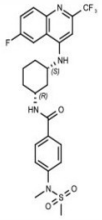
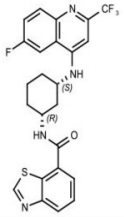
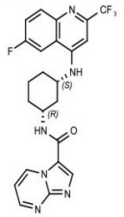
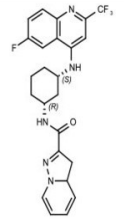
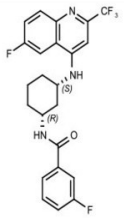
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－300	8．561	471．46	472．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－301	8．563	527．51	528．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－302	8．048	524．53	525．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－303	8．43	460．48	461．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－304	8．363	538．56	539．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－305	8．725	516．54	517．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４１２】

【表５－５２】

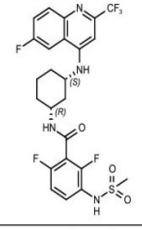
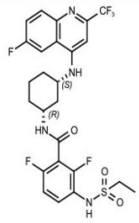
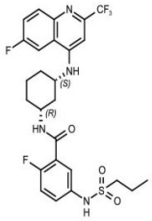
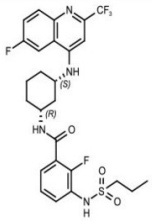
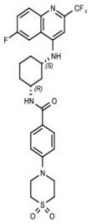
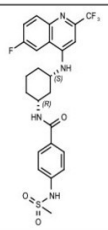
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－306	7．594	488．49	489．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－307	8．91	538．56	539．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－308	8．91	488．50	489．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－309	7．245	472．45	473．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－310	8．886	473．48	474．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－311	9．412	449．43	450．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４１３】

【表５－５３】

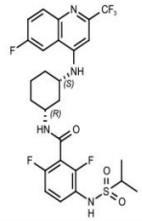
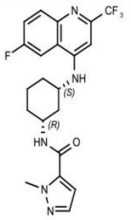
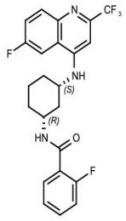
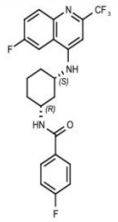
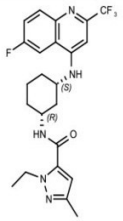
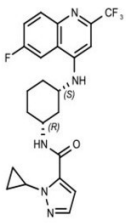
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－312	8．298	560．52	561．2	[M＋H]＋	方法1
	4－313	8．613	574．54	575．2	[M＋H]＋	方法1
	4－314	9．223	570．58	571．2	[M＋H]＋	方法1
	4－315	8．988	570．58	571．2	[M＋H]＋	方法1
	4－316	7．982	564．60	565．2	[M＋H]＋	方法1
	4－317	7．956	524．53	525．2	[M＋H]＋	方法1

【０４１４】

【表５－５４】

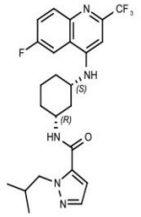
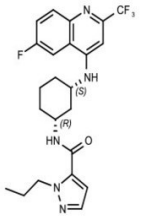
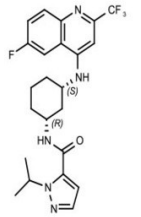
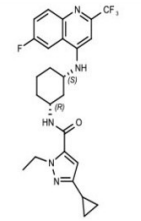
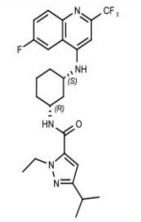
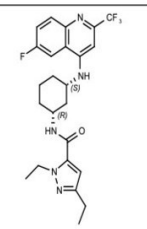
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－318	8．361	588．57	589．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－319	8．035	435．43	436．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－320	9．385	449．43	450．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－321	11．588	449．43	450．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－322	8．877	463．48	464．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－323	8．687	461．46	462．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４１５】

【表５－５５】

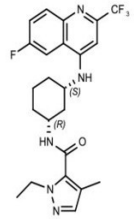
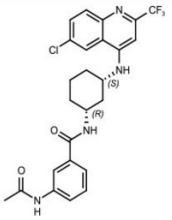
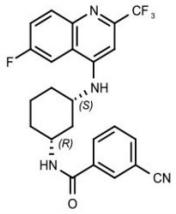
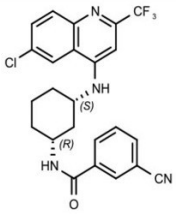
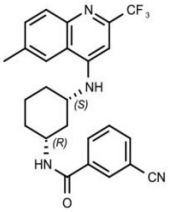
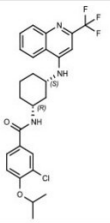
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－324	9．782	477．51	478．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－325	9．241	463．48	464．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－326	9．309	463．48	464．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－327	9．733	489．52	490．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－328	10．186	491．53	492．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－329	9．525	477．51	478．8	[M＋H]$^+$	方法1

【０４１６】

【表５－５６】

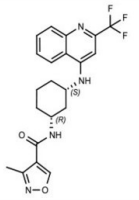
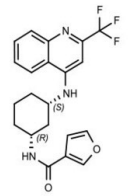
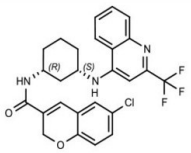
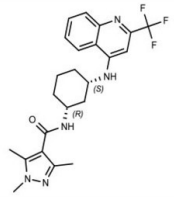
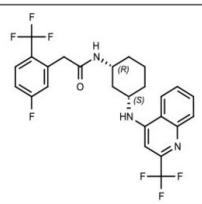
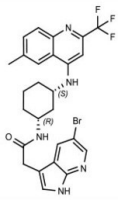
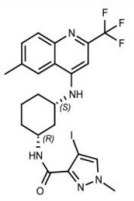
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－330	8．679	463．48	464．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－331	8．339	504．94	505．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－332	9．097	456．45	457．8	[M＋H]$^+$	方法1
	4－333	9．84	472．9	473．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－334	7．896	452．48	453．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－335	0．87	505．97	506．2	[M＋H]$^+$	方法2

【０４１７】

【表５－５７】

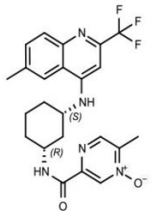
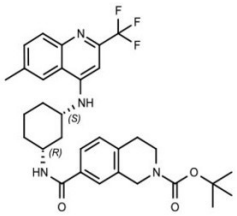
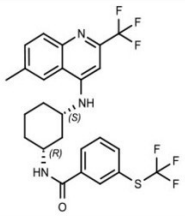
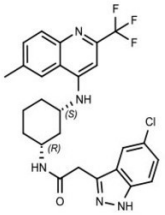
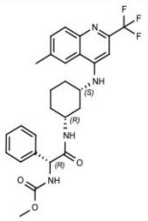
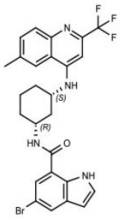
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－336	0．764	418．42	419．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－337	0．812	403．41	404．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－338	0．907	501．93	502．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－339	0．76	445．49	446．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－340	0．881	513．46	514．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－341	0．777	560．42	560	[M＋H]$^+$	方法2
	4－342	0．771	557．36	558	[M＋H]$^+$	方法2

【０４１８】

【表５－５８】

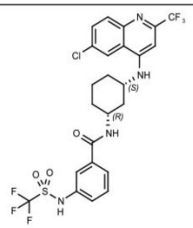
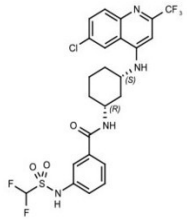
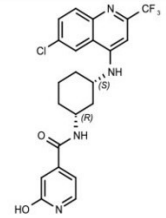
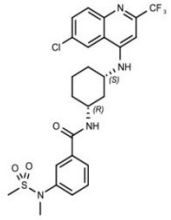
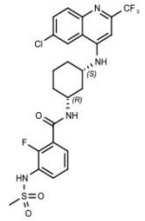
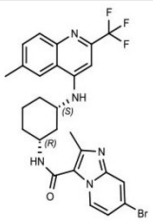
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－343	0．784	459．47	460．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－344	0．843	582．67	583．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－345	0．856	527．53	528	[M＋H]$^+$	方法2
	4－346	0．827	515．97	516．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－347	0．81	514．55	515．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－348	0．898	545．4	545．1	[M＋H]$^+$	方法2

【０４１９】

【表５－５９】

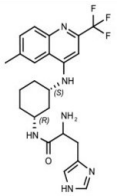
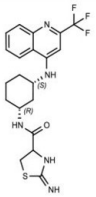
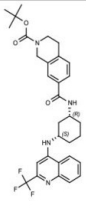
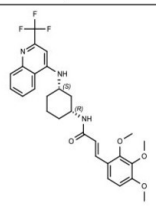
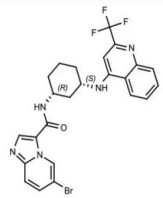
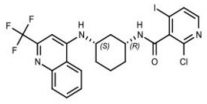
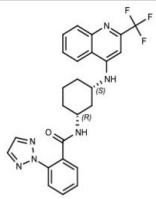
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－349	10．15	594．96	595．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－350	9．509	576．97	577．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－351	7．06	464．87	465．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－352	9．249	555．01	555．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－353	8．814	558．98	559．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－354	0．822	560．42	562	[M＋H]$^+$	方法2

【０４２０】

【表５－６０】

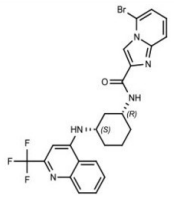
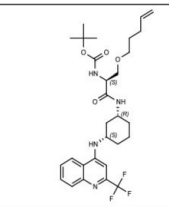
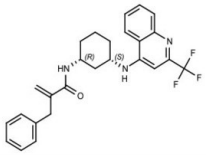
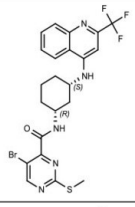
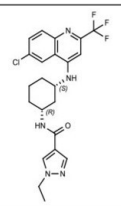
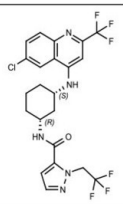
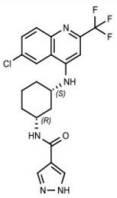
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－355	0．676	460．51	461	[M＋H]＋	方法2
	4－356	0．873	437．49	438．2	[M＋H]＋	方法5
	4－357	0．875	568．64	569．3	[M＋H]＋	方法2
	4－358	0．829	529．56	530．2	[M＋H]＋	方法2
	4－359	0．796	532．37	532．2	[M＋H]＋	方法2
	4－360	0．788	574．77	575．1	[M＋H]＋	方法2
	4－361	0．824	480．5	481．3	[M＋H]＋	方法2

【０４２１】

【表５－６１】

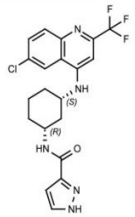
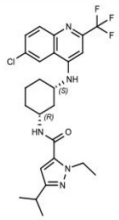
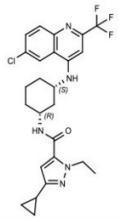
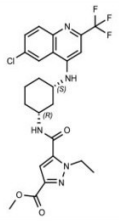
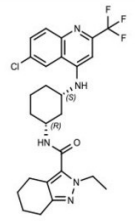
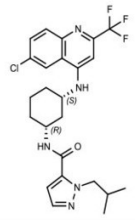
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－362	0．664	532．37	532	[M＋H]$^+$	方法2
	4－363	0．743	564．65	565．2	[M＋H]$^+$	方法2
	4－364	0．693	453．51	454	[M＋H]$^+$	方法2
	4－365	0．695	540．4	540	[M＋H]$^+$	方法2
	4－366	8．168	465．91	466．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－367	10．196	519．88	520．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－368	7．305	437．85	438．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４２２】

【表５－６２】

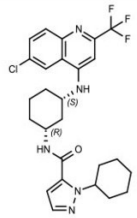
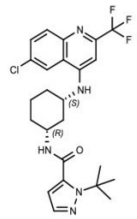
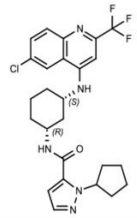
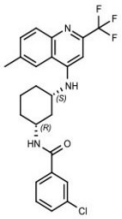
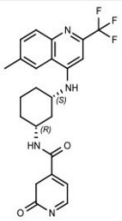
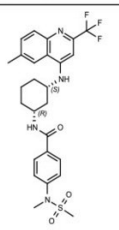
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－369	7．891	437．85	438．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－370	10．866	507．99	508．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－371	10．415	505．97	506．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－372	9．886	523．94	524．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－373	11．080	520	520．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－374	10．481	493．96	494．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４２３】

【表５－６３】

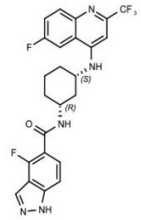
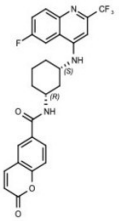
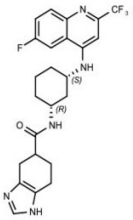
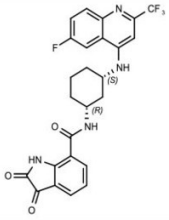
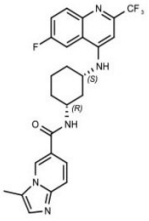
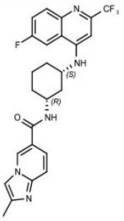
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－375	11．372	520	520．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－376	10．227	493．96	494．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－377	11．009	505．97	506．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－378	8．925	461．91	462．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－379	5．260	444．46	445．3	[M＋H]$^+$	方法1
	4－380	7．266	534．6	535．3	[M＋H]$^+$	方法1

【０４２４】

【表５－６４】

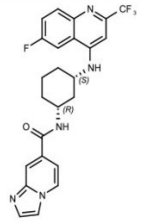
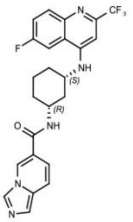
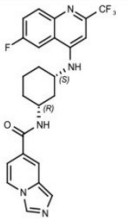
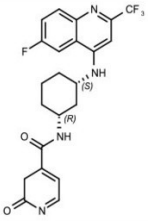
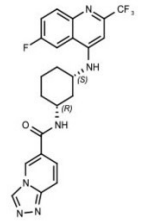
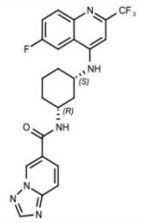
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－381	8．256	489．45	490．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－382	8．571	499．47	500．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－383	8．559	475．49	476．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－384	8．558	500．45	501．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－385	5．886	485．49	486．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－386	5．812	485．49	486．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４２５】

【表５－６５】

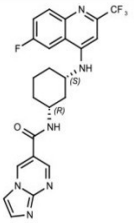
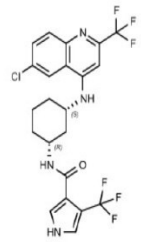
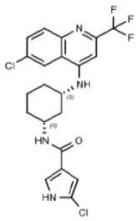
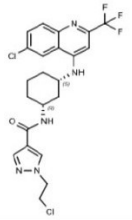
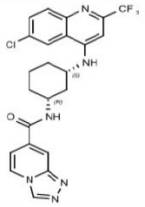
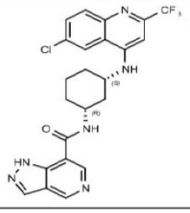
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－387	5．605	471．46	472．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－388	6．272	471．46	472．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－389	6．154	471．46	472．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－390	6．671	448．42	449．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－391	7．366	472．45	473．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－392	7．366	472．45	473．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４２６】

【表５－６６】

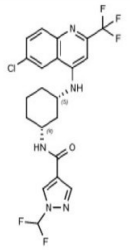
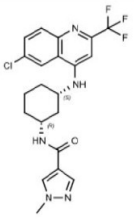
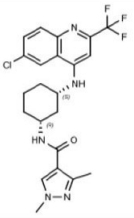
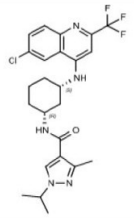
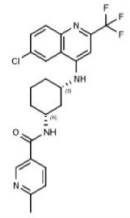
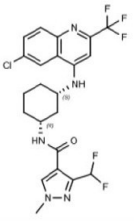
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－393	6．204	472．45	473．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－394	9．290	504．86	505．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－395	8．740	471．31	471．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－396	8．589	500．35	500．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－397	7．469	488．9	489．2、245．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－398	6．429	488．9	489．2、245．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４２７】

【表５－６７】

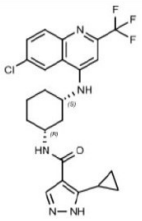
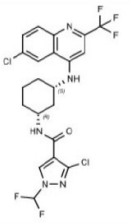
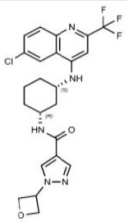
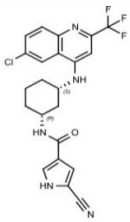
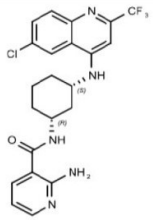
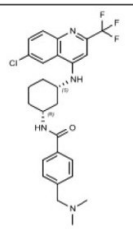
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－399	9．295	487．86	488．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－400	7．739	451．88	452．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－401	7．981	465．91	466．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－402	9．045	493．96	494．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－403	7．345	462．9	463．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－404	9．123	501．89	502．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４２８】

【表５－６８】

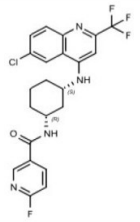
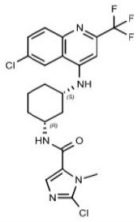
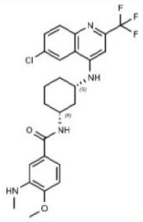
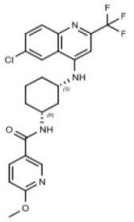
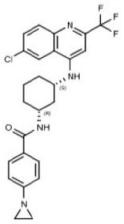
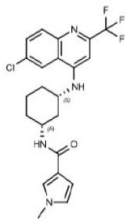
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－405	8．418	477．92	478．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－406	9．897	522．3	522．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－407	7．717	493．92	494．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－408	8．455	461．87	462．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－409	6．460	463．89	464．2、232．7	[M＋H]$^+$	方法1
	4－410	5．896	504．98	505．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４２９】

【表５－６９】

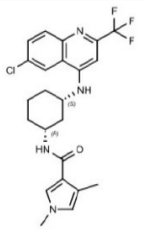
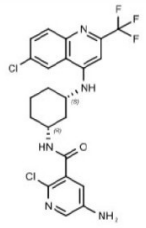
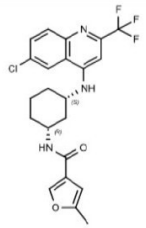
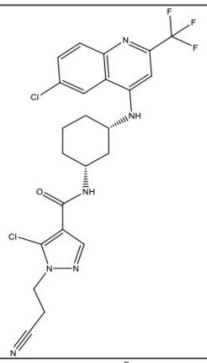
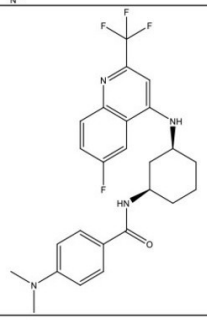
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－411	9．245	466．86	467．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－412	9．057	486．32	486．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－413	0．539	506．95	507．3	[M＋H]$^+$	方法2
	4－414	0．731	478．9	479	[M＋H]$^+$	方法2
	4－415	0．882	488．94	489．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－416	8．533	450．89	451．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４３０】

【表５－７０】

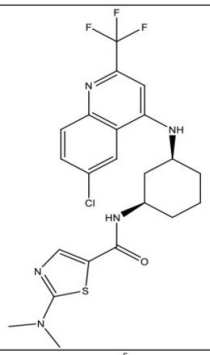
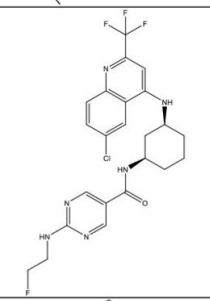
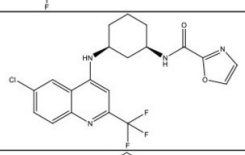
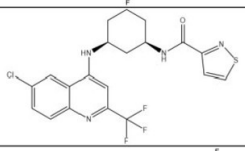
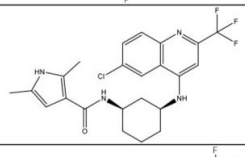
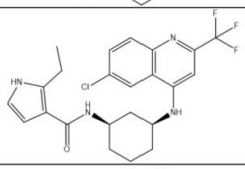
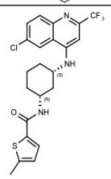
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－417	9．279	464．92	465．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－418	0．506	498．33	498．1	[M＋H]$^+$	方法2
	4－419	9．408	451．87	452．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－420	0．551	525．36	525	[M＋H]$^+$	方法2
	4－421	9．307	474．504	475．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４３１】

【表５－７１】

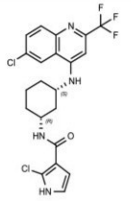
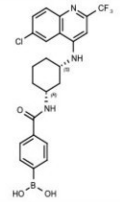
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－422	8．614	497．97	498．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－423	8．489	510．92	511．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－424	8．608	438．84	439．2、440．1、441．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－425	9．673	454．9	455．2、456．1、457．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－426	8．929	464．92	465．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－427	9．113	464．92	465．2	[M＋H]$^+$	方法1
	4－428	10．116	467．94	468．1、469．4、470．1	[M＋H]$^+$	方法1

【０４３２】

【表５－７２】

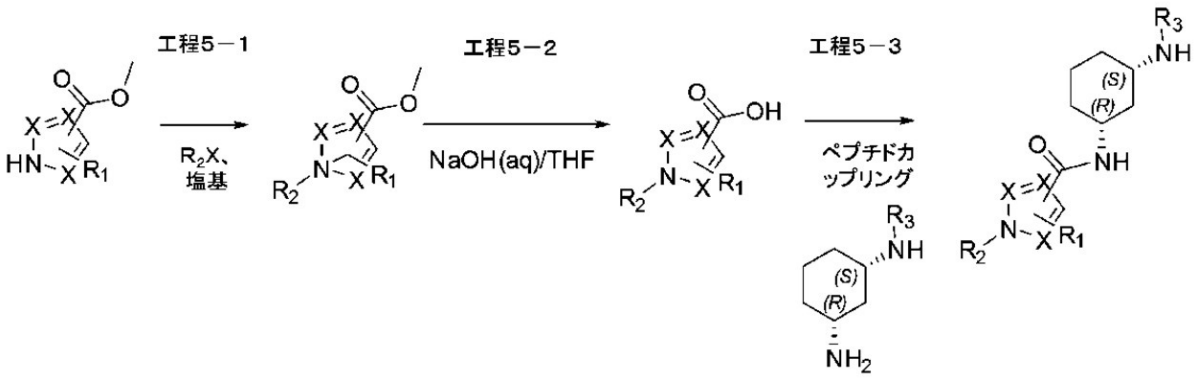
（表４の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	4－429	8．738	471．31	471．1	[M＋H]$^+$	方法1
	4－430	8．19	491．7	492．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４３３】

【化４３】

スキーム５



【０４３４】

試薬：工程５－１．Ｒ２－ハロゲン化物、塩基（ＮａＨ）、工程５－２．ＮａＯＨ水溶液／ＴＨＦ、工程５－３．ペプチドカップリング条件（ＨＡＴＵ）、塩基（ＤＩＰＥＡ）、溶媒（ＤＭＦ）

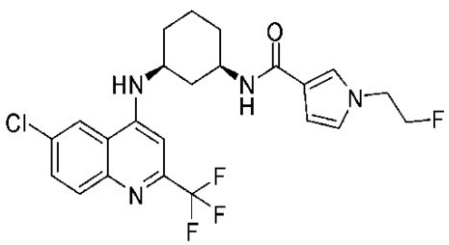
【０４３５】

実施例１９

【０４３６】

【化４４】

実施例１９の合成



【０４３７】

Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－

４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミドの合成
０℃のＤＭＦ（４ｍＬ）中のメチル１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（２５０ｍｇ、１当量、２．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ナトリウム（９５．９ｍｇ、６０重量％、１．２当量、２．４０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１０分間撹拌した。１－ブロモ－２－フルオロエタン（３８０ｍｇ、１．５当量、３．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温に加温した。室温で一晩撹拌した後、H_2O（５ｍＬ）を添加した。水層をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出し、H_2O（３ｘ５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮して、粗物質を得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（０→５０％のＥｔＯＡｃ及びヘキサン）によって精製して、メチル１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（２０５．３ｍｇ、１．１９９ｍｍｏｌ、収率６０．０％）を得た。

【０４３８】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：１７１．０７、実測値１７２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝０．６６０分（方法１１）。

【０４３９】
ＴＨＦ（６ｍＬ）中のメチル１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（２０５．３ｍｇ、１当量、１．１９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化ナトリウム（２３９．９ｍｇ、５．９９７ｍＬ、１モル、５当量、５．９９７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で１２時間加熱した。依然としてＳＭが残った。追加の水酸化ナトリウム（２３９．９ｍｇ、５．９９７ｍＬ、１モル、５当量、５．９９７ｍｍｏｌ）を添加し、７０℃で一晩加熱した。３ＭのＨＣｌを添加し（１０ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトを通して濾過し、真空中で濃縮して、１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（１６９．２ｍｇ、１．０７７ｍｍｏｌ、収率９０％）を得た。

【０４４０】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：１５７．０５、実測値１５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝０．４８７分（方法１１）。

【０４４１】
スキーム４を用い、１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸及び（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩から出発して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミドを合成した。

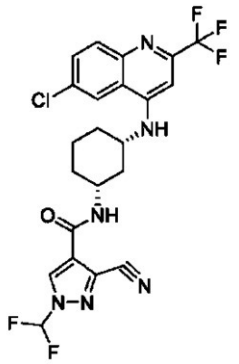
【０４４２】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４８２．１５、実測値４８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝９．７６４分（方法１）。

【０４４３】
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　８．６１（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．７９－６．７５（ｍ，１Ｈ），６．５１－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．７９（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．２３（ｍ，５Ｈ）．

【０４４４】
実施例２０

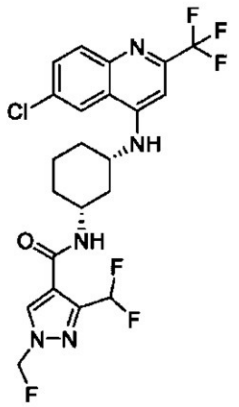
【０４４５】

【化４５】
実施例２０の合成



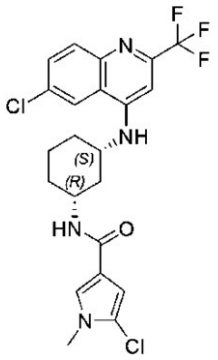
【０４４６】
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－シアノ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成
ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－３－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（６０ｍｇ、１当量、１２９．６３ｕｍｏｌ）、（２－クロロ－２，２－ジフルオロ－アセチル）オキシナトリウム（３９．５３ｍｇ、２当量、２５９．２６ｕｍｏｌ）、及びＣｓ２ＣＯ３（８４．４７ｍｇ、２当量、２５９．２６ｕｍｏｌ）の溶液に。得られた溶液を１００℃で１時間撹拌した。粗製物を分取ＨＰＬＣによって直接精製して、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－３－シアノ－１－（ジフルオロメチル）ピラゾール－４－カルボキサミド（２．３ｍｇ、４．４５ｕｍｏｌ、収率３．４４％）を得た。
【０４４７】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５１２．８７実測値５１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝０．５７５分（方法２）。
【０４４８】
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．４６（ｓ，１　Ｈ）８．０３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８８Ｈｚ，１　Ｈ）７．７１（ｓ，１　Ｈ）７．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．７６Ｈｚ，１Ｈ）７．０４－７．２６（ｍ，１　Ｈ）６．７８（ｓ，１　Ｈ）６．２４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８８Ｈｚ，１　Ｈ）５．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８８Ｈｚ，１　Ｈ）４．１６－４．２５（ｍ，１　Ｈ）３．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．００Ｈｚ，１　Ｈ）２．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．１３Ｈｚ，１　Ｈ）２．１８－２．３１（ｍ，２　Ｈ）２．０１－２．０６（ｍ，１　Ｈ）１．２９－１．４５（ｍ，４　Ｈ）．
【０４４９】
実施例２１
【０４５０】

【化４６】
実施例２１の合成



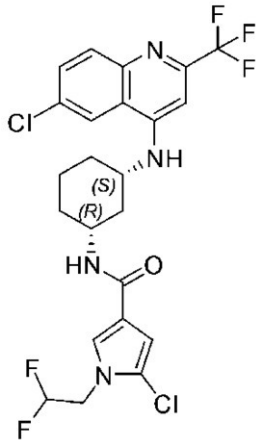
【０４５１】
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－（ジフルオロメチル）－１－（フルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成
ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＮ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－３－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１当量、１８８．５８ｕｍｏｌ）の溶液に、フルオロ（ヨード）メタン（３３．１８ｍｇ、１．１当量、２０７．４４ｕｍｏｌ）及びK_2CO_3（５２．１３ｍｇ、２当量、３７７．１６ｕｍｏｌ）を添加し、５０℃で２時間撹拌した。粗製物を分取ＨＰＬＣによって直接精製して、Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－［［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－４－キノリル］アミノ］シクロヘキシル］－５－（ジフルオロメチル）－１－（フルオロメチル）ピラゾール－４－カルボキサミド（１１．７ｍｇ、２２．２４ｕｍｏｌ、収率１１．７９％）を得た。
【０４５２】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５１９．２、実測値５２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝０．５１７分（方法２）。
【０４５３】
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．６０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），４．１１－３．８３．
【０４５４】
実施例２２
【０４５５】

【化４７】
実施例２２の合成



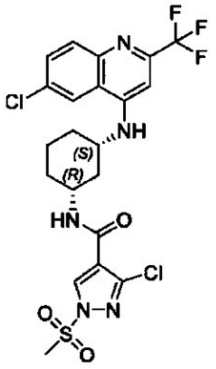
【０４５６】
５－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミドの合成
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の５－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、１当量、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（５．１ｍｇ、６０重量％、１．２当量、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間撹拌した後、ヨードメタン２３ｍｇ、９．９μＬ、１．５当量、０．１６ｍｍｏｌを添加し、得られた混合物を室温で１８時間撹拌した。粗製物を分取ＨＰＬＣによって直接精製して、５－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（２３．８ｍｇ、４９．０μｍｏｌ、４６％）を得た。
【０４５７】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４８５．３３、実測値４８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝９．５２２分（方法１）。
【０４５８】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．６０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），３．９９－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２３（ｍ，２Ｈ）．
【０４５９】
実施例２３
【０４６０】

【化４８】
実施例２３の合成



【０４６１】
５－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミドの合成
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の５－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（８８ｍｇ、１当量、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（９．０ｍｇ、６０重量％、１．２当量、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間撹拌した後、２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（６０ｍｇ、３７μＬ、１．５当量、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１８時間撹拌した。この粗製物を分取ＨＰＬＣによって直接精製して、５－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（５３．７ｍｇ、１００μｍｏｌ、５４％）を得た。
【０４６２】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５３５．３４、実測値５３５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝９．７５５分（方法１）。
【０４６３】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．６０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｔ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０２－３．８１（ｍ，２Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２３（ｍ，２Ｈ）．
【０４６４】
実施例２４
【０４６５】

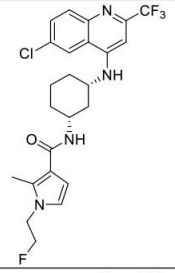
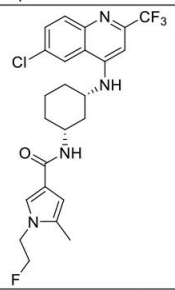
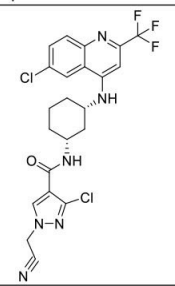
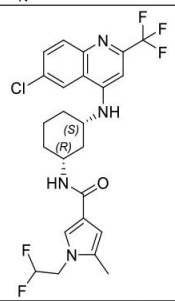
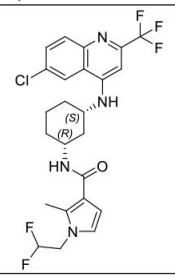
【化４９】
実施例２４の合成



【０４６６】
３－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の３－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１当量、２１２μｍｏｌ）の懸濁液に、トリエチルアミン（８５．７ｍｇ、１１８μＬ、４当量、８４７μｍｏｌ）、続いてＤＭＡＰ（５．１７ｍｇ、０．２当量、４２．３μｍｏｌ）及びメタンスルホン酸無水物（７３．８ｍｇ、２当量、４２３μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間、次いで５０℃で１時間撹拌した。粗製物を分取ＨＰＬＣによって直接精製して、３－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１９．４ｍｇ、３５．２μｍｏｌ、１６．６％収率）を得た。
【０４６７】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５５０．３８、実測値５５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝９．６４５分（方法１）。
【０４６８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．８８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．０１－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．２９－１．１９（ｍ，１Ｈ）．
【０４６９】
表５に列挙されている化合物は、スキーム５の手順を使用して作製した。
【０４７０】

【表６－１】

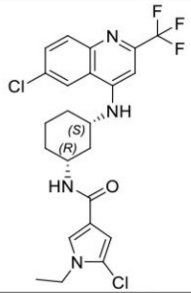
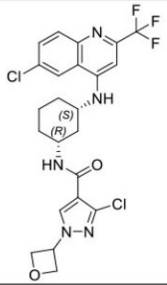
表５

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	5－1	9．353	496．17	497．2	[M＋H]$^+$	方法1
	5－2	9．058	496．17	497．2	[M＋H]$^+$	方法1
	5－3	0．565	525．36	526．9	[M＋H]$^+$	方法2
	5－4	9．28	514．93	515．2	[M＋H]$^+$	方法1
	5－5	9．573	514．93	515．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４７１】

【表６－２】

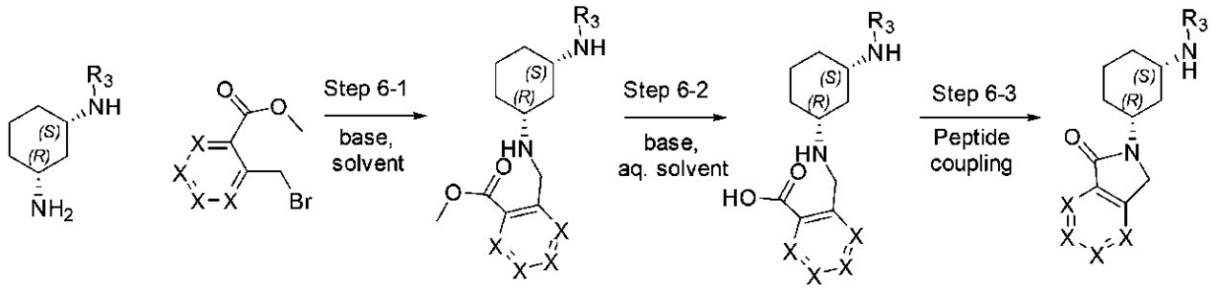
（表５の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	5－6	10．067	499．36	499．2	[M＋H]$^+$	方法1
	5－7	8．912	528．36	528．1	[M＋H]$^+$	方法1

【０４７２】

【化５０】

スキーム６



【０４７３】

試薬：Ｘは、独立してＣ又はＮである。工程６－１塩基（ＤＩＰＥＡ）、溶媒（ＤＭＦ）、工程６－２．ＮａＯＨ水溶液／ＴＨＦ、工程５－３．ペプチドカップリング条件（ＨＡＴＵ）、塩基（ＤＩＰＥＡ）、溶媒（ＤＭＦ）

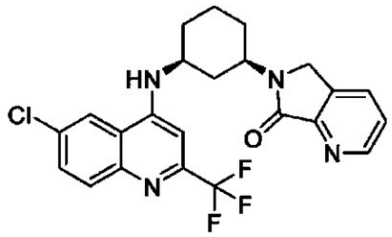
【０４７４】

実施例２５

【０４７５】

【化５１】

実施例２５の合成



【０４７６】

６－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－｛［６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－７－オンの合成

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩（５０ｍｇ、１当量、０．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（８５ｍｇ、０．１２ｍＬ、５当量、０．６６ｍｍｏｌ）及びメチル３－（ブロモメチル）ピコリネート（４６ｍｇ、１．５当量、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルに蓋をし、週末にかけて４０℃で加熱した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（３５→５５％のＨ２Ｏ中０．１％ギ酸及びＭｅＣＮ中０．１％ギ酸）によって精製して、６－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－５，６－ジヒドロ－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－７－オン（３７．１ｍｇ、８０．５μｍｏｌ、収率６１％）を得た。

【０４７７】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４６０．１３、実測値４６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝８．１１６分（方法１）。

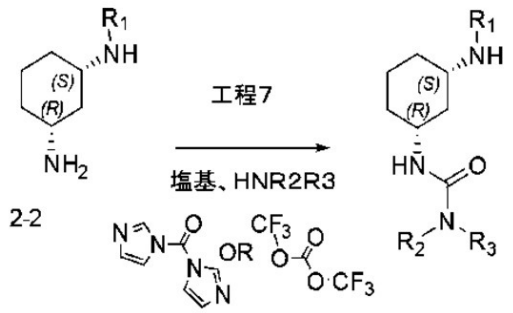
【０４７８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．５２（ａｐｐ ｑ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），４．４３－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．９８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，１Ｈ）．

【０４７９】

【化５２】

スキーム７



【０４８０】

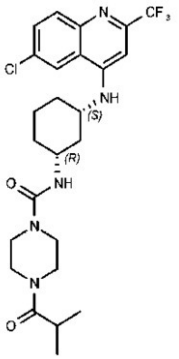
試薬：R_2R_3NH、ジ（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メタノン又はトリホスゲン、塩基（ＴＥＡ）、溶媒（ＤＣＭ）

【０４８１】

実施例２６

【０４８２】

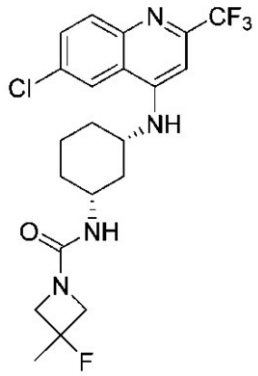
【化５３】
実施例２６の合成



【０４８３】
工程７．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－４－イソブチリルピペラジン－１－カルボキサミド
０℃のＤＣＭ（２０ｍＬ）中のジ（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メタノン（２．１４ｇ、５当量、１３．２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３４８ｍｇ、４７９μＬ、１．３当量、３．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン塩酸塩（１．００ｇ、１当量、２．６４ｍｍｏｌ）を１０分間隔で２回に分けて添加した。反応混合物を０℃で１時間、次いで室温で３０分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミドを得て、これを高真空下で乾燥させ、そのまま使用した。
【０４８４】
ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド（１００ｍｇ、５０重量％、１当量、１１４μｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－メチル－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン（８９．２ｍｇ、５当量、５７１μｍｏｌ）及びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（ＤＩＰＥＡ）（７３．８ｍｇ、９９．５μＬ、５当量、５７１μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。粗製物を逆相分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－４－イソブチリルピペラジン－１－カルボキサミド（２９．１ｍｇ、５５．３μｍｏｌ）を得た。
【０４８５】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５２６、実測値５２６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＲＴ＝８．１４１分（方法１）。
【０４８６】
実施例２７
【０４８７】

【化５４】

実施例２７の合成



【０４８８】

工程５．Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－カルボキサミドの合成

室温のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のＮ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－カルボキサミド（４０ｍｇ、１．０当量、０．０８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｄｅｏｘｏ－Ｆｌｕｏｒ（２９ｍｇ、１．５当量、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を室温で５分間撹拌した。飽和アンモニウムクロリド溶液（２ｍＬ）を滴加した。水層をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（５：１）（２×５ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－カルボキサミド（２３．５ｍｇ、５１．２μｍｏｌ、５８％）を得た。

【０４８９】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：４５８．１５、実測値４５９．２［Ｍ＋Ｈ］＋、ＲＴ＝８．６３８分（方法１）。

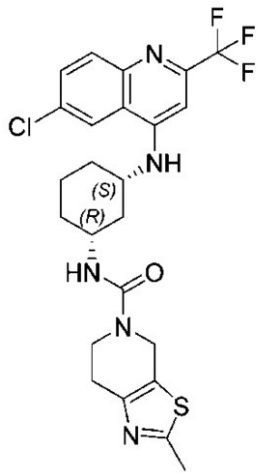
【０４９０】

実施例２８

【０４９１】

【化５５】

実施例２８の合成



【０４９２】
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－２－メチル－６，７－ジヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボキサミドの合成
ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン６０ｍｇ、１当量、０．１６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ０．１０ｇ、０．１４ｍＬ、５当量、０．７９ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、トリホスゲン４７ｍｇ、１当量、０．１６ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を０℃で１０時間撹拌した。その後、混合物に４，５，６，７－テトラヒドロ－２－メチルチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン（６１ｍｇ、２．５当量、０．３９ｍｍｏｌ）、続いてＤＩＰＥＡ（５０ｍｇ、７０μＬ、２．５当量）を添加した。反応混合物を５０℃で１８時間撹拌した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって直接精製して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）キノリン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－２－メチル－６，７－ジヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボキサミド（５２．６ｍｇ、１００μｍｏｌ、収率６４％）を得た。

【０４９３】
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）計算値：５２４．００、実測値５２４．２［Ｍ＋Ｈ］＋、ＲＴ＝８．５３４分（方法１）。

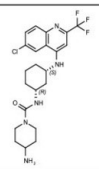
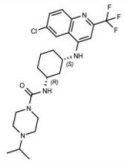
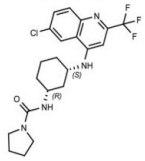
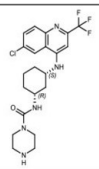
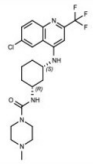
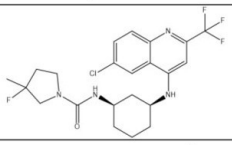
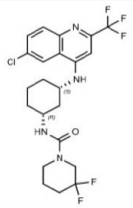
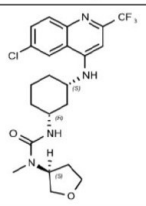
【０４９４】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．６０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），３．８２－３．６０（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｓ，２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｔ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．１９（ｍ，２Ｈ）．

【０４９５】
表６に列挙されている化合物は、スキーム７の手順を使用して作製した。

【０４９６】

【表７－１】

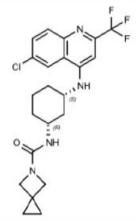
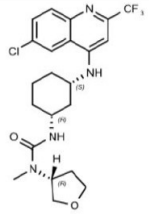
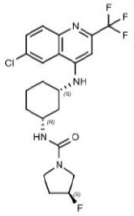
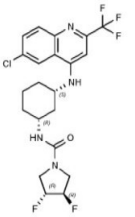
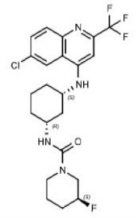
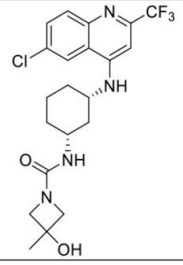
表６

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	6－1	0．406	469．94	470．1	[M＋H]$^+$	方法6
	6－2	0．427	497．99	498．3	[M＋H]$^+$	方法6
	6－3	0．556	440．9	441．3	[M＋H]$^+$	方法6
	6－4	0．409	455．91	456．2	[M＋H]$^+$	方法6
	6－5	0．783	469．94	470	[M＋H]$^+$	方法6
	6－6	8．762	472．91	473．3、474．2、475．1	[M＋H]$^+$	方法1
	6－7	9．340	490．9	491．3	[M＋H]$^+$	方法1
	6－8	8．059	470．92	471．2、472．2、473．3	[M＋H]$^+$	方法1

【０４９７】

【表７－２】

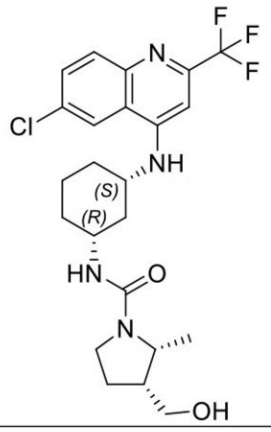
（表６の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	6－9	0．495	452．91	453．3	[M＋H]$^+$	方法2
	6－10	8．056	470．92	471．2、472．2、473．2	[M＋H]$^+$	方法1
	6－11	8．254	458．89	459．2	[M＋H]$^+$	方法1
	6－12	8．564	476．88	477．2	[M＋H]$^+$	方法1
	6－13	8．902	472．91	473．3	[M＋H]$^+$	方法1
	6－14	7．041	456．89	457．3、458．2、459．2	[M＋H]$^+$	方法1

【０４９８】

【表７－３】

（表６の続き）

構造	化合物番号	純度RT（分）	MW	観測されたm／z	イオン	純度法
	6－15	7．485	484．95	485．3	$[M+H]^+$	方法1

【０４９９】

実施例２９

ＭＲＧＰＲ　Ｘ２活性

ヒトＭＲＧＰＲ　Ｘ２を発現するように安定的にトランスフェクトされたＣＨＯ細胞を、５％のCO_2を用いて３７℃のインキュベーターで維持し、１０％のウシ胎児血清（ＦＢＳ）、１％のグルタマックス、１％のペニシリン／ストレプトマイシン、８００μｇ／ｍＬのジェネティシン（Ｇ４１８）、及び３００μｇ／ｍＬのハイグロマイシンＢを有するＦ１２（ＨＡＭ）培地で成長させた。

【０５００】

細胞を３８４ウェルアッセイプレートに１ウェル当たり２０，０００個の細胞で１２μＬのＯｐｔｉ－ＭＥＭにプレーティングし、インキュベーターに一晩保存した。アッセイの日に、ＤＭＳＯに１０ｍＭで可溶化した化合物を、Ｔｅｃａｎ　Ｄ３００Ｅデジタル分配器を使用して１０点曲線（１：３段階希釈で３０ｕＭの最終最高濃度）として添加した。アゴニストをアッセイ緩衝液（最終濃度５．７ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、４３ｍＭのＮａＣｌ、５０ｍＭのＬｉＣｌ、ｐＨ＝８）で希釈し、２μＬの適切なアゴニスト、コルチスタチン１４（ＣＰＣ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログＣＯＲＴ－００２）を各ウェルに添加した。アゴニストの最終濃度は、０．３μＭのコルチスタチンであった。ＤＭＳＯの最終濃度はプレート全体で一定に保たれた。プレートを暗所で、３７℃において１時間、次いで室温で１分間インキュベートした。Ｃｉｓｂｉｏから購入したＩＰ－Ｏｎｅ－Ｇｑキット（部品番号６２ＩＰＡＰＥＪ）に従って、ＩＰ－１標準物及びＨＴＲＦ検出試薬を添加し、暗所で、室温において１時間インキュベートした。プレートを、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　ｉＤ５プレート読み取り器で読み取った。ＨＴＲＦ比は生データから計算され、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを使用してグラフ化され、各化合物のＩＣ５０値が計算された。

【０５０１】

選択されたＭＲＧＰＲ　Ｘ２アンタゴニスト（０．３ｕＭのコルチスタチン－１４アゴニストに対する）の活性データを表６に示す。活性範囲を以下のように示す：「＋＋＋＋」は、１００ｎＭ未満のアンタゴニスト活性を示し、「＋＋＋」は、１００～５００ｎＭのアンタゴニスト活性を示し、「＋＋」は、５０１～１０００ｎＭの活性を示し、「＋」は、１００１～２５００ｎＭの活性を示し、「＋」は、２５００ｎＭを超える活性を示す。

【０５０２】

【表８－１】

表６

化合物番号	MRGPRX2 アンタゴニスト活性
実施例1	+++++
実施例3	+++
実施例14	+++++
実施例15	+++++
実施例19	+++++
1-3	+++++
1-8	++++
3-5	++++
3-6	++++
3-19	+++++
3-20	+++++
4-18	++++
4-22	++
4-29	++
4-31	+
4-35	++
4-40	++

化合物番号	MRGPRX2 アンタゴニスト活性
4-64	+
4-74	+
4-82	+
4-90	++
4-100	++
4-111	+
4-113	+
4-130	+++++
4-159	++++
4-165	+++
4-171	+++
4-172	++
4-181	++++
4-183	++
4-216	++++
4-223	+++++
4-225	+++++

【０５０３】

【表８－２】

（表６の続き）

化合物番号	MRGPRX2 アンタゴニスト活性
4-228	+++++
4-239	++++
4-240	+++++
4-241	+++++
4-245	+++++
4-249	++++
4-258	+++++
4-263	+++++
4-265	+++++
4-271	+++++
4-282	+++++
4-284	+++++
4-297	+++++
4-302	+++++
4-303	+++++
4-304	+++++
4-317	+++++
4-325	++++

化合物番号	MRGPRX2 アンタゴニスト活性
4-394	+++++
4-396	+++++
4-397	+++++
4-398	+++++
4-399	+++++
4-400	+++++
4-401	+++++
4-402	+++++
4-403	+++++
4-404	+++++
4-405	+++++
4-406	+++++
4-407	+++++
4-408	+++++
4-409	+++++
4-410	+++++
4-411	+++++
4-412	+++++

【０５０４】

【表８－３】
（表６の続き）

化合物番号	MRGPRX2 アンタゴニスト活性
4-413	+++++
4-414	+++++
4-415	+++++
4-416	+++++
4-417	+++++
4-418	+++++
4-419	+++++
4-420	+++++
4-421	+++++

化合物番号	MRGPRX2 アンタゴニスト活性
4-422	+++++
4-423	+++++
4-424	+++++
4-425	+++++
4-426	+++++
4-427	+++++
4-430	+++++
5-1	+++++
5-5	+++++

【０５０５】
実施例３０
肥満細胞ベーターヘキソサミニダーゼ放出アッセイ
ヒトＬＡＤ２細胞（ＮＩＨ）を、３７℃、５％のCO_2を用いてインキュベーター中で維持し、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン、５０ｍｇ／ｍｌのストレプトマイシン、及び１００ｎｇ／ｍｌのＳＣＦ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＰＥＰ０８６０）を補充したＳｔｅｍＰｒｏ－３４無血清培地（Ｇｉｂｃｏ　１０６３９０１１）中で、２～５×10^5個の細胞／ｍＬの濃度で培養し、１～２週間毎に半枯渇させた。
【０５０６】
細胞を２．５×10^5個の細胞／ｍＬでＳＣＦを含まない培地に移し、インキュベーター中で一晩保存した。アッセイの日に、細胞をアッセイ緩衝液（最終濃度１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭのＮａＣｌ、５．６ｍＭのＤ－グルコース、２．７ｍＭのＫＣｌ、１ｍＭのＭｇＣｌ、１．８ｍＭの$CaCl_2$、０．４ｍＭの$Na_2HPO_4.7H_2O$、０．０４％のＢＳＡ、ｐＨ＝７．４）で２回洗浄し、８０μＬのアッセイ緩衝液中で、２０，０００細胞／ウェルで９６ウェルのｖ底プレートに播種した。ＤＭＳＯ中１０ｍＭで可溶化されたアンタゴニスト化合物を、アッセイ緩衝液中で１０点曲線として１０×最終所望濃度（１：３連続希釈で１０μＭの最終最高濃度）に希釈し、１ウェル当たり１０μＬを添加した。次いで、プレートを３７℃で１時間インキュベートした。アゴニストをアッセイ緩衝液中で１０×所望濃度に希釈し、１０μＬの適切なアゴニストを各ウェルに添加した。アンタゴニストアッセイで使用したコルチスタチン－１４（Ｔｏｃｒｉｓ　３３７４）の最終濃度は、５００ｎＭであった。ＤＭＳＯの最終濃度はプレート全体で一定に保たれた。次いで、プレートを温風オーブン中で３７℃で３０分間インキュベートし、続いて４℃で５分間、４５０×ｇで遠心分離した。次いで、各ウェルからの５０μＬの上清を、１ウェル当たり１００μＬの基質溶液（最終濃度４０ｍＭのクエン酸、２０ｍＭのＮ

ａ$_2$ＨＰＯ$_4$．７Ｈ$_2$Ｏを含有するクエン酸緩衝液中の３．５ｍｇ／ｍＬのｐ－ニトロフェニル－Ｎ－アセチル－β－Ｄ－グルコサミニド（Ｓｉｇｍａ　４８７０５２）、ｐＨ＝４．５）を含有する９６ウェル平底プレートに移した。次いで、残りのアッセイ緩衝液中に残った細胞ペレットに、１５０μＬの０．１％のＴｒｉｔｏｎ－Ｘ－１００を各ウェルに添加し、上下にピペッティングすることによって再懸濁し、５０μＬの細胞溶解物を、１ウェル当たり１００μＬの基質溶液を含有する第２の９６ウェル平底プレートに移した。次いで、移した上清及び細胞溶解物を含有するプレートを、温風オーブン中で、３７℃において９０分間インキュベートした。インキュベーション後、５０μＬの４００ｍＭのグリシン緩衝液（ｐＨ１０．７）を各ウェルに添加し、プレートをＭｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　ｉＤ５プレートリーダーで読み取った（４０５ｎｍでの吸光度、参照フィルターは６２０ｎｍ）。バックグラウンドを差し引いた後、脱顆粒率（ベーター－ヘキソサミニダーゼ放出率）を、１００×（上清値）／（上清＋溶解物値）として計算し、続いてＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いて分析して、各化合物のＩＣ$_{50}$値を計算した。

【０５０７】

肥満細胞ベーター－ヘキソサミニダーゼ放出アッセイにおける選択されたＭＲＧＰＲ　Ｘ２アンタゴニストについての活性データを表７に示す。活性範囲を以下のように示し、「＋＋＋＋＋」は、１００ｎＭ未満のアンタゴニスト活性を示し、「＋＋＋＋」は、１００～５００ｎＭのアンタゴニスト活性を示し、「＋＋＋」は、５０１～１０００ｎＭの活性を示し、「＋＋」は１００１～２５００ｎＭの間の活性を示し、「＋」は＞２５００ｎＭの活性を示す。

【０５０８】

【表９】

表７

化合物番号	MRGPRX2アンタゴニスト活性
実施例1	＋＋＋＋＋
実施例14	＋＋＋＋＋
実施例15	＋＋＋＋＋
1－3	＋＋＋＋
1－8	＋
3－4	＋＋
4－225	＋＋＋＋＋
4－241	＋＋＋＋＋
4－303	＋＋＋＋＋
4－304	＋＋＋＋＋
4－306	＋＋＋＋＋
4－318	＋＋＋
4－400	＋＋＋＋＋
4－411	＋＋＋＋＋
4－414	＋＋＋＋＋
4－420	＋＋＋＋＋
4－430	＋＋＋＋＋

【０５０９】

実施例３１

マウスの薬物動態研究

化合物を５％のＤＭＳＯ、５％のＳｏｌｕｔｏｌ、並びにＣａ及びＭｇを含まない９０

％のＰＢＳ（ｐＨ７．４）中に、５ｍｇ／ｍＬの濃度で製剤化した。オスのＣ５７ＢＬ／６マウス（ｎ＝３／化合物）に、絶食しない条件下で強制経口投与により各化合物の５０ｍｇ／ｋｇ用量を投与した。血液試料は、投与後０．２５、０．５、１、２、４、８、及び２４時間で伏在静脈を介してＫ２－ＥＤＴＡ上に収集し、血漿を調製し、分析まで－８０℃以下で保存した。分析用の血漿試料調製は、アセトニトリル（内部標準物としてベラパミルを含む）を使用したタンパク質沈殿と、それに続く遠心分離によって行った。化合物濃度は、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して、１～４０００ｎＭの範囲を網羅する１２点の検量線と比較して抽出血漿で測定した。Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎを使用した非区画分析を使用して、曲線下面積、クリアランス、半減期などの薬物動態パラメータを推定した。投与用量は、ＵＰＬＣ－ＵＶによる残留投与物質の分析により、単体点校正試料と比較して確認された。これらの研究の結果を表８に示す。

【０５１０】

【表１０】

表８

化合物名	Cmax（uM）	AUC0～最後（uM×時間）	AUC0～24（uM×時間）	PK:Tmax（時間）
実施例1	6．1	78	78	8
実施例15	36	140	140	1
1－3	13	83	83	0．83
1－4	8．6	120	120	6．7
1－8	48	650	650	8
3－4	30	230	230	3．3
3－19	46	220	220	0．83
4－366	44	290	290	1
4－399	19	230	230	3．7
4－400	61	640	640	1．3
4－402	14	150	150	2
4－403	15	130	130	2．3
4－409	25	280	280	2．7
4－414	11	140	140	4
6－9	5．1	42	43	3．3

【０５１１】

実施例３２

エバンスブルー血管透過性アッセイ

８～１０週齢のＣ５７ＢＬ／６Ｊ（株０００６６４、Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）又はＭｒｇｐｒＸ２ノックイン（Ｍｒｇｂ２ＫＩ、Ｅｓｃｉｅｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ．）マウスをイソフルランで麻酔し、研究開始の５～６日前に背中を剃毛した。試験当日、エバンスブルー注射の３時間前に、ビヒクル又はＥＰ８６１５を１００、３０、２０、１０、又は３ｍｇ／ｋｇでマウスに投与した。動物を拘束し、イソフルラン下に置く前に、０．９％の生理食塩水中の２００μｌの１％のエバンスブルー（カタログ番号３１４－１３－６）、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）を静脈内（ＩＶ）に注射した。ＩＶ注射の１０分後、動物を麻酔下で維持し、２５μｌのビヒクルＰＢＳ、コルチスタチン－１４（Ｃ－１４、３００ｎＭ、カタログ番号３３７４、Ｔｏｃｒｉｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、イカチバント（ＨＯＥ－１４０、３８μＭ、カタログ番号３０１４、Ｔｏｃｒｉｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、又はヤギ抗マウスＩｇＥ（５０μｇ／ｍｌ、ａｂ９１６２、Ａｂｃａｍ）を皮内注射した。皮内注射の１０分後、動物を写真撮影し、　殺した。注射部位周辺の皮膚を８ｍｍの円形皮膚パンチで穿刺し、秤量し、１．５ｍｌのエッペンドルフチューブに入れた。エバンスブルー染料を、チューブ

に１ｍＬのホルムアミド（ＢＰ２２７－５００、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を添加することによって組織から抽出し、次いで、これをホイルで覆ってボルテックスし、５５℃で一晩置いた。次いで、２００μｌの、ホルムアミド中の抽出色素を、既知のエバンスブルー濃度標準の標準曲線とともに、９６ウェルプレートに二連で入れた。プレートをプレートリーダーで、６２０ｎＭで読み取り、結果を１ｍｇの組織当たりの染料のμｇとして表した。ソフトウェアＧｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ　８（Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を用いて統計的検定を行った。データは、平均、及び平均の標準誤差として表す。対応のないｔ検定を使用して、群間の統計的差異を比較した。

【０５１２】

上に記載した様々な実施形態を組み合わせ、更なる実施形態を提供することができる。本明細書で言及された、及び／又は出願データシートに列挙された米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、及び非特許刊行物は全て、その全体が参照により本明細書に援用される。実施形態の態様は、様々な特許、出願、及び刊行物の概念を用いて、必要に応じて修正して、なお更なる実施形態を提供することができる。

【０５１３】

上で詳述した説明を考慮して、これらの変更及び他の変更を実施形態に行うことができる。概して、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、特許請求の範囲を、明細書及び特許請求の範囲に開示される具体的な実施形態に限定するものと解釈すべきではなく、このような特許請求の範囲によって権利が与えられる均等物の全範囲に沿った全ての可能な実施形態を含むと解釈すべきである。したがって、特許請求の範囲は、本明細書の開示によって制限されるものではない。

【０５１４】

本出願は、２０２０年９月２５日に出願された米国仮出願第６３／０８３，６３８号並びに２０２１年２月３日に出願された米国仮出願第６３／１４５，４０７号及び２０２１年６月１７日に出願された同第６３／２１１，９８７号に対する優先権の利益を主張し、これらの出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/052044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D215/40 C07D239/94 C07D401/12 C07D403/12 A61K31/517
A61P17/04
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 371 376 A1 (NIPPON SHINYAKU CO LTD [JP]) 17 December 2003 (2003-12-17) claims; examples	1-61

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 December 2021	20/12/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Beyss-Kahana, Ellen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/052044

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1371376 A1	17-12-2003	CA 2441425 A1	26-09-2002
		CN 1509184 A	30-06-2004
		EP 1371376 A1	17-12-2003
		JP WO2002074341 A1	14-10-2004
		KR 20030085005 A	01-11-2003
		US 2004116450 A1	17-06-2004
		US 2008103162 A1	01-05-2008
		US 2008103163 A1	01-05-2008
		WO 02074341 A1	26-09-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
A61K 31/517(2006.01)	A61K 31/517		4C086
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12		
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12		
A61K 31/4709(2006.01)	A61K 31/4709		
A61K 31/5377(2006.01)	A61K 31/5377		
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506		
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/496		
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	106Z	
A61K 31/497 (2006.01)	A61K 31/497		
C07D 498/10 (2006.01)	C07D 471/04	108X	
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 498/10		
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 487/04	144	
C07D 417/12 (2006.01)	A61K 31/519		
C07D 409/14 (2006.01)	C07D 417/12		
A61K 31/475 (2006.01)	C07D 409/14		
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 487/04	137	
C07D 417/14 (2006.01)	A61K 31/475		
C07D 513/04 (2006.01)	C07D 405/12		
A61K 31/542 (2006.01)	C07D 417/14		
A61K 31/538 (2006.01)	C07D 513/04		
C07D 405/14 (2006.01)	A61K 31/542		
A61K 31/4985(2006.01)	A61K 31/538		
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 405/14		
C07D 401/14 (2006.01)	A61K 31/4985		
A61K 31/5025(2006.01)	C07D 409/12		
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 401/14		
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/5025		
C07D 493/08 (2006.01)	C07D 471/04	113	
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 413/14		
C07D 491/052 (2006.01)	C07D 471/04	104Z	
A61P 17/04 (2006.01)	A61K 31/541		
A61P 37/08 (2006.01)	C07D 493/08		
A61P 27/02 (2006.01)	C07D 495/04	103	
A61P 17/06 (2006.01)	C07D 471/04		
A61P 25/04 (2006.01)	C07D 491/052		
A61P 25/06 (2006.01)	C07D 513/04	301	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 17/04		
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/08		
A61P 19/02 (2006.01)	A61P 27/02		
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 17/06		
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 25/04		
	A61P 25/06		
	A61P 29/00		
	A61P 29/00	101	
	A61P 37/06		
	A61P 19/02		
	A61P 35/00		
	A61P 35/02		

(32)優先日　令和3年6月17日(2021.6.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,D

J,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ

(74)代理人　100138210
弁理士　池田 達則
(72)発明者　マリオン ラニアー
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，サイエンス センター ドライブ １０５７８，スイート ２５０，シー／オー エサイエント ファーマシューティカルズ，インコーポレイティド
(72)発明者　マーカス ベーム
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，サイエンス センター ドライブ １０５７８，スイート ２５０，シー／オー エサイエント ファーマシューティカルズ，インコーポレイティド
(72)発明者　リミング ホアン
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，サイエンス センター ドライブ １０５７８，スイート ２５０，シー／オー エサイエント ファーマシューティカルズ，インコーポレイティド
(72)発明者　エスター マーティンボロー
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，サイエンス センター ドライブ １０５７８，スイート ２５０，シー／オー エサイエント ファーマシューティカルズ，インコーポレイティド
(72)発明者　マルコス センツ
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，サイエンス センター ドライブ １０５７８，スイート ２５０，シー／オー エサイエント ファーマシューティカルズ，インコーポレイティド
(72)発明者　ブランドン セルフリッジ
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，サイエンス センター ドライブ １０５７８，スイート ２５０，シー／オー エサイエント ファーマシューティカルズ，インコーポレイティド
(72)発明者　アダム イェーガー
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，サイエンス センター ドライブ １０５７８，スイート ２５０，シー／オー エサイエント ファーマシューティカルズ，インコーポレイティド

Ｆターム（参考）
4C050 AA01 BB04 BB05 CC04 CC05 CC07 CC08 CC18 EE01 EE02 EE03 FF02 FF03 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB04 BB05 BB06 BB09 CC14 CC22 CC25 CC31 CC34 CC41 CC42 CC47 CC51 CC52 CC54 CC61 CC62 CC67 CC72 CC73 CC75 CC76 CC78 CC79 CC81 CC92 CC94 DD02 DD03 DD04 DD06 DD10 DD12 DD14 DD22 EE01
4C065 AA03 AA04 BB03 BB04 BB05 BB06 BB09 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 HH08 JJ01 KK01 KK08 LL01 PP04 PP19
4C071 AA03 BB01 CC02 CC11 CC21 EE06 EE13 FF03 FF04 FF16 GG01 GG02 HH28 JJ01 JJ05 LL01
4C072 AA01 AA04 BB02 CC02 CC11 CC16 EE02 EE13 EE17 FF07 GG01 GG07 HH01 HH07 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC42 BC46 BC48 BC50 BC73 BC74

Fターム（参考） BC74 BC88 BC89 CB03 CB05 CB29 GA02 GA03 GA07 GA08
GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13
ZB15 ZB26 ZB27