

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6154887号
(P6154887)

(45) 発行日 平成29年6月28日 (2017. 6. 28)

(24) 登録日 平成29年6月9日 (2017. 6. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/56 (2006. 01)
 C O 7 D 401/06 (2006. 01)
 C O 7 D 401/14 (2006. 01)
 C O 7 D 409/06 (2006. 01)
 C O 7 D 403/06 (2006. 01)

C O 7 D 231/56 D
 C O 7 D 401/06 C S P
 C O 7 D 401/14
 C O 7 D 409/06
 C O 7 D 403/06

請求項の数 17 (全 367 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-501784 (P2015-501784)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)
 (65) 公表番号 特表2015-514072 (P2015-514072A)
 (43) 公表日 平成27年5月18日 (2015. 5. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/031507
 (87) 国際公開番号 W02013/142266
 (87) 国際公開日 平成25年9月26日 (2013. 9. 26)
 審査請求日 平成28年3月14日 (2016. 3. 14)
 (31) 優先権主張番号 61/613, 442
 (32) 優先日 平成24年3月20日 (2012. 3. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514150941
 セラゴン ファーマシューティカルズ、インク.
 アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州 サンディエゴ スイート・シャープ 301 エル・カミーノ・リアル 12780
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 スミス、ニコラス、ディー.
 アメリカ合衆国 92109 カリフォルニア州 サンディエゴ ベリル・ストリート 1204

最終頁に続く

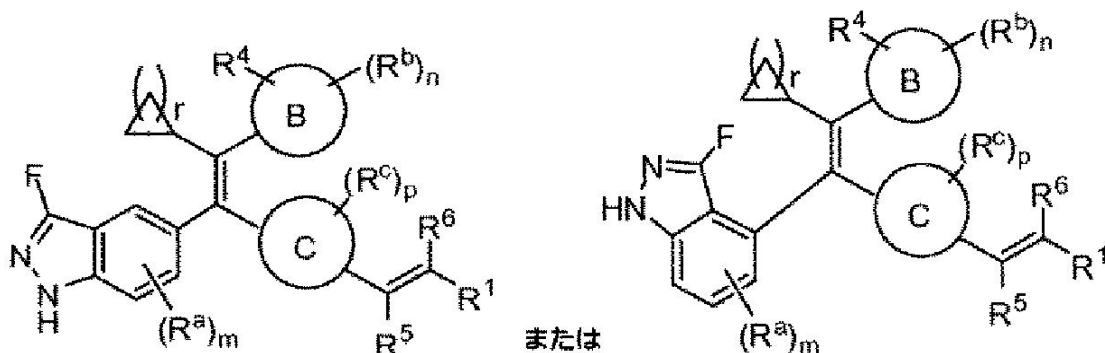
(54) 【発明の名称】 エストロゲン受容体モジュレーターおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩であって、
 該化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有し、

【化 1】



式中、

環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または

環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、

【化 2】



それぞれの R^a は、H、ハロゲン、-NR⁷R⁸、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、置換または非置換の C₁-C₆ アルキル、置換または非置換の C₂-C₆ アルケニル、C₂-C₆ アルキニル、置換または非置換の C₁-C₆ フルオロアルキル、および、置換または非置換の C₁-C₆ ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、-NR⁷R⁸、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-NHS(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R⁸、-OCO₂R⁹、-C(=O)N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁷C(=O)N(R⁸)₂、-NR⁷C(=O)R⁹、-NR⁷C(=O)OR⁹、置換または非置換の C₁-C₆ アルキル、置換または非置換の C₂-C₆ アルケニル、置換または非置換の C₂-C₆ アルキニル、置換または非置換の C₁-C₆ フルオロアルキル、置換または非置換の C₁-C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₁-C₆ フルオロアルコキシ、置換または非置換の C₁-C₆ アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、-CN、-OH、-OR⁹、C₁-C₆ アルキル、または、C₁-C₆ フルオロアルキルから独立して選択され、

R⁴ は、H、ハロゲン、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-NHS(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R⁸、-C(=O)N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、C₁-C₆ アルキル、C₂-C₆ アルケニル、C₂-C₆ アルキニル、C₁-C₆ フルオロアルキル、または、C₁-C₆ ヘテロアルキルであり、

R⁵ は H、C₁ - C₄ アルキル、または、ハロゲンであり、

R⁶ は H、C₁ - C₄ アルキル、または、ハロゲンであり、

R⁷ はHまたはC₁ - C₆ アルキルであり、

それぞれの R⁸ は、H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₂ - C₆ アルケニル、置換または非置換の C₂ - C₆ アルキニル、置換または非置換の C₁ - C₆ フルオロアルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され。

それぞれの R⁹ は、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ フルオロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアル

キル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

mは、0、1、2、または、3であり、

nは、0、1、2、または、3であり、

pは、0、1、または、2であり、および、

rは、1、2、3または、4であり、

ただし、化合物は、

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、

(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、

10

(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-シクロプロピルアクリルアミド、

20

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド、または、

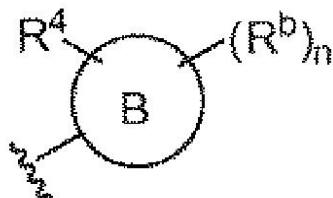
(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アクリルアミド

ではない、化合物。

【請求項2】

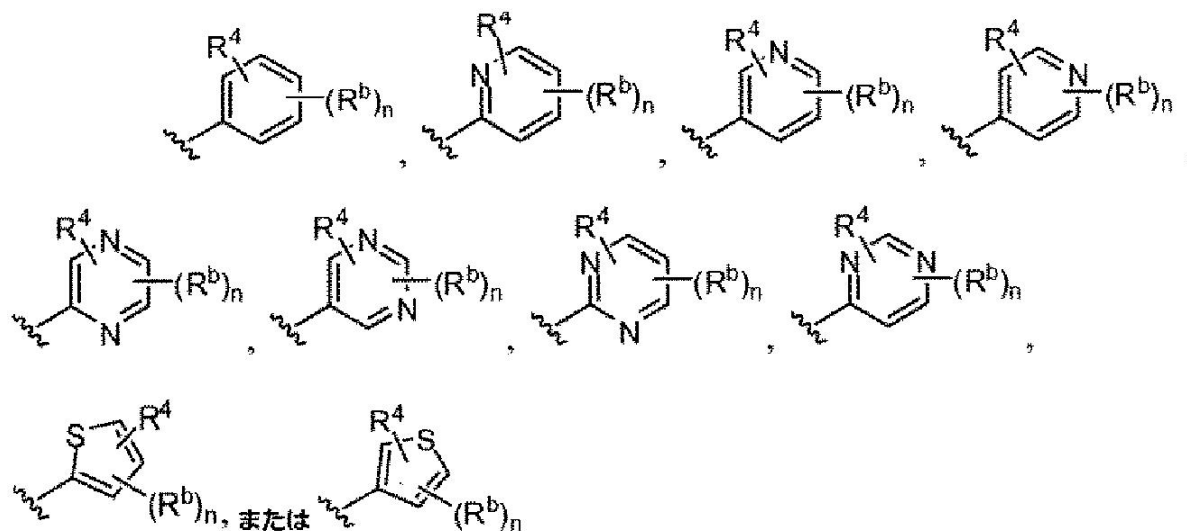
【化3】

30



は

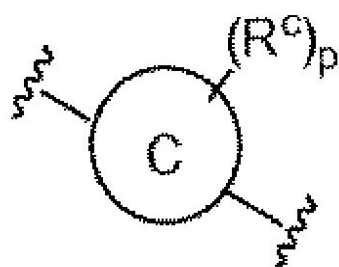
【化 4】



10

であり、

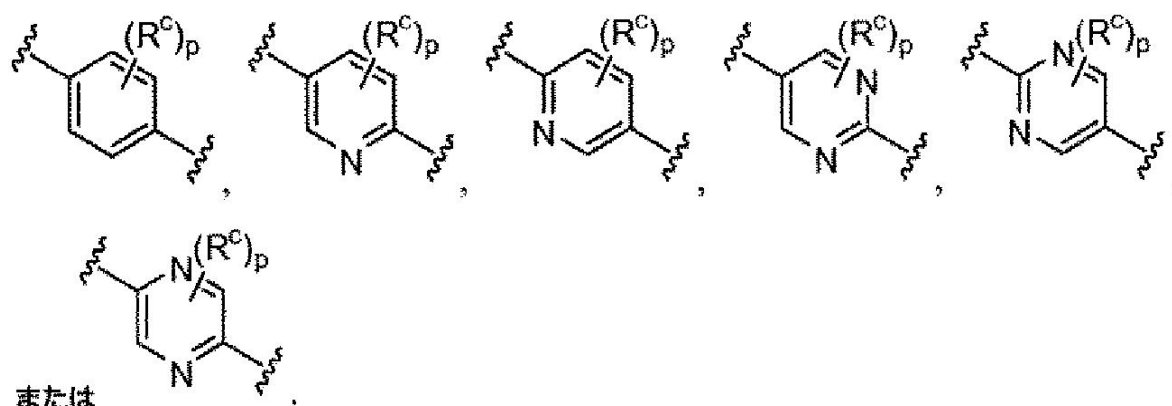
【化 5】



20

は

【化 6】



30

または

である、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

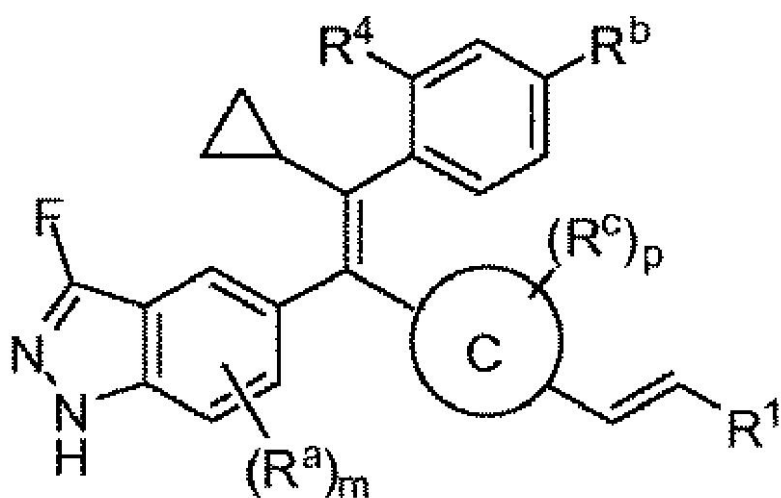
r は 2 である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

化合物は、以下の構造を有し、

40

【化 7】



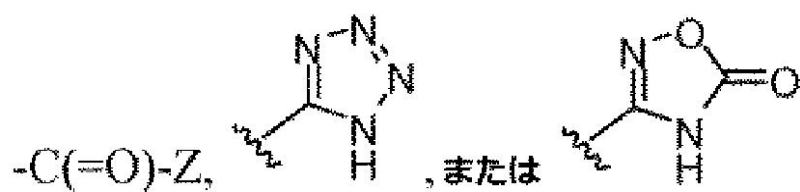
10

式中、

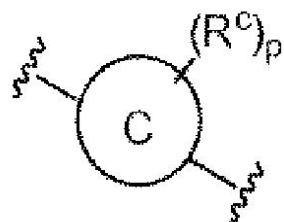
 R^1 は以下であり、

【化 8】

20

Z は $-OH$ であり、

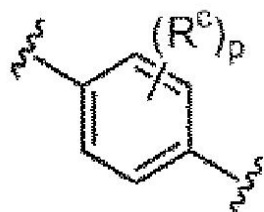
【化 9】



30

は

【化 10】



40

であり、

R^a は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、

R^b は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、

R^c は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、

50

または、 $-\text{CF}_3$ であり、

R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

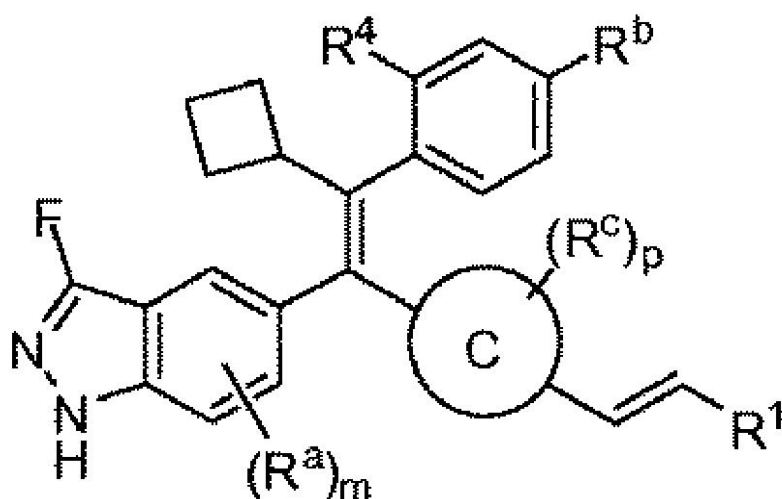
m は、0 または 1 であり、

p は、0 または 1 である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

化合物は、以下の構造を有し、

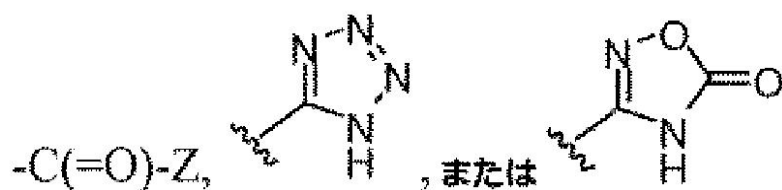
【化 1 1】



式中、

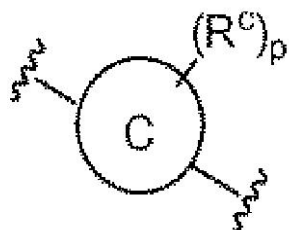
R^1 は以下の通りであり、

【化 1 2】



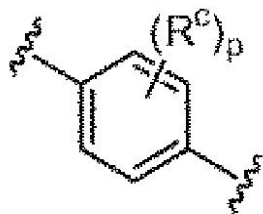
Z は $-\text{OH}$ であり、

【化 1 3】



は

【化 1 4】



であり、

R^a は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

R^b は、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

R^c は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または、 $-\text{CF}_3$ であり、

R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

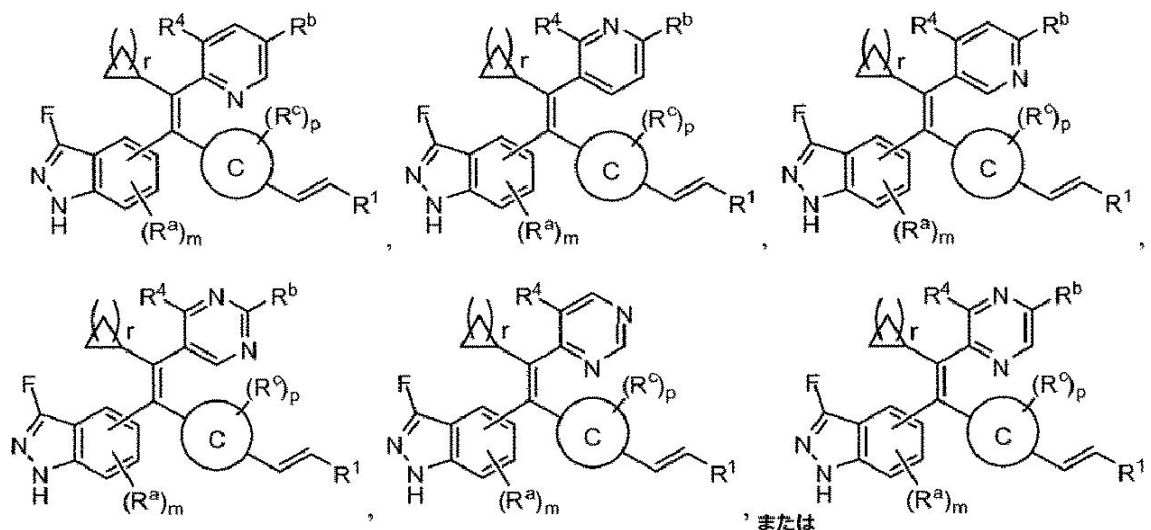
m は 0 または 1 であり、

p は 0 または 1 である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

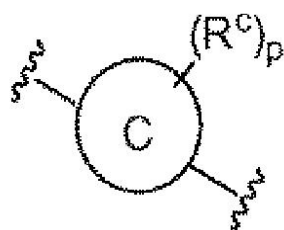
化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【化 1 5】



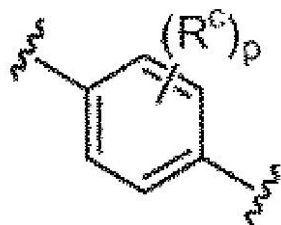
【請求項 7】

【化 1 6】



は

【化 17】



であり、

R^a は、H、F、Cl、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^c は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルであり、

R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

m は、0 または 1 であり、

p は 0 または 1 である、請求項 1 乃至 3、または、請求項 6 のいずれかに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

R^a は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、

R^b は、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、

R^c は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、または、 $-CF_3$ であり、

R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ である、請求項 1 乃至 3、あるいは、請求項 6 または 7 のいずれかに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

化合物は、

(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダ

10

20

30

40

50

- ゾール-5-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-(3-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸；
 (E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-フェニルビニル)-2-メチルフェニル)アクリル酸；
 (E)-3-((4-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-フェニルビニル)-3-メトキシフェニル)アクリル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロ
 ブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリ
 ル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロ
 ブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アク
 リル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-(3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)ビニル
)フェニル)アクリル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル
 酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-(3-((トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ビニル)フ
 ェニル)アクリル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロ
 ブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アク
 リル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロ
 ブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アク
 リル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-シクロ
 ブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリ
 ル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)
 フェニル)アクリル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリ
 ル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジシアノフェニル)-
 1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アク
 リル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロ
 ブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アク
 リル酸；
 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ザール-5-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)ア
 クリル酸；

10

20

30

40

50

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - メチル - 4 - (メチルチオ) フェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - (メチルチオ) フェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (3 - シアノピリジン - 4 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

10

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - シアノチオフェン - 3 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

20

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 2 - (6 - エトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

30

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

40

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 2 - (6 - エトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

50

エニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - シアノ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - ((5 - メチルスルホニル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (o - トリル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

10

20

30

40

50

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

10

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

20

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - メチルチオフェン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 2 - (2, 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

30

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

40

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (5 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ビニル) フ

50

エニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) ピラジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (6 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) ピリジン - 3 - イル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) ピリミジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

10

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ((Z) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸 ;

20

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリル酸 ;

5 - ((E) - 1 - (4 - ((E) - 2 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) - 2 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 - シクロブチルビニル) - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール ;

5 - ((E) - 1 - (4 - ((E) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) - 2 - シクロブチル - 2 - フェニルビニル) - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール ;

30

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - メチルチオフエン - 3 - イル) ビニル) フェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - アクリルアミド ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) アクリルアミド ;

40

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) - N - (1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) 2 - フェニルビニル) フェニル) - N - メチルアクリルアミド ;

(E) - N - (2 - クロロエチル) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダ

50

ゾール-5-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

10

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

3-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン；

3-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン；

20

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリルイミドアミド；

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピルビニル)フェニル)アクリル酸；

30

(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

40

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-(3-シアノピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸；

(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロ-3-シアノピリジン-2-イル)-2

50

ーシクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸;

(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸;

(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸;

(E)-3-(4-((Z)-2-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸;

(E)-3-(4-((Z)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸;

(E)-エチル3-(4-((Z)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリレート;

(E)-3-(4-((Z)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸;

(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸;

(E)-3-(4-((E)-2-(4,6-bis(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸;

(E)-3-(5-((Z)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸;

(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸;

(E)-3-(4-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸;

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)ブト-2-エノン酸;

(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-2-メチルアクリル酸;

(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸;

(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸;

(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸;

(E)-3-(4-((Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸;

10

20

30

40

50

(E) - 3 - (5 - ((Z) - 2 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリル酸;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸;

3 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) スチリル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン;

3 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) スチリル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン;

2 - ((E) - 1 - シクロブチル - 2 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - ((E) - 2 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ビニル) フェニル) ビニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸;

3 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) スチリル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 (4 H) - オン;

5 - ((E) - 1 - (4 - ((E) - 2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) - 2 - シクロブチル - 2 - フェニルビニル) - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピルビニル) フェニル) アクリル酸;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (o - トリル) ビニル) フェニル) アクリル酸;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ビニル) フェニル

10

20

30

40

50

) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピルビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

10

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピル - 2 - (6 - エトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピルビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピルビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロピルビニル) フェニル) アクリル酸；

20

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (2 - フルオロフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチルビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (o - トリル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

30

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

40

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸；

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチルビニル) フ

50

エニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチル - 2 - (6 - エトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチルビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチルビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロブチルビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - シアノ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロブチルビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 2 - (4 - エトキシフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 2 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 2 - (4 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

2 - (N - ((E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリルオイル) スルファモイル) 酢酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (5 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

10

20

30

40

50

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

10

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

20

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

30

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 2 - (3, 5 - ジメチルチオフェン - 2 - イル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (5 - シアノ - 3 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

40

(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (3 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

または、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (3 - シアノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸 ;

あるいは、その薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

50

請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、および、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 1】

医薬組成物は、静脈注射、皮下注射、経口投与、または、局所投与のために調剤される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、ゲル剤、分散剤、懸濁剤、溶剤、エマルション、軟膏、または、ローション剤である、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

哺乳動物の癌の処置で使用される、請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

哺乳動物の乳癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、または、子宮癌の処置で使用される、請求項 1 3 に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 5】

哺乳動物のエストロゲン受容体依存性の、または、エストロゲン受容体媒介性の疾患または疾病で使用される、請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 6】

エストロゲン受容体依存性の、または、エストロゲン受容体媒介性の疾患または疾病は、中枢神経系（C N S）欠損、心血管系欠損、血液系の欠損、免疫疾患および炎症疾患、感染症に対する感受性、代謝障害、神経学的欠損、精神医学的欠損、および、生殖欠損から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

哺乳動物の骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸部癌、肺癌、平滑筋腫、子宮平滑筋腫、のぼせ、アルコール中毒、片頭痛、大動脈瘤、心筋梗塞に対する感受性、大動脈弁硬化症、心疾患、冠動脈疾患、高血圧症、深部静脈血栓症、グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、硬変、B 型肝炎、慢性肝疾患、骨密度、胆汁うっ滞、尿道下裂、肥満、変形性関節症、骨減少症、骨粗鬆症、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、目まい、神経性食欲不振、注意欠陥多動性障害（A D H D）、認知症、大うつ病性障害、精神病、初経年齢、子宮内膜症、または、不妊症の処置で使用される、請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

<関連出願>

本出願は、2 0 1 2 年 3 月 2 0 日に出願された、「エストロゲン受容体モジュレーターおよびその使用」と題された米国仮特許出願第 6 1 / 6 1 3 , 4 4 2 号の利益を主張するものであり、全体として参照することによって本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本明細書には、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、代謝物、プロドラッグを含む化合物、そのような化合物を製造する方法、そのような化合物を含む医薬組成物、および、エストロゲン感受性、エストロゲン受容体依存性、または、エストロゲン受容体媒介性の疾患または疾病を処置、予防、または、診断するために、そのような化合物を使用する方法が記載されている。

【背景技術】

【0 0 0 3】

エストロゲン受容体（「E R」）は、内因性のエストロゲンとの相互作用を介して様々な生物学的作用の誘発を媒介する、リガンド活性化転写調節タンパク質である。内因性の

10

20

30

40

50

エストロゲンは 17β -エストラジオールおよびエストロンを含んでいる。ERは2つのアイソフォーム、ER- α とER- β を有することが分かっている。

【0004】

エストロゲンとエストロゲン受容体は、乳癌、肺癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、子宮内膜癌、子宮癌などの多くの疾患または疾病や、それ以外の疾患または疾病に関係している。

【発明の概要】

【0005】

1つの態様において、エストロゲン受容体によってエストロゲンの効果を減少させ、および／または、エストロゲン受容体の濃度を低下させる化合物であって、したがって、エストロゲンおよび／またはエストロゲン受容体の作用が病因または病理に関与しているか、あるいは、その少なくとも1つの症状の一因となっている疾患または疾病を処置または予防する薬剤として有用である化合物が本明細書で提示されており、エストロゲンおよび／またはエストロゲン受容体の作用は望ましくないものである。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は、エストロゲン受容体分解化合物である。

【0006】

1つの態様において、本明細書に記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩またはN-オキシドは、ER関連の疾患または疾病の処置に役立ち、これらは、限定されないが、癌（例えば、骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、および、子宮癌）、平滑筋腫（例えば、子宮平滑筋腫）、中枢神経系（CNS）欠損（例えば、アルコール中毒、片頭痛）、心血管系欠損（例えば、大動脈瘤、心筋梗塞に対する感受性、大動脈弁硬化症、心疾患、冠動脈疾患、高血圧症）、血液系の欠損（例えば、深部静脈血栓症）、免疫疾患および炎症疾患（例えば、グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、硬変）、感染症（例えば、B型肝炎、慢性肝疾患）に対する感受性、代謝障害（例えば、骨密度、胆汁うっ滞、尿道下裂、胆汁うっ滞、尿道下裂、肥満、変形性関節症、骨減少症、骨粗鬆症）、神経学的欠損（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、目まい）、精神医学的欠損（例えば、神経性食欲不振、注意欠陥多動性障害（ADHD）、認知症、大うつ病性障害、精神病）、および、生殖欠損（例えば、初経年齢、子宮内膜症、不妊症）に関連したER- α 機能不全を含む。

【0007】

1つの態様では、化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、代謝物、および、プロドラッグが本明細書に記載される。本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、および、表1に記載の化合物）は、エストロゲン受容体モジュレーターである。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1に記載の化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1に記載の化合物は、エストロゲン受容体分解剤（receptor degraders）である。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1に記載の化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストであると同様にエストロゲン受容体分解剤である。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1に記載の化合物は、最小のエストロゲン受容体アゴニスト活性を示す、または、なんのエストロゲン受容体アゴニスト活性も示さない。いくつかの実施形態では、癌を処置する文脈において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1に記載の化合物は、完全な、または、長期間続く腫瘍の縮小、処置に対する耐性の

10

20

30

40

50

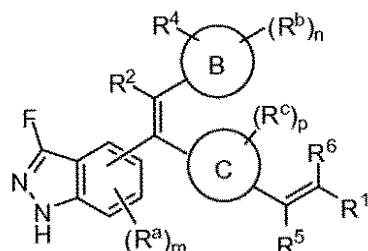
発生率または進行速度の低下、および／または、腫瘍侵襲性の減少によって特徴付けられる、治療活性の改善をもたらす。

【0008】

1つの態様において、式(I)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、代謝物、または、プロドラッグが本明細書に記載され、

【0009】

【化1】



式 (I)

式中、

環Bは、フェニル、ナフチル、5員環の単環式ヘテロアリール、6員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10員環の二環式ヘテロアリールであり、

環Cは、フェニル、5員環の単環式ヘテロアリール、または、6員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、または、カルボン酸バイオアイソスターであり、

Zは、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NHOH$ 、または、 $-NR^7OR^9$ であり、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル (deuteroalkyl)、または、 C_3-C_6 シクロアルキルであり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^5 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 はHまたは C_1-C_6 アルキルであり、

10

20

30

40

50

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

mは、0、1、2、または、3であり、

nは、0、1、2、または、3であり、および、

pは、0、1、または、2であり、

ただし、化合物は、(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール(indazol)-5-イル)-2-フェニルブト(but)-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-シクロプロピルアクリルアミド、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド、または、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アクリルアミドではない。

【0010】

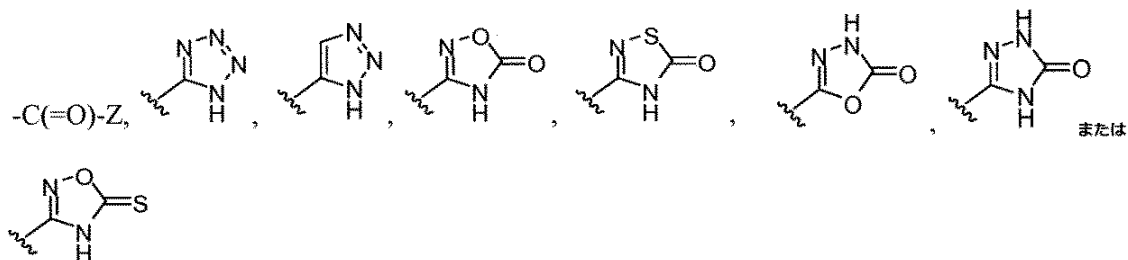
任意のおよびすべての実施形態に関して、置換基は、リストされた代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、または、カルボン酸バイオアイソスターである。他の実施形態において、 R^1 は、 $-C(C=O)-Z$ である。いくつかの他の実施形態において、 R^1 はカルボン酸バイオアイソスターである。いくつかの実施形態では、Zは、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、または、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ である。いくつかの実施形態において、Zは $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。いくつかの実施形態では、Zは $-OH$ または $-OR^9$ である。いくつかの実施形態において、Zは $-OH$ である。

【0011】

いくつかの実施形態では、 R^1 は以下の通りである。

【0012】

【化 2】

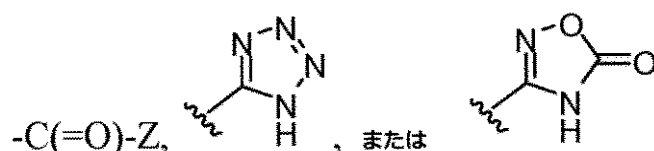


他の実施形態において、 R^1 は以下の通りである。

10

【0013】

【化 3】

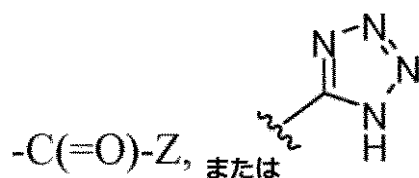


いくつかの実施形態において、 R^1 は以下の通りである。

20

【0014】

【化 4】



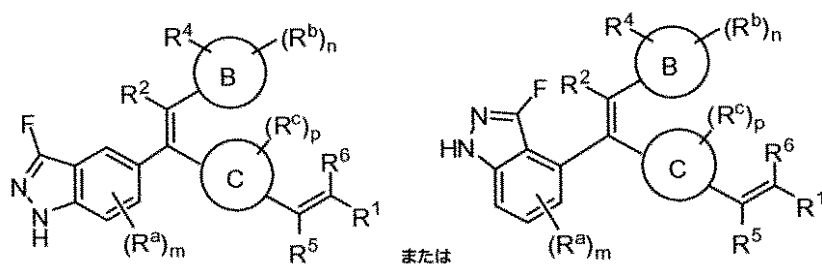
【0015】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【0016】

30

【化 5】



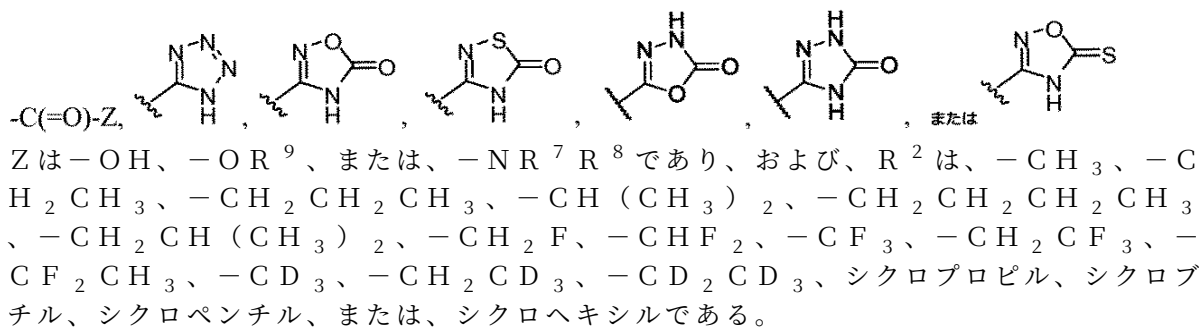
【0017】

40

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環 C は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下であり、

【0018】

【化 6】



10

【0019】

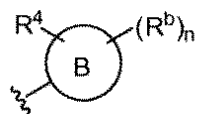
いくつかの実施形態において、環 B は、フェニル、チエニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、または、ピラジニルであり、および、環 C は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、または、ピラジニルである。

【0020】

いくつかの実施形態では、

【0021】

【化 7】

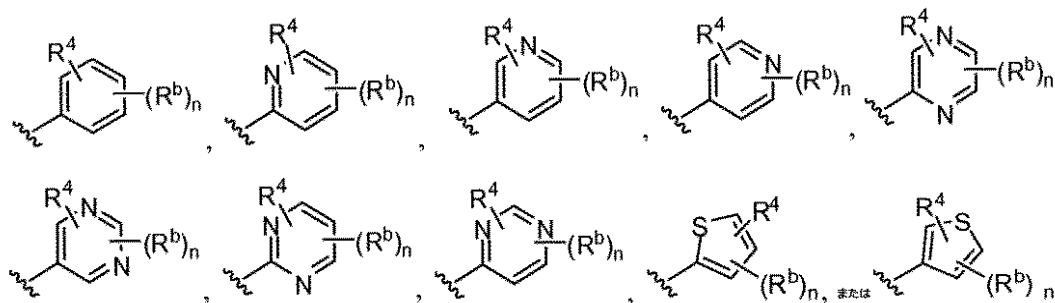


20

は、

【0022】

【化 8】

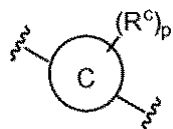


30

であり、

【0023】

【化 9】

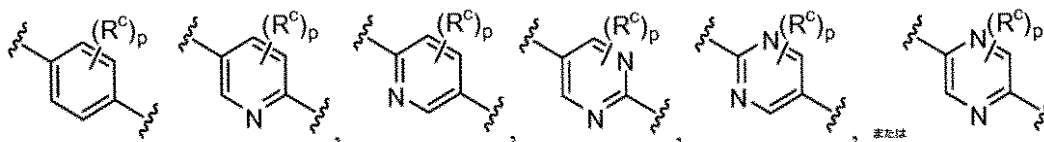


40

は、

【0024】

【化 10】



50

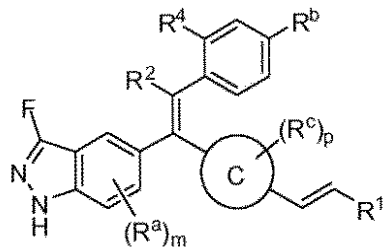
である。

【0025】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0026】

【化11】



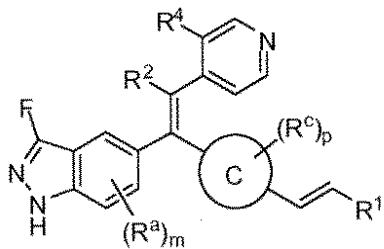
10

【0027】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0028】

【化12】



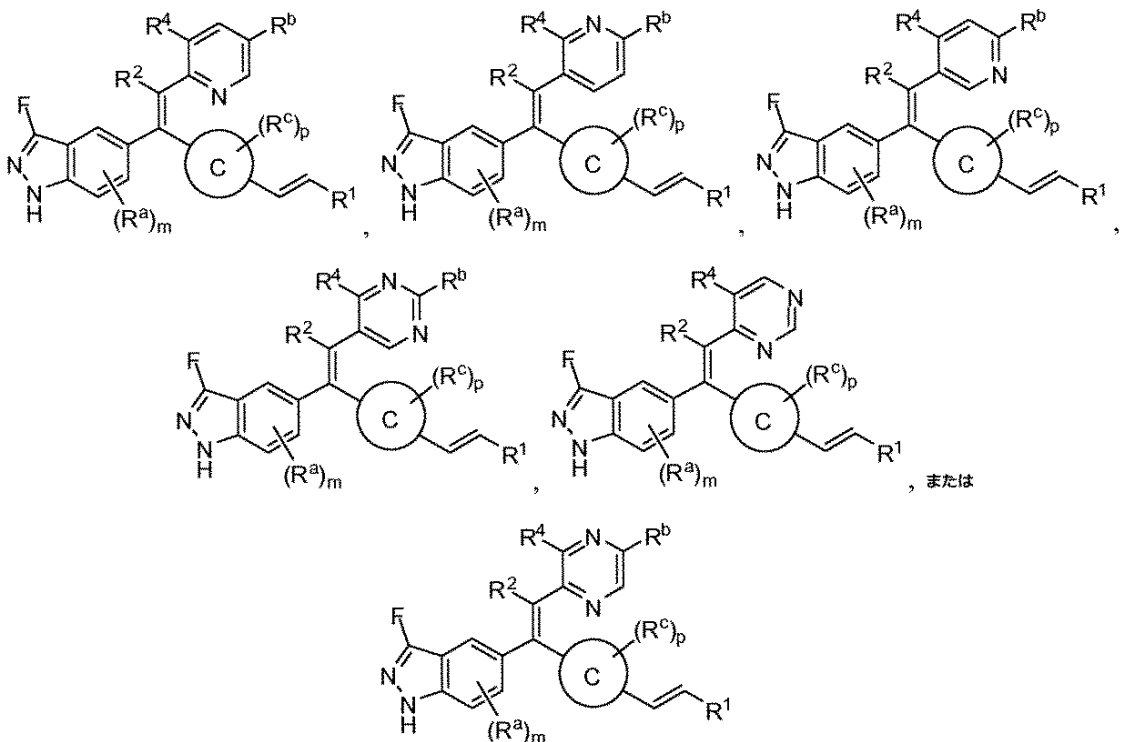
20

【0029】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0030】

【化13】



30

40

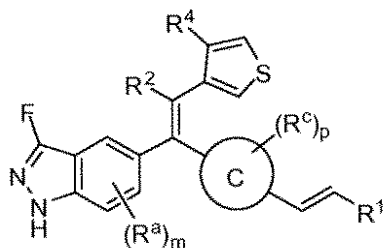
50

【0031】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0032】

【化14】



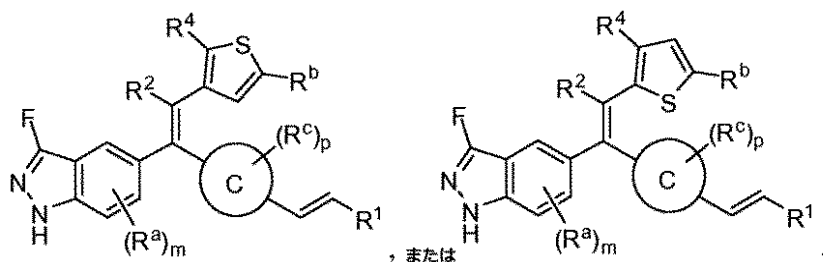
10

【0033】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0034】

【化15】



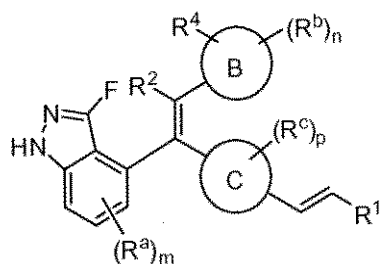
20

【0035】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0036】

【化16】



30

【0037】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。

40

【0038】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}$

50

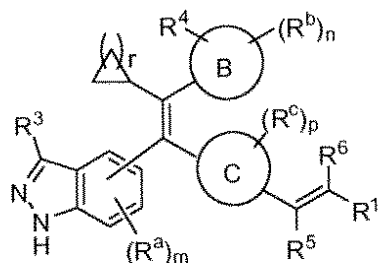
CH_2CH_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、および、 R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0040】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩またはN-オキシドが本明細書に記載され、

【0041】

【化17】



式 (II)

式中、

環 B は、フェニル、ナフチル、5 員環の単環式ヘテロアリール、6 員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10 員環の二環式ヘテロアリールであり、

環 C は、フェニル、5 員環の単環式ヘテロアリール、または、6 員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-\text{C}(\text{=O})-\text{Z}$ 、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Z は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHOH}$ 、または、 $-\text{NR}^7\text{OR}^9$ であり、

それぞれの R^a は、 H 、ハロゲン、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、 H 、ハロゲン、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(\text{=O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{=O})\text{OR}^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、 H 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^3 は、 H 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^4 は、 H 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(\text{=O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^5 は H 、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

10

20

30

40

50

R^6 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 はHまたは C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

m は、0、1、2、または、3であり、

n は、0、1、2、または、3であり、

p は、0、1、または、2であり、および、

r は、1、2、3または、4であり、

ただし、化合物は、(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-((1H-インダゾール-4-イル))-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1-(1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-1-(1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロペンチル-1-(1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル))-2-(4-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-2-(2,4-ジクロロフェニル))-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-1

10

20

30

40

50

- (4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、 (E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、 (E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-1-(1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、 (E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、 (E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-メチルアクリルアミド、 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-メチルアクリルアミド、 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-シクロプロピルアクリルアミド、 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル) アクリルアミド、または、 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル) アクリルアミドではない。

10

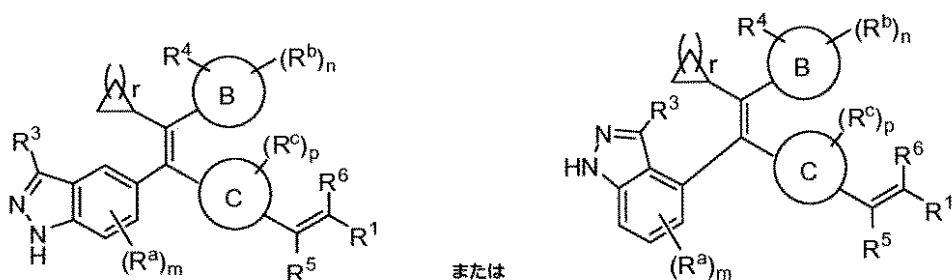
20

【0042】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0043】

【化18】



30

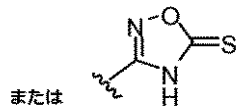
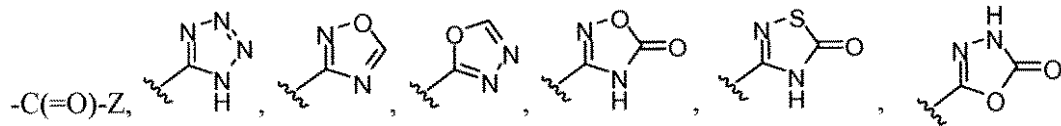
【0044】

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環 C は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、R¹ は以下であり、

40

【0045】

【化 1 9】



および、Zは $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、または $-\text{NR}^7\text{R}^8$ である。

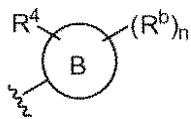
10

【0046】

いくつかの実施形態では、

【0047】

【化 2 0】

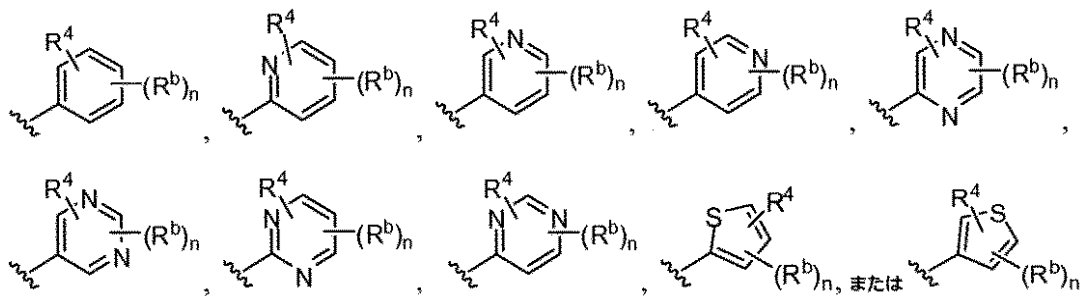


は、

【0048】

20

【化 2 1】

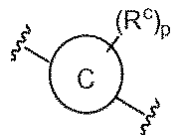


30

であり、

【0049】

【化 2 2】

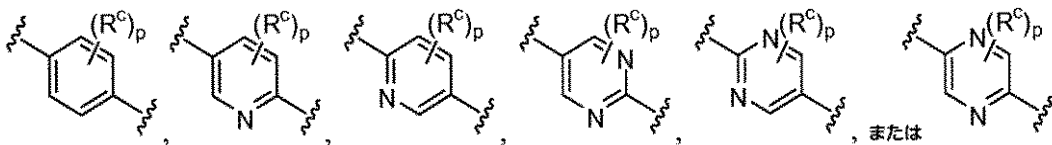


は、

【0050】

【化 2 3】

40



である。

【0051】

いくつかの実施形態において、rは1である。

【0052】

いくつかの実施形態において、rは2である。

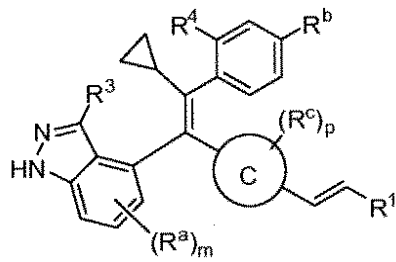
50

【0053】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0054】

【化24】



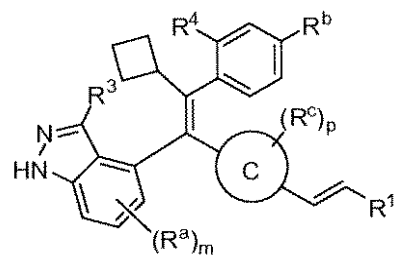
10

【0055】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0056】

【化25】



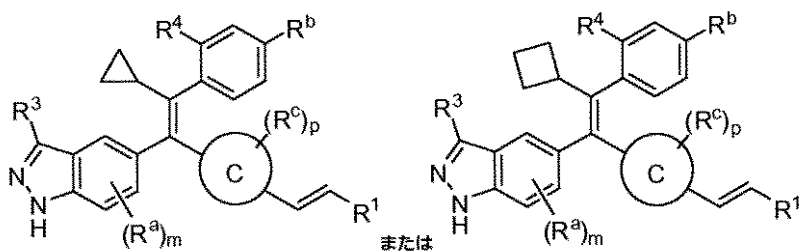
20

【0057】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0058】

【化26】



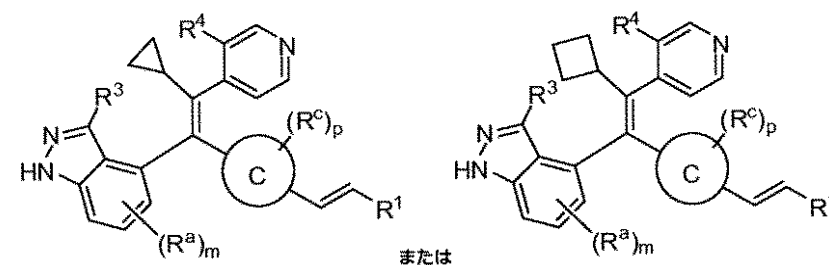
30

【0059】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0060】

【化27】



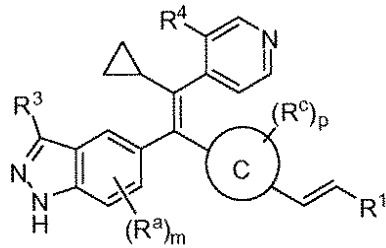
50

【0061】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0062】

【化28】



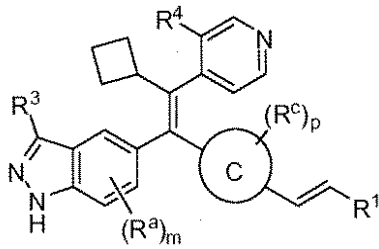
10

【0063】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0064】

【化29】



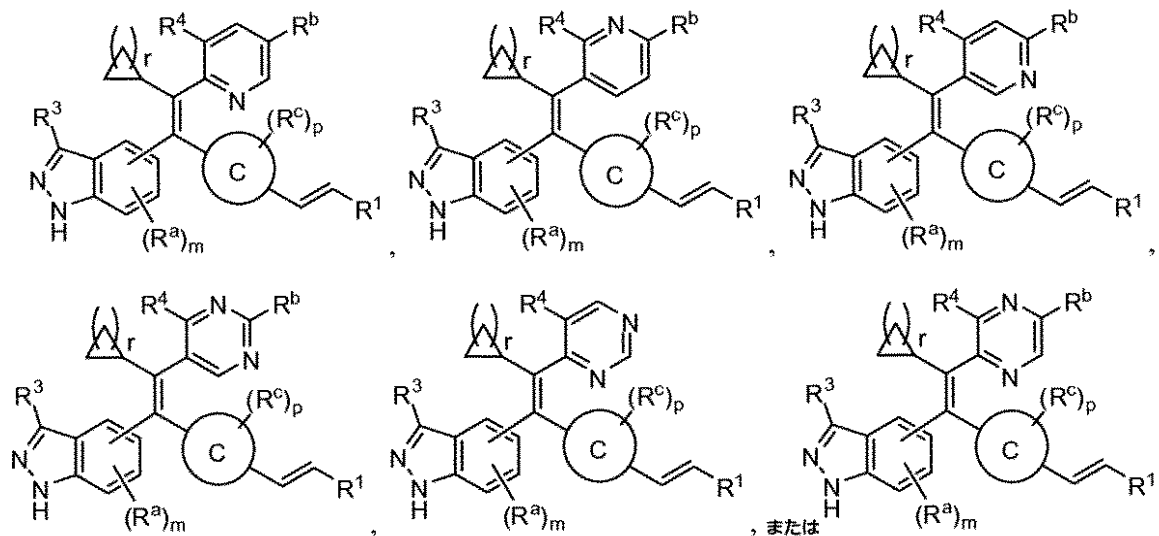
20

【0065】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0066】

【化30】



30

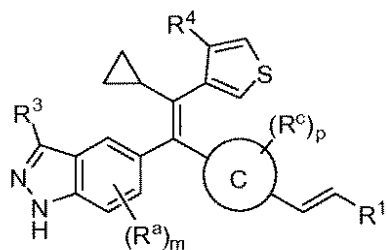
40

【0067】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0068】

【化 3 1】



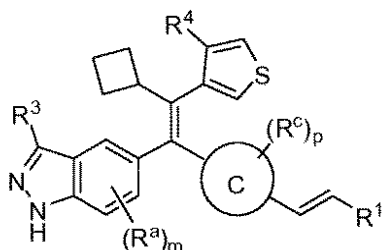
【0069】

10

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0070】

【化 3 2】



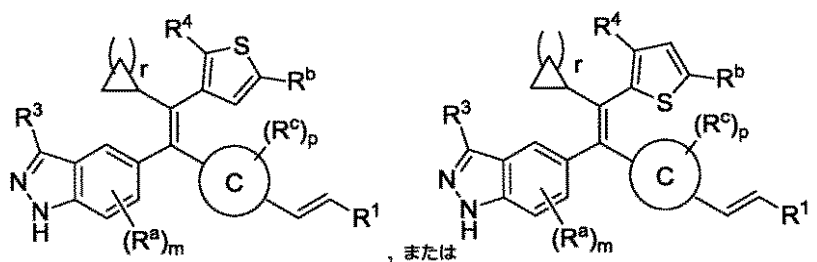
20

【0071】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【0072】

【化 3 3】



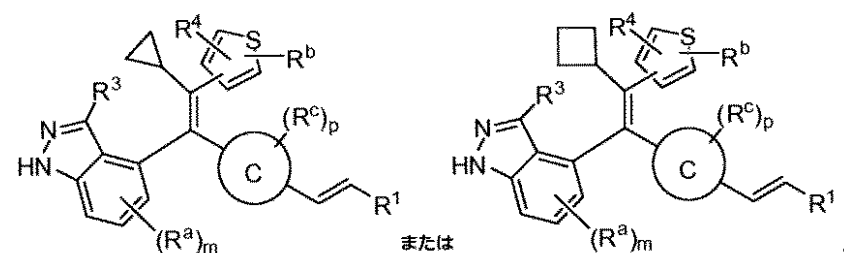
30

【0073】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【0074】

【化 3 4】



40

【0075】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、H、F、C

50

1、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。

【0076】

いくつかの実施形態において、 R^b は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、および、 R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0077】

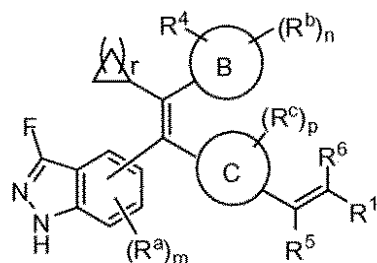
いくつかの実施形態では、 R^b は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、および、 R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0078】

別の態様において、式 (III) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、 N -オキシドが本明細書に記載され、

【0079】

【化35】



式 (III)

式中、

環 B は、フェニル、ナフチル、5 員環の単環式ヘテロアリール、6 員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10 員環の二環式ヘテロアリールであり、

環 C は、フェニル、5 員環の単環式ヘテロアリール、または、6 員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}$ 、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Z は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHOH}$ 、または、 $-\text{NR}^7\text{OR}^9$ であり、

それぞれの R^a は、 H 、ハロゲン、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、 H 、ハロゲン、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^5 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 はHまたは C_1-C_6 アルキルであり、

10

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

20

m は、0、1、2、または、3であり、

n は、0、1、2、または、3であり、

p は、0、1、または、2であり、および、

r は、1、2、3または、4であり、

ただし、化合物は、 $(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェニル$ アクリル酸、 $(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル))-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル$ アクリル酸、 $(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル))-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル$ アクリル酸、 $(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル$ アクリル酸、 $(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェニル-N-シクロプロピルアクリルアミド、 $(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェニル-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド、または、 $(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アクリルアミドではない。$$$

30

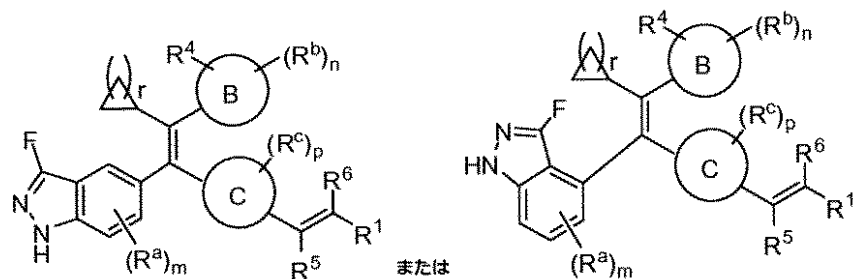
40

【0080】

いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0081】

【化 3 6】



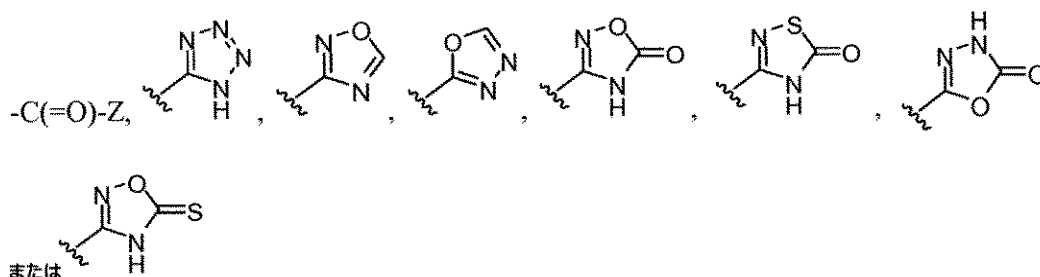
【0082】

10

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環 C は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

【0083】

【化 3 7】



20

および、Z は $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。

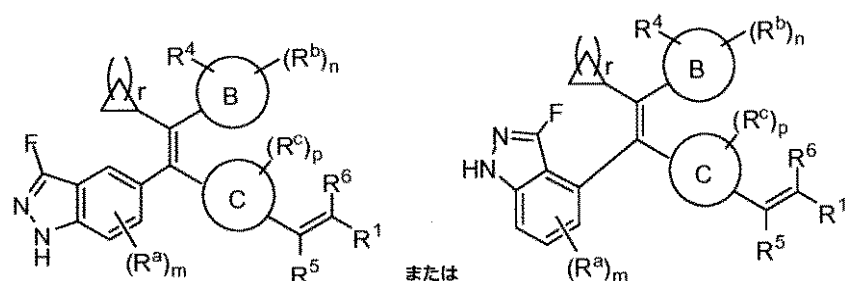
【0084】

いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

30

【0085】

【化 3 8】



40

式中、

環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、

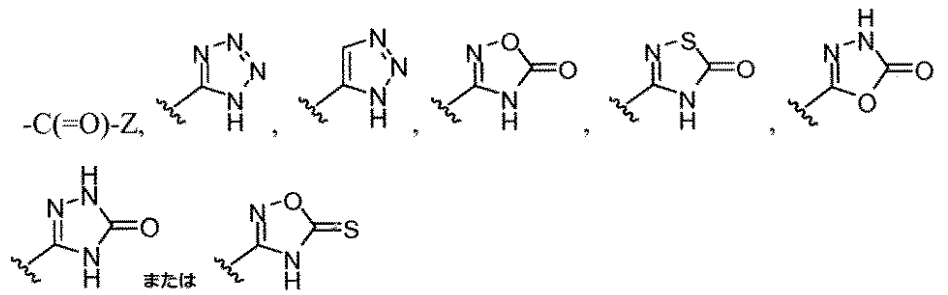
環 C は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、

R^1 は以下の通りであり、

50

【0086】

【化39】



10

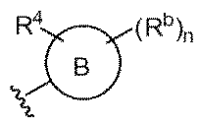
Zは $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。

【0087】

いくつかの実施形態では、

【0088】

【化40】

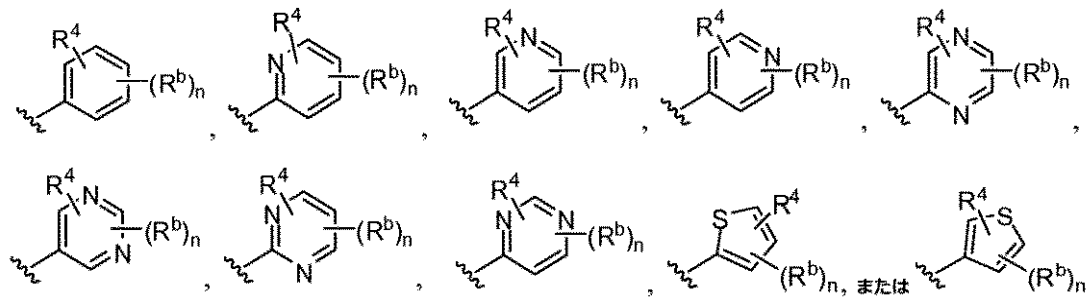


20

は、

【0089】

【化41】

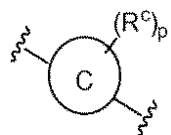


30

であり、

【0090】

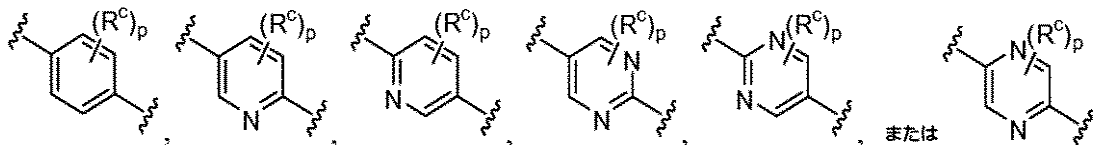
【化42】



は、

【0091】

【化43】



40

である。

【0092】

いくつかの実施形態において、 r は1である。

50

【0093】

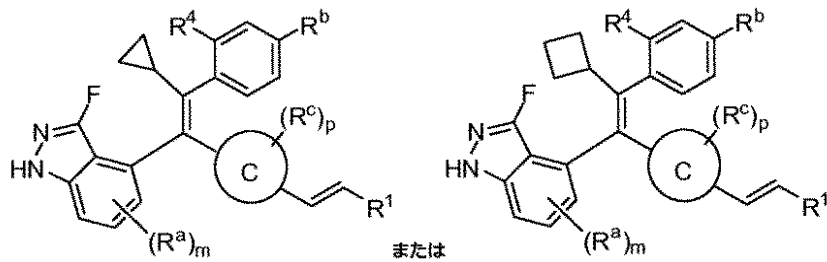
いくつかの実施形態において、 r は 2 である。

【0094】

いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【0095】

【化 4 4】



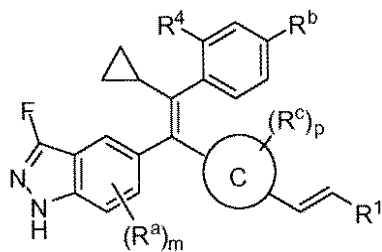
10

【0096】

いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、以下の構造を有する。

【0097】

【化 4 5】



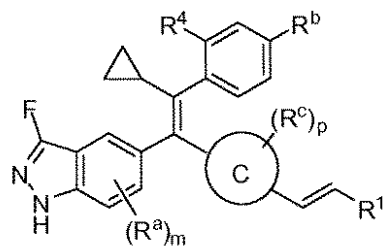
20

【0098】

いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、以下の構造を有する。

【0099】

【化 4 6】



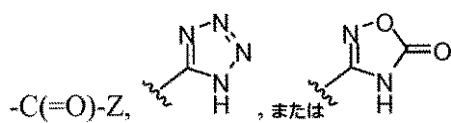
30

式中、

R^1 は以下であり、

【0100】

【化 4 7】

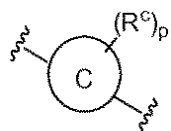


Z は $-OH$ であり、

【0101】

40

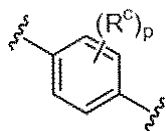
【化 4 8】



は

【 0 1 0 2】

【化 4 9】



10

であり、

R^a は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

R^c は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または、 $-\text{CF}_3$ であり、

R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 20

m は、0 または 1 であり、

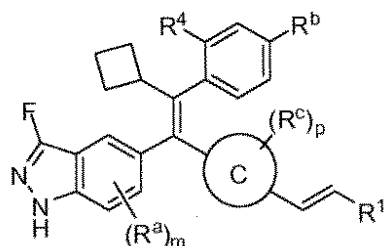
p は、0 または 1 である。

【 0 1 0 3】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 1 0 4】

【化 5 0】



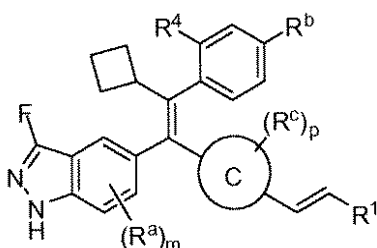
30

【 0 1 0 5】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 1 0 6】

【化 5 1】



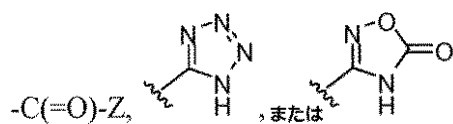
40

式中、

R^1 は以下の通りであり、

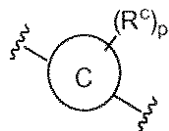
【 0 1 0 7】

【化 5 2】

Z は -OH であり、

【0108】

【化 5 3】

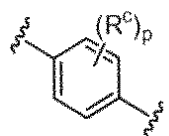


10

は

【0109】

【化 5 4】



であり、

20

R^a は、 H 、 F 、 Cl 、 -CN 、 -OH 、 -OCH_3 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -CH_3 、 -CF_3 、または、 $\text{-CH}_2\text{OH}$ であり、

R^b は、 H 、 F 、 Cl 、 -CN 、 -OH 、 -OCH_3 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -OCF_3 、 $\text{-S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 -CH_3 、 -CF_3 、または、 $\text{-CH}_2\text{OH}$ であり、

R^c は、 H 、 F 、 Cl 、 -CN 、 -OH 、 -OCH_3 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -CH_3 、または、 -CF_3 であり、

R^d は、 H 、 F 、 Cl 、 -CN 、 -OH 、 -OCH_3 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -OCF_3 、 $\text{-S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 -CH_3 、 -CF_3 、または、 $\text{-CH}_2\text{OH}$ であり、

m は 0 または 1 であり、

p は 0 または 1 である。

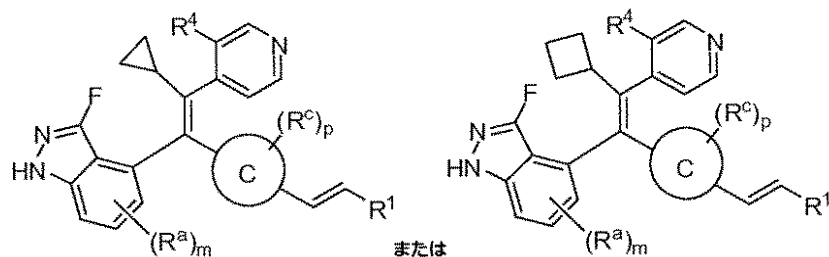
30

【0110】

いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【0111】

【化 5 5】



40

【0112】

いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、以下の構造を有する。

【0113】

10

20

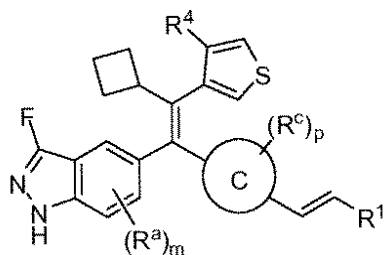
40

【0120】

いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、以下の構造を有する。

【0121】

【化60】



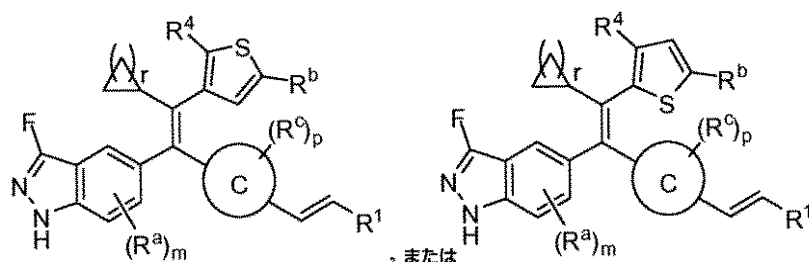
10

【0122】

いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0123】

【化61】



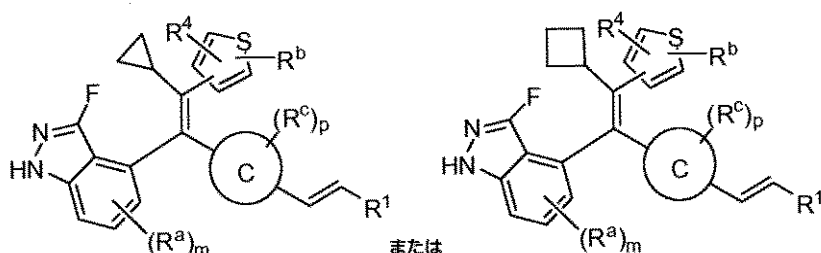
20

【0124】

いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0125】

【化62】



30

【0126】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。

40

【0127】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

50

【0128】

いくつかの実施形態では、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

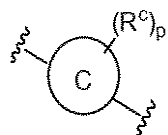
【0129】

いくつかの実施形態において、

【0130】

【化63】

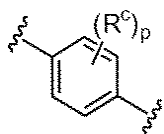
10



は

【0131】

【化64】



20

であり、

R^a は、H、F、Cl、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、 R^c は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルであり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、 m は、0または1であり、 p は0または1である。

30

【0132】

いくつかの実施形態において、 R^a は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^c は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または、 $-\text{CF}_3$ であり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

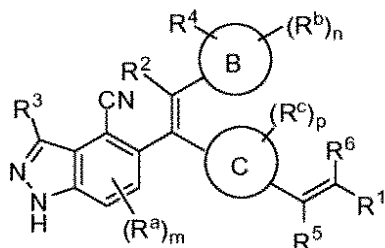
【0133】

40

さらに別の態様において、式(IV)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、N-オキシドが本明細書に記載され、

【0134】

【化 6 5】



式 (IV)

式中、

環 B は、フェニル、ナフチル、5 員環の単環式ヘテロアリール、6 員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10 員環の二環式ヘテロアリールであり、

環 C は、フェニル、5 員環の単環式ヘテロアリール、または、6 員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Z は、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NHOH$ 、または、 $-NR^7OR^9$ であり、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、または、 C_3-C_6 シクロアルキルであり、

R^3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^5 は H、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 は H、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 は H または C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

m は、0、1、または、2であり、

n は、0、1、2、または、3であり、および、

p は、0、1、または、2である。

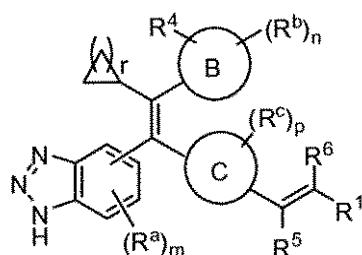
10

【0135】

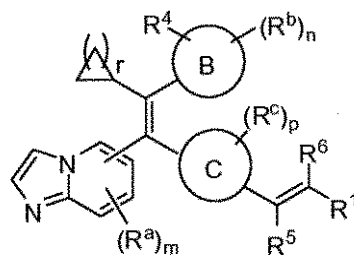
さらなる態様では、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、または、式(IX)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩またはN-オキシドが本明細書に記載され、

【0136】

【化66】



式(V)

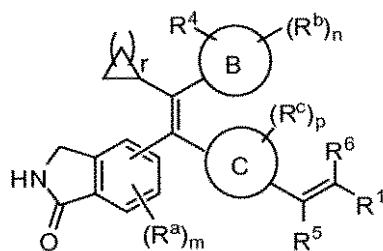


式(VI)

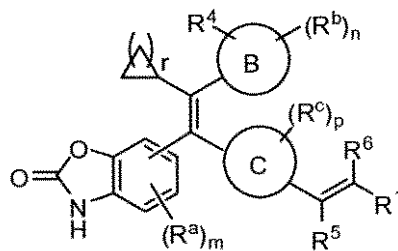
20

【0137】

【化67】

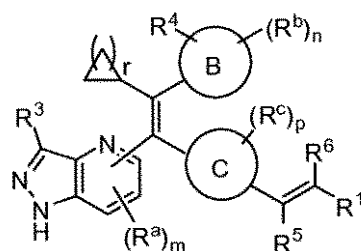


式(VII)



式(VIII)

30



式(IX)

40

式中、

環Bは、フェニル、ナフチル、5員環の単環式ヘテロアリール、6員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10員環の二環式ヘテロアリールであり、

環Cは、フェニル、5員環の単環式ヘテロアリール、または、6員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、または、カルボン酸バイオアイソスターであり、

50

Zは、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHOH}$ 、または、 $-\text{NR}^7\text{OR}^9$ であり、

それぞれの R^a は、 H 、ハロゲン、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、 H 、ハロゲン、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、 H 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^3 は、 H 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^4 は、 H 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^5 は H 、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 は H 、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 は H または C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

m は、0、1、2、または、3であり、

n は、0、1、2、または、3であり、

p は、0、1、または、2であり、および、

r は、1、2、3または、4であり、

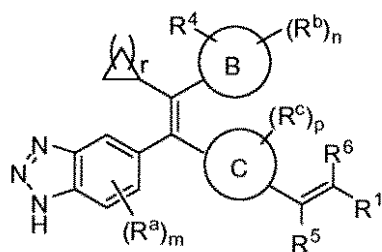
ただし、化合物は、 $(\text{E})-3-(4-((\text{E})-2-(2\text{-クロロ}-4\text{-フルオロフェニル})-2\text{-シクロブチル}-1-(\text{イミダゾ}[1,2-a]\text{ピリジン}-6\text{-イル})\text{ビニル})\text{フェニル})\text{アクリル酸}$ ではない。

【0138】

いくつかの実施形態において、式(V)の化合物は、以下の構造を有する。

【0139】

【化 6 8】



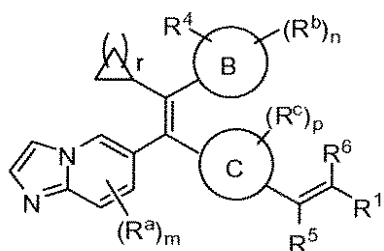
【0 1 4 0】

10

いくつかの実施形態において、式 (V I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0 1 4 1】

【化 6 9】



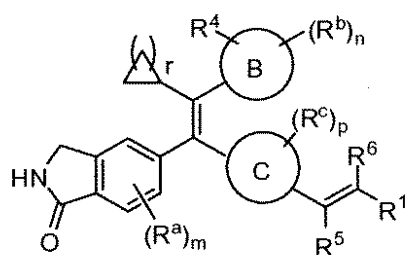
20

【0 1 4 2】

いくつかの実施形態において、式 (V I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0 1 4 3】

【化 7 0】



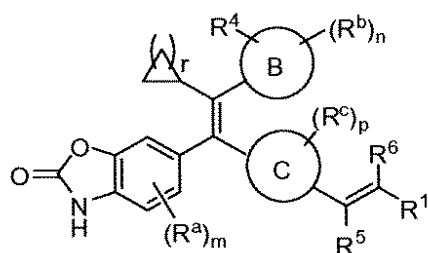
30

【0 1 4 4】

いくつかの実施形態において、式 (V I I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0 1 4 5】

【化 7 1】



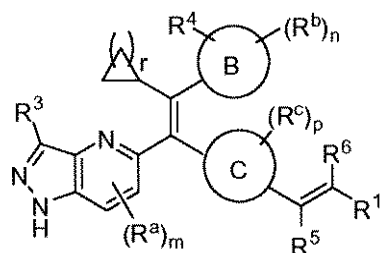
40

【0 1 4 6】

いくつかの実施形態において、式 (I X) の化合物は、以下の構造を有する。

【0 1 4 7】

【化 7 2】



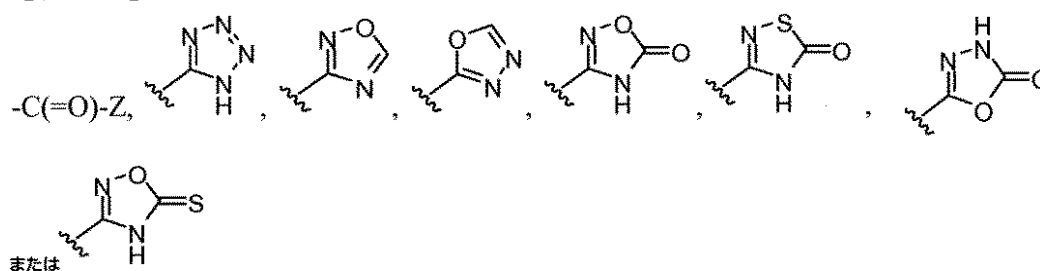
【0148】

10

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環 C は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

【0149】

【化 7 3】



20

Z は $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。

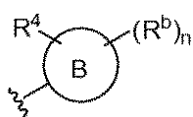
【0150】

いくつかの実施形態では、

30

【0151】

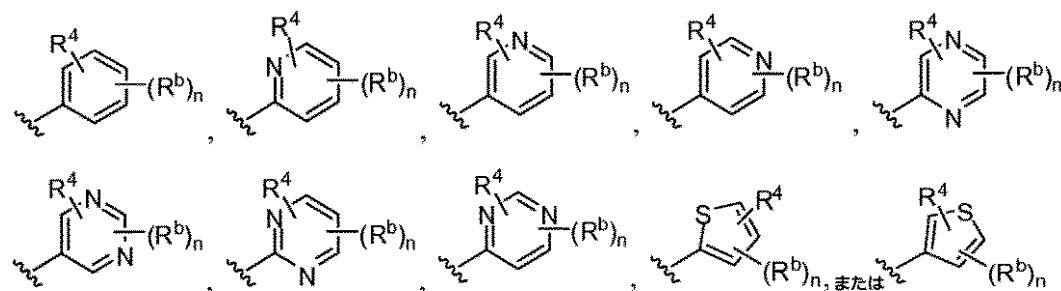
【化 7 4】



は

【0152】

【化 7 5】

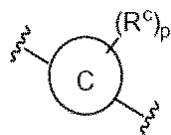


40

であり、

【0153】

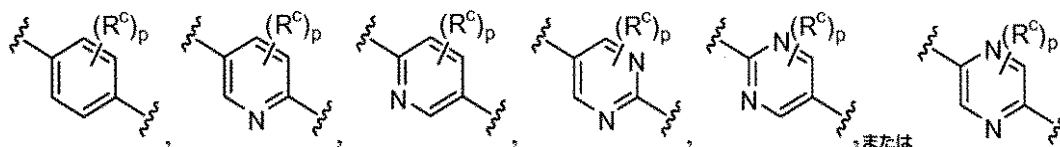
【化 7 6】



は

【 0 1 5 4 】

【化 7 7】



10

である。

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態において、 R^b は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルで

20

【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態において、 R^b は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^5 は H であり、および、 R^6 は H である。

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態では、 R^b は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^5 は H であり、および、 R^6 は H である。

30

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態において、 r は 1 である。

【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態において、 r は 2 である。

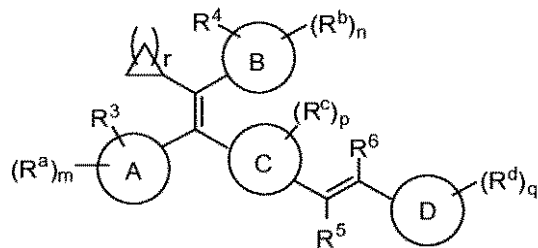
【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、式 (X) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、 N -オキッドが本明細書に記載され、

40

【 0 1 6 1 】

【化 78】



式 (X)

10

式中、

環Aは、8-、9-、または、10-員環の二環式ヘテロアリールであり、

環Bは、フェニル、ナフチル、5員環の単環式ヘテロアリール、6員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10員環の二環式ヘテロアリールであり、

環Cは、フェニル、5員環の単環式ヘテロアリール、または、6員環の単環式ヘテロアリールであり、

環Dは、5員環の複素環または6員環の複素環であり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

20

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

30

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^d は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

40

R^3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、

50

C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^5 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 はHまたは C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

mは、0、1、2、または、3であり、

nは、0、1、2、または、3であり、

pは、0、1、または、2であり、

qは、0、1、2、または、3であり、および、

rは、1、2、3または、4であり、

ただし、化合物は、5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール(Tetrazol)-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)ベンゾ[d]チアゾールではない。

【0162】

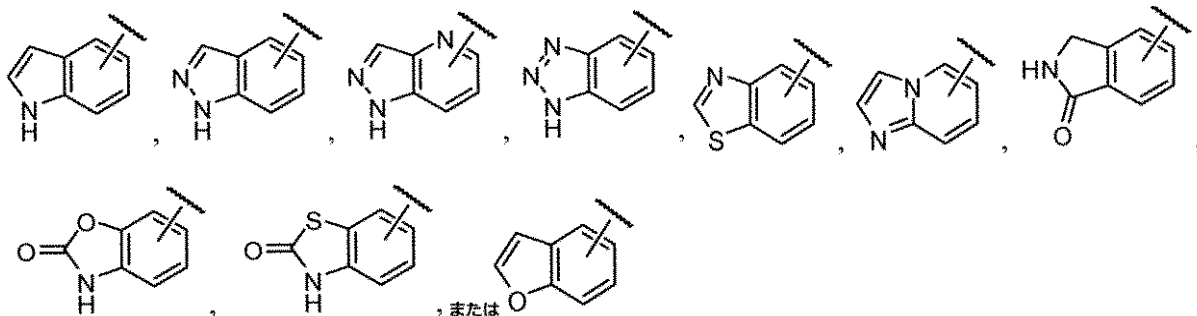
いくつかの実施形態では、環Aは、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル(cinnolinyl)、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル(naphthyridinyl)、プテリジニル、インドリジニル(indolizinyl)、アザインドリジニル(azaindolizinyl)、インドリル、アザインドリル(azaindolyl)、インダゾリル、アザインダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、アザベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、アザベンゾフラニル、ベンゾチエニル、アザベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル(azabenzothiazolyl)、または、プリニル(purinyl)である。

【0163】

いくつかの実施形態では、環Aは以下の通りである。

【0164】

【化79】

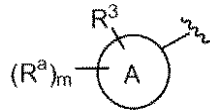


【0165】

いくつかの実施形態では、

【0166】

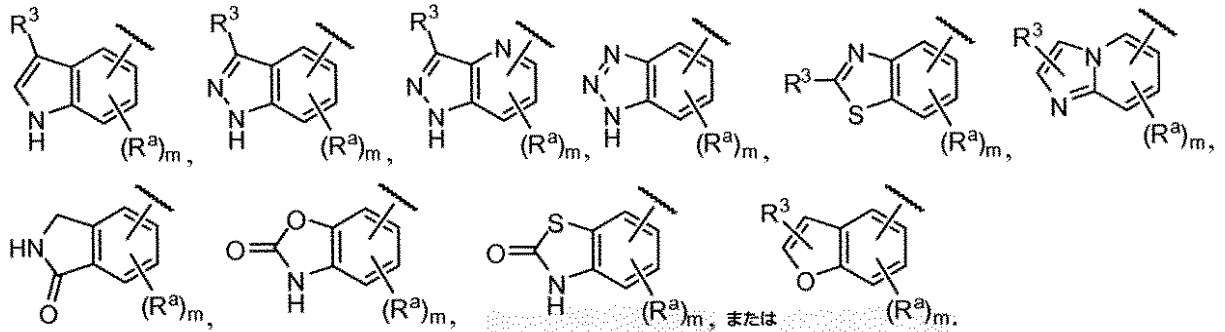
【化 8 0】



は

【 0 1 6 7】

【化 8 1】



10

である。

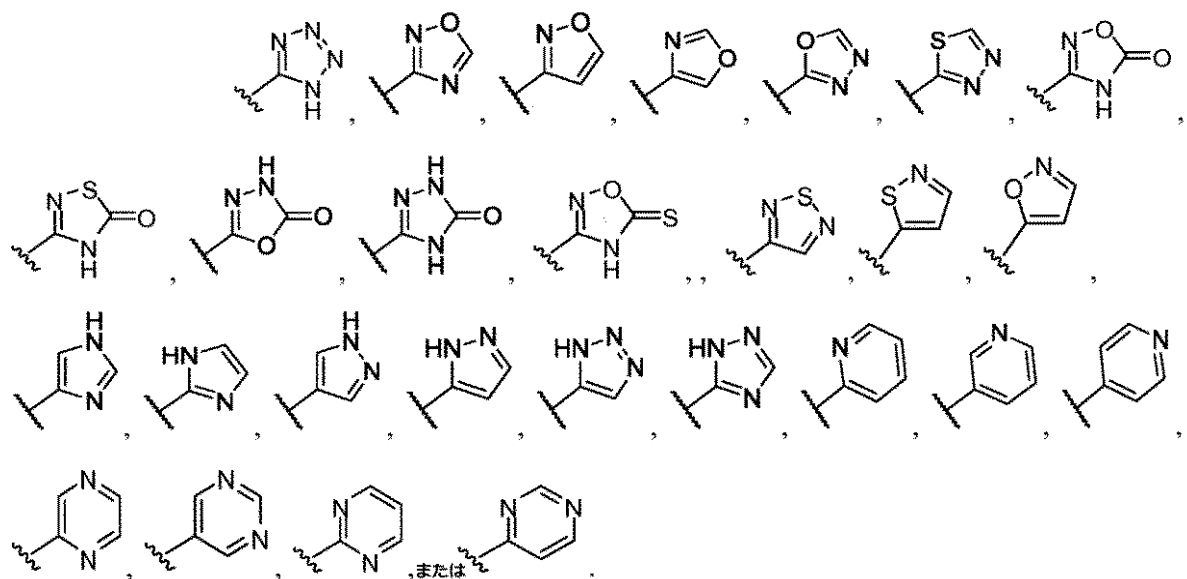
【 0 1 6 8】

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環 C は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、環 D は以下の通りである。

20

【 0 1 6 9】

【化 8 2】



30

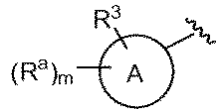
40

【 0 1 7 0】

いくつかの実施形態では、

【 0 1 7 1】

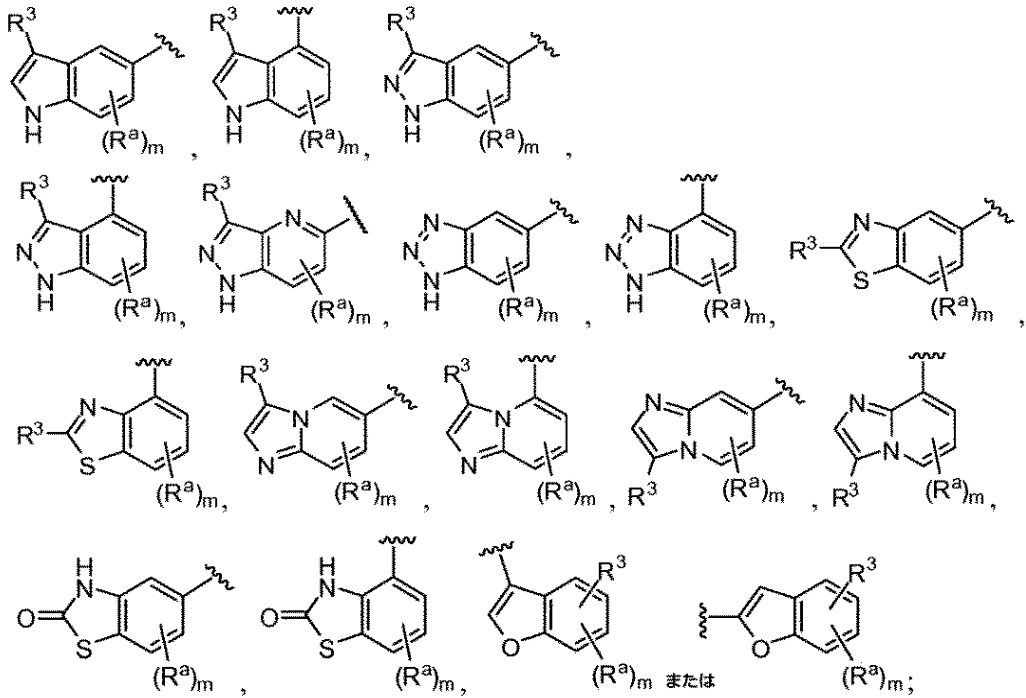
【化 8 3】



は、

【 0 1 7 2】

【化 8 4】



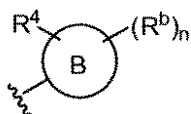
10

20

であり、

【 0 1 7 3】

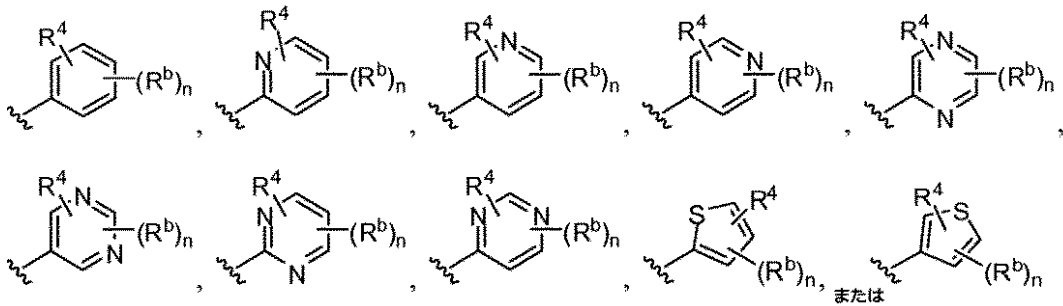
【化 8 5】



は

【 0 1 7 4】

【化 8 6】

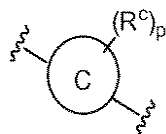


40

であり、

【 0 1 7 5】

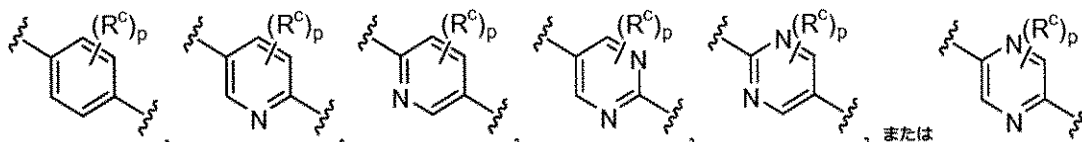
【化 8 7】



は

【 0 1 7 6 】

【化 8 8】



10

であり、

R⁵ はHであり、および、R⁶ はHである。

【 0 1 7 7 】

いくつかの実施形態において、R^b は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、または、C₁-C₆ヘテロアルキルであり、および、R⁴ は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、または、C₁-C₆ヘテロアルキルである。

20

【 0 1 7 8 】

いくつかの実施形態において、R^b は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OHであり、R⁴ は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OHであり、R⁵ はHであり、および、R⁶ はHである。

【 0 1 7 9 】

いくつかの実施形態では、R^b は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OHであり、R⁴ は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OHであり、R⁵ はHであり、および、R⁶ はHである。

30

【 0 1 8 0 】

いくつかの実施形態において、r は1である。

【 0 1 8 1 】

いくつかの実施形態において、r は2である。

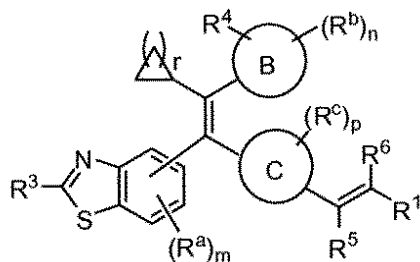
【 0 1 8 2 】

またさらなる態様において、式(XI)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、N-オキシドが本明細書に記載され、

40

【 0 1 8 3 】

【化 8 9】



式 (XI)

10

式中、

環 B は、フェニル、ナフチル、5 員環の単環式ヘテロアリール、6 員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10 員環の二環式ヘテロアリールであり、

環 C は、フェニル、5 員環の単環式ヘテロアリール、または、6 員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Z は、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NHOH$ 、または、 $-NR^7OR^9$ であり、

R^3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

20

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

30

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

40

R^5 は H、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 は H、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 は H または C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あ

50

るいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

m は、0、1、2、または、3であり、

n は、0、1、2、または、3であり、

p は、0、1、または、2であり、および、

r は、1、2、3または、4であり、

10

ただし、化合物は、(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、または、5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)ベンゾ[d]チアゾールではない。

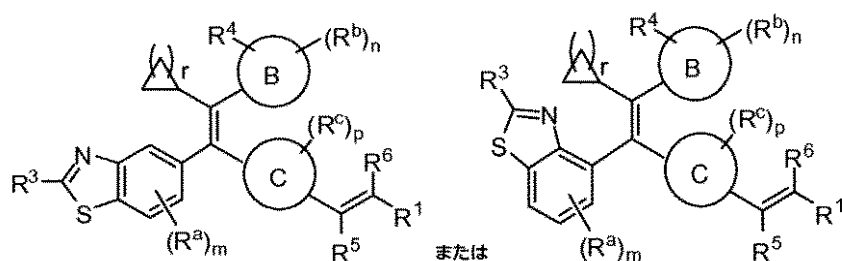
【0184】

20

いくつかの実施形態において、式(XI)の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0185】

【化90】



30

【0186】

いくつかの実施形態において、 r は1である。

【0187】

いくつかの実施形態において、 r は2である。

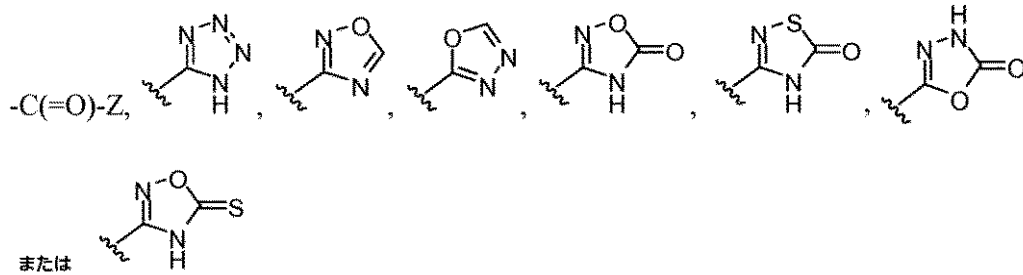
【0188】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

40

【0189】

【化 9 1】



Z は $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、または、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ である。

10

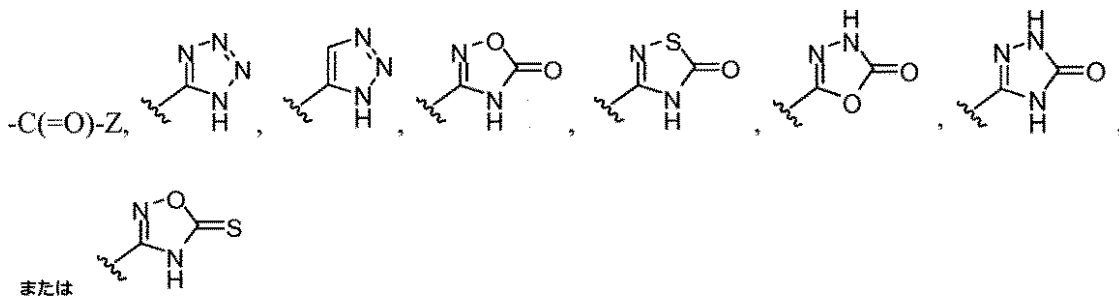
【0190】

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環 C は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

【0191】

【化 9 2】

20



Z は $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、または、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ である。

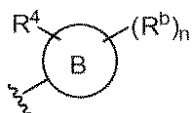
【0192】

30

いくつかの実施形態では、

【0193】

【化 9 3】

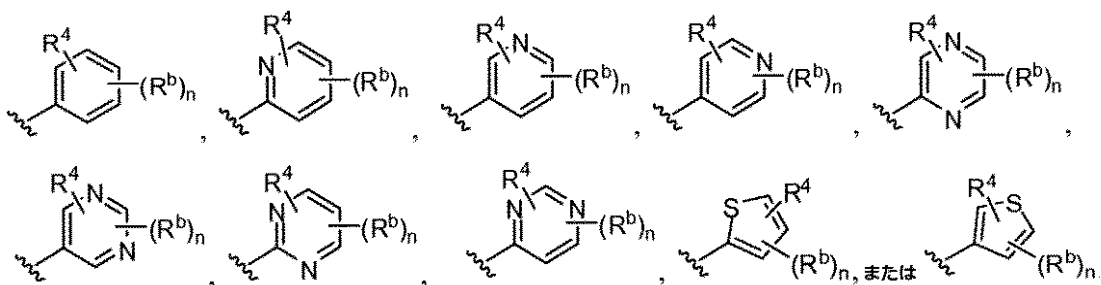


は

【0194】

【化 9 4】

40

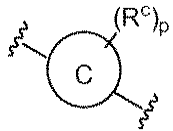


であり、

【0195】

50

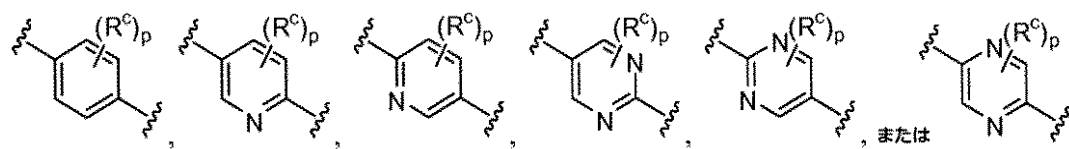
【化 9 5】



は

【 0 1 9 6 】

【化 9 6】



10

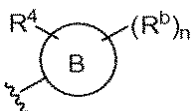
である。

【 0 1 9 7 】

いくつかの実施形態では、

【 0 1 9 8 】

【化 9 7】

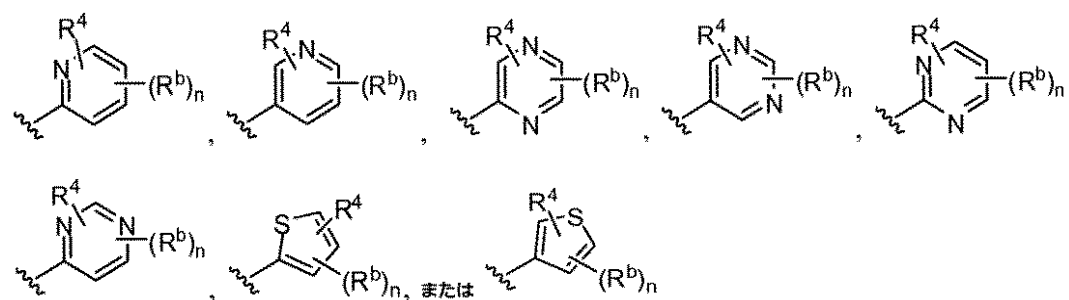


20

は

【 0 1 9 9 】

【化 9 8】

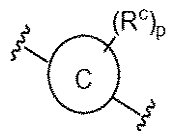


30

であり、

【 0 2 0 0 】

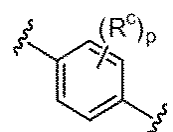
【化 9 9】



は

【 0 2 0 1 】

【化 1 0 0】



である。

【 0 2 0 2 】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フル

50

オロアルキル、または、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルである。

【0203】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^5 はHであり、および、 R^6 はHである。

10

【0204】

いくつかの実施形態では、 R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^5 はHであり、および、 R^6 はHである。

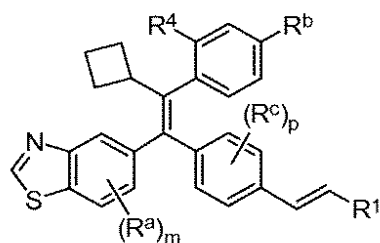
【0205】

いくつかの実施形態では、以下の構造を有する式 (XI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩またはN-オキッドであって、

【0206】

20

【化101】



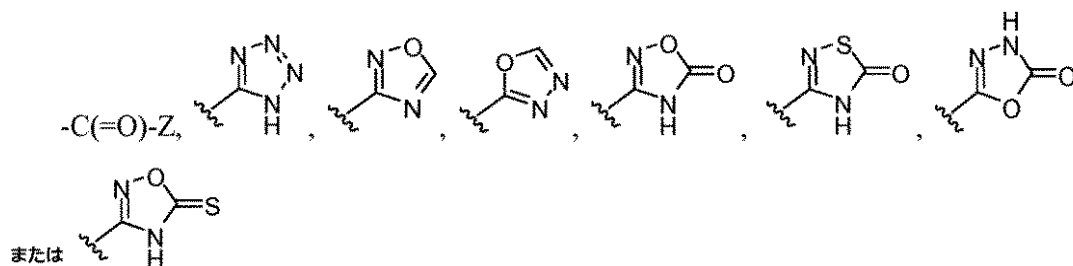
式中、

30

R^1 は以下の通りであり、

【0207】

【化102】



40

Z は $-OH$ であり、

R^a は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、

R^b は、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、

R^c は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、または、 $-CF_3$ であり、

R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、

50

mは、0または1であり、

pは0または1である。

【0208】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、表1の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩を含んでいる。

【0209】

本明細書にわたって、安定した部分と化合物を提供するために、基とその置換基が当業者によって選択可能である。

【0210】

本明細書に開示される化合物は、エストロゲン受容体モジュレーターである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、エストロゲン受容体に対する高い特異性を有し、望ましい組織選択的な薬理活性を有する。望ましい組織選択的な薬理活性は、限定されないが、乳癌細胞でのERアンタゴニスト活性と、子宮細胞でのわずかなERアンタゴニスト活性または非ERアンタゴニスト活性を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、無視できる程度の、または、最小限のエストロゲン受容体アゴニスト活性を含む完全なエストロゲン受容体アンタゴニスト活性を示す、エストロゲン受容体分解剤である。

10

【0211】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は、エストロゲン受容体分解剤である。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は、最小限のまたは無視できる程度のエストロゲン受容体アゴニスト活性を有している。

20

【0212】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）の活性代謝物、互変異性体、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、または、プロドラッグから選択された化合物が本明細書で提示される。

【0213】

30

同様に、治療上有効な量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物も記載されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な不活性成分を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈注射、皮下注射、経口投与、または、局所投与のために調剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、ゲル剤、分散剤、懸濁剤、溶剤、エマルジョン、軟膏、または、ローション剤である。

【0214】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、コルチコステロイド、制吐剤、鎮痛剤、抗癌剤、抗炎症剤、キナーゼ阻害剤、抗体、HSP90阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）、および、アロマトラーゼ阻害剤から選択される、1つ以上の追加の治療上活性な薬剤をさらに含む。

40

【0215】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩を、エストロゲン感受性の、エストロゲン受容体媒介性の、または、エストロゲン受容体依存性の疾患または疾病を抱えるヒトに投与する工程を含む方法が本明細書で記載される。いくつかの実施形態では、ヒトは1つ以上の追加の治療上活性な薬剤を既に投与されている。

50

いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩以外の1つ以上の追加の治療上活性な薬剤を投与する工程をさらに含む。

【0216】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩以外の1以上の治療上活性な薬剤は、コルチコステロイド、制吐剤、鎮痛剤、抗癌剤、抗炎症剤、キナーゼ阻害剤、抗体、HSP90阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤、および、アロマターゼ阻害剤から選択される。

【0217】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、抗エストロゲン療法後に疾患が進行した閉経後の女性においてホルモン受容体陽性の転移性乳癌を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、化合物は、哺乳動物の胸または生殖器系のホルモン依存性の良性または悪性の疾患を処置するために使用される。

【0218】

本明細書に記載の医薬製剤は、限定されないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、頬側、局所、または、経皮の投与経路を含む様々な経路で、哺乳動物に投与される。本明細書に記載される医薬製剤は、水性液体分散剤、自己乳化分散剤、固溶体、リポソーム分散剤、固体剤形、散剤、即時放出製剤、徐放製剤、急速溶解製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多粒子の製剤、および、即時徐放型の混合放出製剤（mixed immediate and controlled release formulations）を含むが、これらに限定されない。

【0219】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、経口で哺乳動物に投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物に全身投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物に静脈内投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、皮下投与される。

【0220】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物に局所的に投与される。そのような実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、溶剤、懸濁剤、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、シャンプー、スクラブ、ラブ（rub）、スメア（smear）、薬用スティック、薬用バンドエイド、鎮静薬、クリーム剤、または、軟膏剤などの様々な局所投与可能な組成物に調剤される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物の皮膚に局所的に投与される。

【0221】

別の態様では、エストロゲン受容体の活性がその病理および／または症状の一因である疾患、障害、または、疾病を処置するための薬剤の製造における、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩の使用が記載される。1つの態様において、疾患または疾病は、本明細書で指定される任意の疾患または疾病である。

【0222】

前述の態様のいずれかにおいて、さらなる実施形態は、有効な量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩が、（a）哺乳動物に全身投与される、および／または、（b）哺乳動物に経口投与される、および／または、（c）哺乳動物に静脈内投与される、および／または、（d）哺乳動物に注入によって投与される、および／または、（e）哺乳動物に局所的に投与される、および／または、（f）哺乳動物に全身または局所的に投与される、実施形態を含んでいる。

10

【0223】

前述の態様のいずれかにおいて、さらなる実施形態は、有効な量の化合物の単回投与を含み、これはさらに、（i）化合物が一度投与される、（ii）化合物が1日の間に哺乳動物に複数回投与される、（iii）絶えず投与される、または、（iv）連続的に投与される、以下の実施形態を含んでいる。

20

【0224】

前述の態様のいずれかにおいて、さらなる実施形態は、有効な量の化合物の複数回の投与を含んでおり、これは、（i）化合物は一回量で連続的または断続的に投与され、（ii）複数回投与の間隔は6時間毎であり、（iii）化合物が8時間ごとに哺乳動物に投与され、（iv）化合物が12時間ごとに哺乳動物に投与され、（v）化合物が24時間ごとに哺乳動物に投与される。さらなるまたは代替的な実施形態において、方法は、休業期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休業期間の終わりに、化合物の投与が再開される。1つの実施形態において、休業期間の長さは、2日から1年と異なる。

30

【0225】

幾つかの実施形態では、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物または表1の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物のER活性化を低下させる方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、方法は、哺乳動物における乳腺細胞、卵巣細胞、結腸細胞、前立腺細胞、子宮内膜細胞、または、子宮細胞へのER活性化を低下させる工程を含む。いくつかの実施形態では、哺乳動物においてER活性化を低下させる方法は、哺乳動物においてエストロゲン受容体に対するエストロゲンの結合を減少させる工程を含む。いくつかの実施形態では、ER活性化を低下させる方法は、エストロゲンの哺乳動物におけるER濃度を低下させる工程を含む。

40

【0226】

1つの太陽において、エストロゲン感受性の、エストロゲン受容体依存性の、または、エストロゲン受容体媒介性の疾患または疾病を処置するための薬物の製造における本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩の使用が、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、乳癌、肺癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、子宮内膜癌、または、子宮癌である。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、子宮内膜癌、または、子宮癌である。いくつかの実施形態では

50

、疾患または疾病は、本明細書に記載されている。

【0227】

場合によっては、エストロゲン感受性の、エストロゲン受容体依存性の、または、エストロゲン受容体媒介性の疾患または疾病の処置または予防における、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩の使用が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、本明細書に記載されている。

【0228】

本明細書に開示される実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

10

【0229】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、エストロゲン受容体の活性を弱めるか、低下させるか、または、取り除くために使用される。

【0230】

包装材料と、包装材料内に本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、または、薬学的に許容可能な溶媒和物と、あるいは、その組成物、および、該化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、または、薬学的に許容可能な溶媒和物は、エストロゲン受容体の効果を弱めるか、低下させ、または、取り除くために、あるいは、エストロゲン受容体活性の低下または除去の恩恵を受ける疾患または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、または回復のために使用されるということを示すラベルとを含む製品が提供される。

20

【0231】

本明細書に記載の化合物、方法、および、組成物の他の目的、特徴、および、利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、当然のことながら、本開示の精神および範囲内での様々な変化および修正は、この詳細な説明から当業者に明白となるため、詳細な説明と特定の例は、特定の実施形態を示しているが、単なる例示目的として与えられたものである。

【発明を実施するための形態】

30

【0232】

エストロゲン受容体アルファ（ER- α ；NR3A1）とエストロゲン受容体ベータ（ER- β ；NR3A2）はステロイドホルモン受容体であり、大きな核受容体スーパーファミリーのメンバーである。核受容体は共通のモジュール構造を共有しており、これは、DNA結合領域（DBD）とリガンド結合領域（LBD）を最小限に含んでいる。ステロイドホルモン受容体は、リガンド制御された転写因子として作用する、可溶性の細胞内タンパク質である。脊椎動物は5つの密接に関連するステロイドホルモン受容体（エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体、グルココルチコイド受容体、鉱質コルチコイド受容体）を含んでおり、これらは、広範囲の生殖活性、代謝活性、および発育活性を制御する。ERの活性は、17 β -エストラジオールおよびエストロンを含む、内因性のエストロゲンの結合によって制御される。

40

【0233】

ER- α 遺伝子は、6q25.1にあり、595のAAタンパク質をコード化する。ER- β 遺伝子は、染色体14q23.3上に存在し、530のAAタンパク質を生成する。しかしながら、選択的スプライシングと翻訳開始部位により、これらの遺伝子の各々は多くのアイソフォームを生じさせることができる。DNA結合領域（C領域と呼ばれる）およびリガンド結合領域（E領域）に加えて、これらの受容体は、N-末端（A/B）領域、CとEの領域を結合するヒンジ（D）領域、および、C末端拡張部（F領域）（Gronemeyer and Laudet；Protein Profile 2：1173-1308，1995）を包含している。ER- α とER- β のCとEの領域が完

50

全に保存されている（それぞれ95%および55%のアミノ酸相同性）が、A/B、D、およびFの領域の保存は貧弱である（30%以下のアミノ酸相同性）。両方の受容体は、女性の生殖器系の制御と発達に関与するだけでなく、中枢神経系、心血管系、および、骨代謝で様々な役割を演じる。

【0234】

ステロイドホルモン受容体のリガンド結合ポケットは、リガンド結合領域内に深く埋められている。結合の際、リガンドはこの領域の疎水性コアの一部になる。従って、ほとんどのステロイドホルモン受容体はホルモンのない状態では不安定であり、ホルモン結合能力を維持するためには、Hsp90のようなシャペロンからの援助が必要となる。Hsp90との相互作用はさらに、これらの受容体の核トランスロケーションを制御する。リガンド結合は受容体を安定させて連続的な構造変化を開始し、この変化が、シャペロンを放出し、様々な受容体領域間の相互作用を変え、および、これらの受容体を核に移動させ、DNAを結合させ、クロマチン再構築複合体と転写機構との相互作用に関与させるタンパク質相互作用表面を再構築する。ERはHsp90と相互に作用することができるが、この相互作用はホルモン結合に必要ではなく、細胞の文脈に依存して、apo-ERは細胞質でも核でもあり得る。生物物理学研究によると、リガンド結合よりもむしろDNA結合の方が受容体の安定性に貢献していることが示されている（Greenfield et al., Biochemistry 40: 6646-6652, 2001）。

【0235】

ERは、エストロゲン応答エレメント（ERE）（古典経路）と呼ばれる特異的なDNA配列モチーフに直接結合することによって、あるいは、タンパク質間相互作用（非古典経路）を介して間接的に結合することによって、DNAと相互に作用することができる（Welboren et al., Endocrine-Related Cancer 16: 1073-1089, 2009）。非古典経路では、ERは、SP-1、AP-1、および、NF-κBを含む、他の転写因子に繋ぎ止められることが分かっている。これらの相互作用は、細胞増殖と分化を制御するERの能力において重大な役割を果たしているように思われる。

【0236】

両方のタイプのER-DNA相互作用は、それぞれのER-ERE複合体によって補充される転写共調節因子に依存して、遺伝子の活性化または抑制をもたらす（Klinge, Steroid 65: 227-251, 2000）。共調節因子の動員は、主として2つのタンパク質相互作用表面、AF2およびAF1によって媒介される。AF2はER-E領域にあり、その立体構造はリガンドによって直接制御される（Brzozowski et al., Nature 389: 753-758, 1997）。完全アゴニストは、共活性化因子の動員を促進するように思われるが、弱いアゴニストおよびアンタゴニストは、コリプレッサーの結合を促進する。AF1によるタンパク質の制御はさほどよく理解されていないが、セリンリン酸化によって制御することができる（Ward and Weigel, Biofactors 35: 528-536, 2009）。関与するリン酸化部位（S118）の1つは、乳癌の処置で重要な役割を演ずるタモキシフェンなどのアンタゴニストの存在下で、ERの転写活性を制御するように思われている。完全アゴニストは特定の立体構造のERを停止させるように思われているが、弱いアゴニストは様々な立体構造間でERを平衡に維持する傾向があり、共調節因子レパートリー中の細胞に依存した差が、細胞に依存した方法でERの活性を調節することを可能にしている（Tamrazi et al., Mol. Endocrinol. 17: 2593-2602, 2003）。DNAとのERの相互作用は動的であり、限定されないが、プロテアソームによるERの分解を含んでいる（Reid et al., Mol Cell 11: 695-707, 2003）。リガンドによるERの分解は、エストロゲン感受性な、および／または、利用可能な抗ホルモン処置に対する抗体のある、疾患または疾病に魅力的な処置戦略を提供する。

【0237】

ERシグナル伝達は、胸を含む女性生殖器の発達および維持、排卵、および、子宮内膜の肥厚には必要不可欠である。ERシグナル伝達は、骨量、脂質代謝、癌などでも一定の役割を果たしている。乳癌の約70%はER- α (ER- α 陽性)を発現し、成長と生存についてエストロゲンに依存する。例えば、卵巣癌や子宮内膜癌などの他の癌も、成長と生存についてはER- α シグナル伝達に依存していると思われる。ER- α アンタゴニストであるタモキシフェンは、閉経前後の両方の女性の初期および進行した癌を処置するために使用されている。ステロイドベースのERアンタゴニストであるフルベストラント (フェソロデックス (商標)) は、タモキシフェンで治療したにもかかわらず進行した女性の乳癌を処置するために用いられる。ステロイドおよび非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤もヒトの癌を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、ステロイドおよび非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤は、閉経後の女性のアンドロステンジオンおよびテストステロンからのエストロゲンの生成を阻害し、その結果として、癌のER依存した成長を阻害する。これらの抗ホルモン剤に加えて、進行性のER陽性乳癌は、場合によっては、例えば、アントラサイクリン (anthracylines)、プラチン (platinins)、タキサンなどの様々な他の化学療法を用いて処置される。場合によっては、ERB-B/HER2チロシンキナーゼ受容体の遺伝子増幅を抱えるER陽性乳癌は、モノクローナル抗体トラスツズマブ (ハーセプチン (商標))、または、小分子pan-ERB-B阻害剤ラパチニブで処置される。一連の抗ホルモン、化学療法、および、小分子および抗体ベースの標的治療にもかかわらず、ER- α 陽性の胸を抱える多くの女性は進行性の転移性疾患を発症させ、新しい治療を必要としている。重要なことは、既存の抗ホル

10

20

30

【0238】

1つの態様では、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) である化合物が本明細書に記載されている。特定の実施形態では、本明細書に記載のSERMは、選択的なエストロゲン受容体分解剤 (SERD) である。いくつかの実施形態では、細胞ベースのアッセイにおいて、本明細書に記載の化合物は、定常状態ER- α 値 (すなわち、ER分解) の減少をもたらし、エストロゲン感受性の疾患または疾病、および/または、抗ホルモン療法に対する耐性を進化させた疾患または疾病の処置に役立つ。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、核内でのエストロゲン受容体の値を最小限に抑える。

【0239】

乳癌の進行および悪化におけるER- α の中心的な役割を考慮すると、本明細書に開示された化合物は、単独で、または、限定されないが、IGF1R、EGFR、erbB-2および3、PI3K/AKT/mTOR axis、HSP90、PARP、または、ヒストン脱アセチル化酵素を標的とする薬剤を含む他の重要な経路を制御する他の薬剤と組み合わせて、乳癌の処置に有用である。

【0240】

乳癌の進行および悪化におけるER- α の中心的な役割を考慮すると、本明細書に開示された化合物は、単独で、または、乳癌を処置するために用いられる他の薬剤と組み合わせて、乳癌の処置に有用であり、他の薬剤としては、限定されないが、アロマターゼ阻害剤、アントラサイクリン、プラチン、ナイトロジェンマスタードアルキル化剤、タキサンなどが挙げられる。乳癌を処置するために用いられる例証的な薬剤としては、限定されないが、パクリタキセル、アナストロゾール、エキセメスタン、シクロホスファミド、エピルビシン、フルベストラント、レトロゾール、ゲムシタビン、トラスツズマブ、ペグフィログラスチム、フィルグラスチム、タモキシフェン、ドセタキセル、トレミフェン、ビノレルビン、カペシタビン、イクサベピロン、および、本明細書に記載されるそれ以外のものが挙げられる。

【0241】

10

20

30

40

50

(本明細書に開示された薬剤が治療上適切な) E R 関連の疾患または疾病は、癌（骨癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、および、子宮癌）、平滑筋腫（子宮平滑筋腫）、中枢神経系（C N S）欠損（アルコール中毒、片頭痛）、心血管系欠損（大動脈瘤、心筋梗塞に対する感受性、大動脈弁硬化症、心疾患、冠動脈疾患、高血圧症）、血液系の欠損（例えば、深部静脈血栓症）、免疫疾患および炎症疾患（例えば、グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、硬変）、感染症（例えば、B型肝炎、慢性肝疾患）に対する感受性、代謝障害（例えば、骨密度、胆汁うっ滞、尿道下裂、胆汁うっ滞、尿道下裂、肥満、変形性関節症、骨減少症、骨粗鬆症）、神経学的欠損（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、目まい）、精神医学的欠損（例えば、神経性食欲不振、注意欠陥多動性障害（A D H D）、認知症、大うつ病性障害、精神病）、および、生殖欠損（例えば、初経年齢、子宮内膜症、不妊症）にも関連した E R - α 機能不全を含む。

10

【0242】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示された化合物は、哺乳動物の癌を処置するために用いられる。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、子宮癌、子宮頸部癌、または、肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、子宮癌、子宮頸部癌、または、肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌はホルモン依存性の癌である。いくつかの実施形態では、癌はエストロゲン受容体依存性の癌である。いくつかの実施形態では、癌はエストロゲン感受性の癌である。いくつかの実施形態では、癌は抗ホルモン療法に対する耐性を有している。いくつかの実施形態では、癌は、エストロゲン感受性癌であるか、または、抗ホルモン療法に対する耐性を有するエストロゲン受容体依存性の癌である。いくつかの実施形態では、抗ホルモン療法は、タモキシフェン、フルベストラント、ステロイド性のアロマトーゼ阻害剤、および、非ステロイド性の耐アロマトーゼ阻害剤から選択された少なくとも1つの薬剤による処置を含む。

20

【0243】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、抗エストロゲン治療後に疾患が進行した閉経後の女性のホルモン受容体陽性の転移性乳癌を処置するために用いられる。

【0244】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、哺乳動物の胸または生殖系のホルモン依存性の良性または悪性の疾患を処置するために用いられる。いくつかの実施形態では、良性または悪性の疾患は乳癌である。

30

【0245】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は哺乳動物の癌を処置するために使用され、哺乳動物は化学療法では未治療である。

【0246】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は哺乳動物の癌を処置するために使用され、哺乳動物は少なくとも1つの抗癌剤を用いて癌の治療を受けている。1つの実施形態では、癌はホルモン不応性癌である。

【0247】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、哺乳動物の子宮内膜症の処置で使用される。

40

【0248】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、哺乳動物の平滑筋腫の処置で使用される。いくつかの実施形態では、平滑筋腫は、子宮平滑筋腫、食道平滑筋腫、皮膚平滑筋腫、または、小腸平滑筋腫である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、哺乳動物の類繊維腫（例えば、子宮類線維症）の処置で使用される。

【0249】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、哺乳動物ののぼせの処置で使用される。

50

【0250】

<化合物>

その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性代謝物、および、薬学的に許容可能な溶媒和物を含む、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）は、エストロゲン受容体モジュレーターである。特定の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、エストロゲン受容体分解剤である。特定の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、エストロゲン受容体アンタゴニストである。特定の実施形態において、本明細書に開示された化合物は、最小限のエストロゲン受容体アゴニスト活性を含む、または、エストロゲン受容体アゴニスト活性をまったく含まない、エストロゲン受容体分解剤、および、エストロゲン受容体アンタゴニストである。

10

【0251】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は、以下を呈する、エストロゲン受容体分解剤、および、エストロゲン受容体アンタゴニストである：最小限のエストロゲン受容体アゴニズム、または、エストロゲン受容体アゴニズムをまったく含まない；および／または、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸部癌の細胞株に対する抗増殖活性、および／または、インビトロでの乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸部癌の細胞株に対する最大抗増殖効能、および／または、ヒトの子宮内膜（Ishikawa）細胞株における最小のアゴニズム、および／または、ヒトの子宮内膜の（Ishikawa）細胞株に対するアゴニズムがまったくないこと、および／または、インビボでの未成熟なラットの子宮アッセイにおける最小のアゴニズム、または、アゴニズムがないこと、および／または、インビボでの未成熟なラットの子宮のアッセイにおける逆のアゴニズム、および／または、インビボでの異種移植片中の乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸部癌の細胞株における、または、これらの癌の他のげっ歯類モデルにおける、抗腫瘍活性。

20

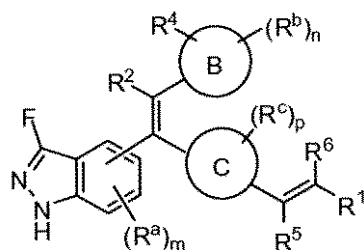
【0252】

1つの態様において、式（I）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、代謝物、または、プロドラッグが本明細書に記載され、

【0253】

【化103】

30



式 (I)

式中、

環Bは、フェニル、ナフチル、5員環の単環式ヘテロアリール、6員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10員環の二環式ヘテロアリールであり、

40

環Cは、フェニル、5員環の単環式ヘテロアリール、または、6員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Zは、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NHOH$ 、または、 $-NR^7OR^9$ であり、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、または、 C_3-C_6 シクロアルキルであり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル

50

、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

10

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^5 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

20

R^6 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 はHまたは C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

30

mは、0、1、2、または、3であり、

nは、0、1、2、または、3であり、および、

pは、0、1、または、2であり、

ただし、化合物は、 $(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルbut-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸$ 、 $(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸$ 、 $(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸$ 、 $(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸$ 、 $(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸$ 、 $(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸$ 、 $(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)$

40

50

アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-シクロプロピルアクリルアミド、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド、または、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アクリルアミドではない。

【0254】

10

任意のおよびすべての実施形態に関して、置換基は、列挙された代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、または、カルボン酸バイオアイソスターである。他の実施形態において、 R^1 は、 $-C(C=O)-Z$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、カルボン酸バイオアイソスターである。いくつかの実施形態では、 Z は、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、または、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ である。いくつかの実施形態において、 Z は $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。いくつかの実施形態では、 Z は $-OH$ または $-OR^9$ である。いくつかの実施形態において、 Z は $-OH$ である。

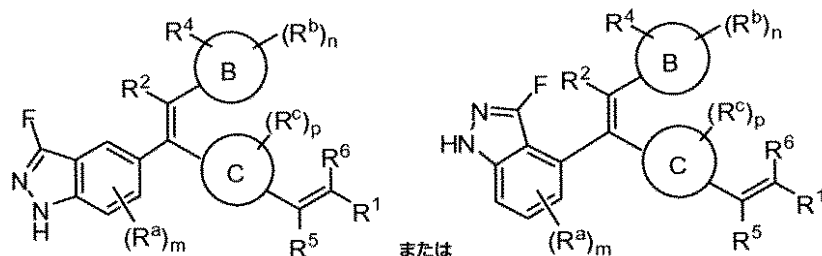
【0255】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

20

【0256】

【化104】



30

【0257】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、または、トリアジニルである。

【0258】

いくつかの実施形態では、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、または、トリアジニルである。

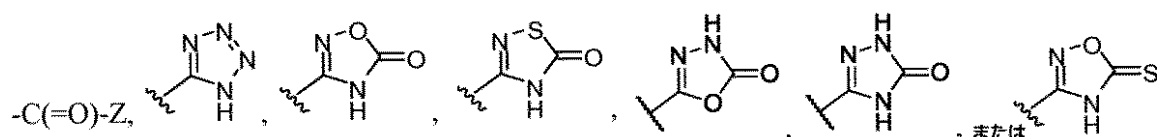
40

【0259】

いくつかの実施形態では、 R^1 は以下の通りである。

【0260】

【化105】



Z は $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。

50

【0261】

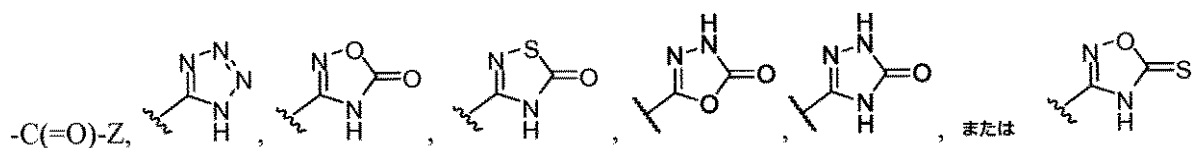
いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、または、シクロヘキシルである。

【0262】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

【0263】

【化106】



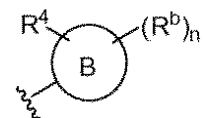
Zは $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、または、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ であり、および、 R^2 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、または、シクロヘキシルである。幾つかの実施形態において、環Bは、フェニル、チエニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、または、ピラジニルであり、および、環Cは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、または、ピラジニルである。

【0264】

いくつかの実施形態では、

【0265】

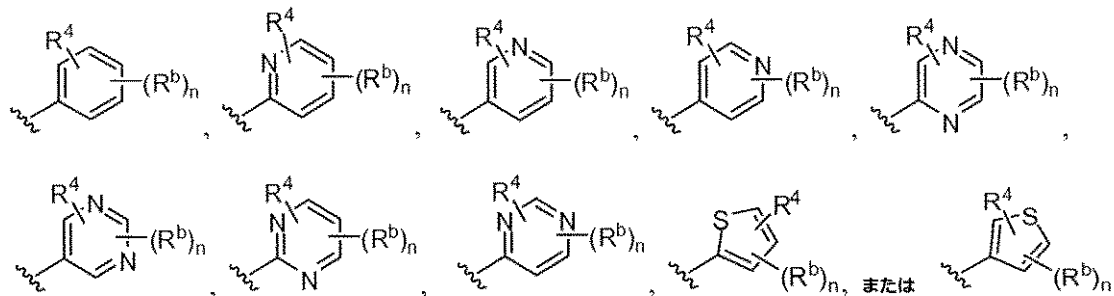
【化107】



は

【0266】

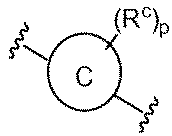
【化108】



であり、

【0267】

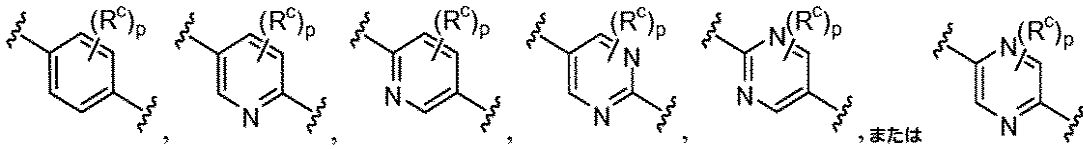
【化109】



は

【0268】

【化110】



10

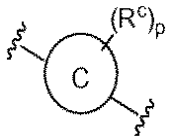
である。

【0269】

いくつかの実施形態において、

【0270】

【化111】

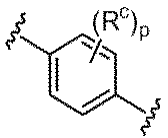


20

は

【0271】

【化112】



30

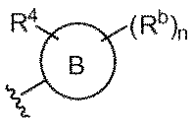
である。

【0272】

いくつかの実施形態において、

【0273】

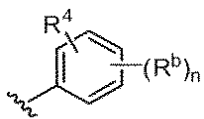
【化113】



は

【0274】

【化114】



40

である。

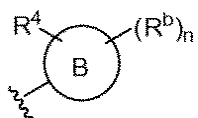
【0275】

いくつかの実施形態において、

【0276】

50

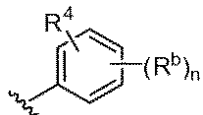
【化 1 1 5】



は

【 0 2 7 7 】

【化 1 1 6】

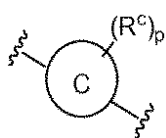


10

であり、

【 0 2 7 8 】

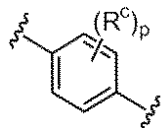
【化 1 1 7】



は

【 0 2 7 9 】

【化 1 1 8】



20

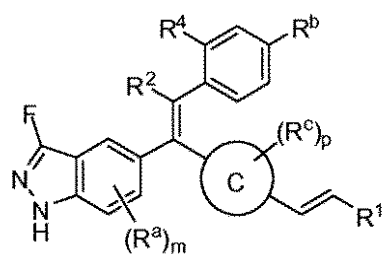
である。

【 0 2 8 0 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 2 8 1 】

【化 1 1 9】



30

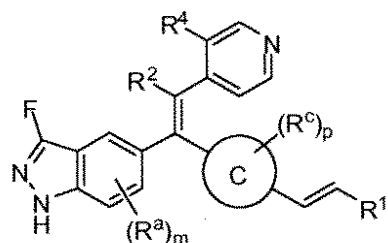
【 0 2 8 2 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 2 8 3 】

40

【化 1 2 0】



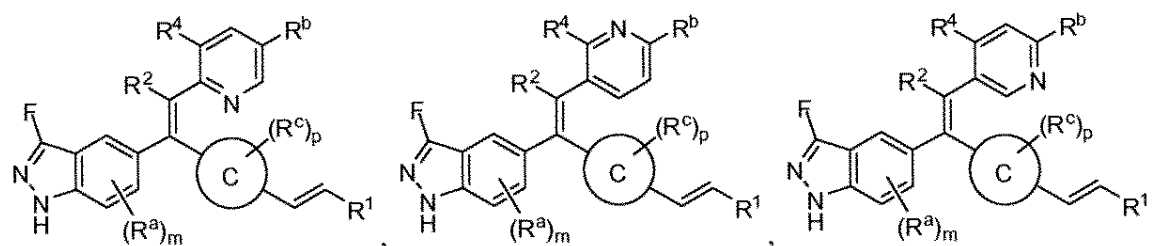
【 0 2 8 4】

10

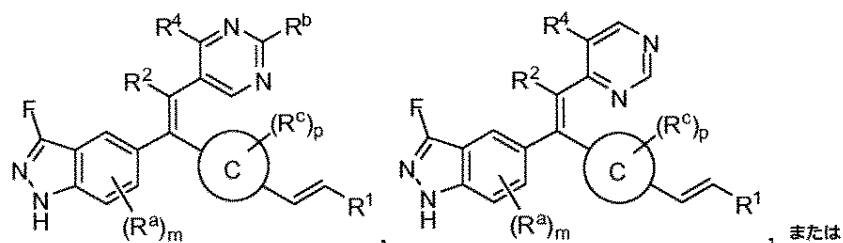
いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 2 8 5】

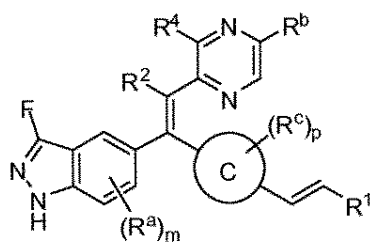
【化 1 2 1】



20



, または



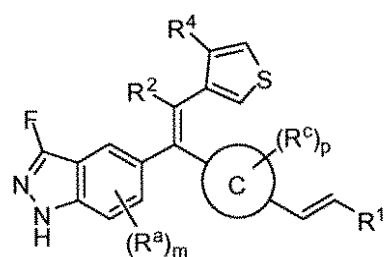
30

【 0 2 8 6】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 2 8 7】

【化 1 2 2】



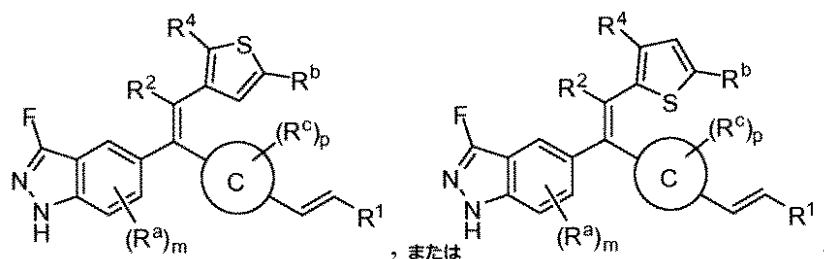
40

【 0 2 8 8】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 2 8 9】

【化 1 2 3】

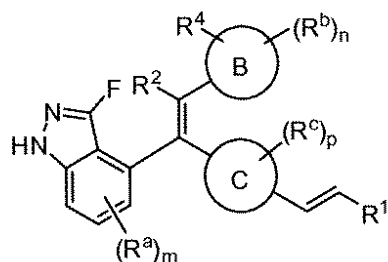


【0 2 9 0】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0 2 9 1】

【化 1 2 4】



【0 2 9 2】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0 2 9 3】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0 2 9 4】

いくつかの実施形態において、それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、および、 C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態において、それぞれの R^a は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、および、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、それぞれの R^c は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、および、 $-\text{CF}_3$ から独立して選択される。

【0 2 9 5】

いくつかの実施形態では、それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態において、 R^c は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、および、 $-\text{CF}_3$ から独立して選択される。

【0 2 9 6】

いくつかの実施形態において、 m は、0、1、2、または、3 である。いくつかの実施形態において、 m は、0、1、または 2 である。いくつかの実施形態において、 m は、0 または 1 である。いくつかの実施形態では、 m は 0 である。

【0297】

いくつかの実施形態において、 n は、0、1、2、または、3である。いくつかの実施形態において、 n は、0、1、または2である。

【0298】

いくつかの実施形態において、 p は、0、1、または2である。いくつかの実施形態では、 p は0または1である。いくつかの実施形態では、 p は0である。

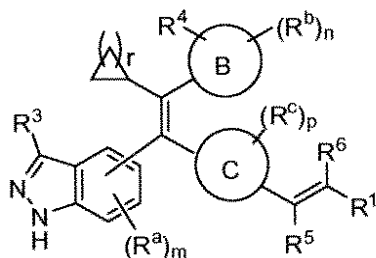
【0299】

1つの態様において、式(II)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、N-オキッドが本明細書に記載され、

【0300】

10

【化125】



式(II)

20

式中、

環Bは、フェニル、ナフチル、5員環の単環式ヘテロアリール、6員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10員環の二環式ヘテロアリールであり、

環Cは、フェニル、5員環の単環式ヘテロアリール、または、6員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Zは、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NHOH$ 、または、 $-NR^7OR^9$ であり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

30

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

40

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、

50

C₁ - C₆ フルオロアルキル、または、C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり、

R⁵ はH、C₁ - C₄ アルキル、または、ハロゲンであり、

R⁶ はH、C₁ - C₄ アルキル、または、ハロゲンであり、

R⁷ はHまたはC₁ - C₆ アルキルであり、

それぞれのR⁸ は、H、置換または非置換のC₁ - C₆ アルキル、置換または非置換のC₂ - C₆ アルケニル、置換または非置換のC₂ - C₆ アルキニル、置換または非置換のC₁ - C₆ フルオロアルキル、置換または非置換のC₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換のC₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

10

それぞれのR⁹ は、置換または非置換のC₁ - C₆ アルキル、置換または非置換のC₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換のC₁ - C₆ フルオロアルキル、置換または非置換のC₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換のC₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

mは、0、1、2、または、3であり、

nは、0、1、2、または、3であり、

pは、0、1、または、2であり、および、

rは、1、2、3または、4であり、

ただし、化合物は、(E) - 3 - (4 - ((E) 2 - シクロプロピル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 1 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (1H - インダゾール - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (1H - インダゾール - 4 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロペンチル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロヘキシル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 1 - (4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 1 - (4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - ((5 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロプロピル - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (4 - フルオロ - 1H - インダゾール -

20

30

40

50

5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-1-(1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル) ビニル) フェニル) アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル) アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-メチルアクリルアミド、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-メチルアクリルアミド、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-シクロプロピルアクリルアミド、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル) アクリルアミド、または、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル) フェニル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アクリルアミドではない。

10

20

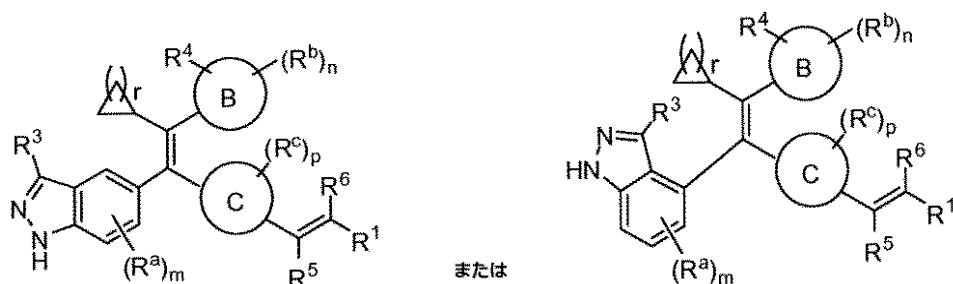
【0301】

いくつかの実施形態において、式(I I)の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0302】

【化126】

30



【0303】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルである。

40

【0304】

いくつかの実施形態では、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルである。

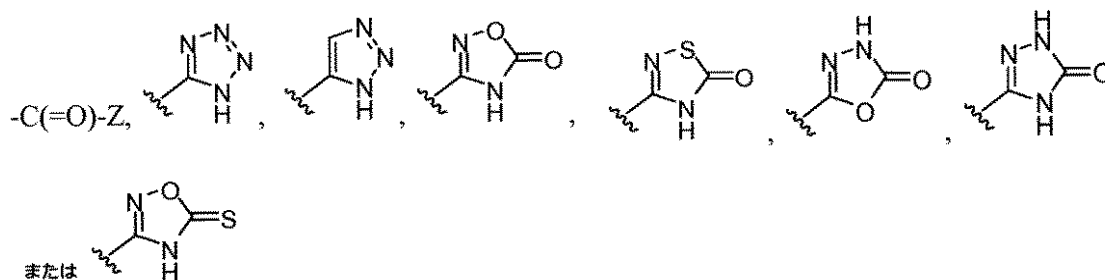
【0305】

いくつかの実施形態では、R¹は以下の通りであり、

【0306】

50

【化 1 2 7】



および、Zは $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、または、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ である。

10

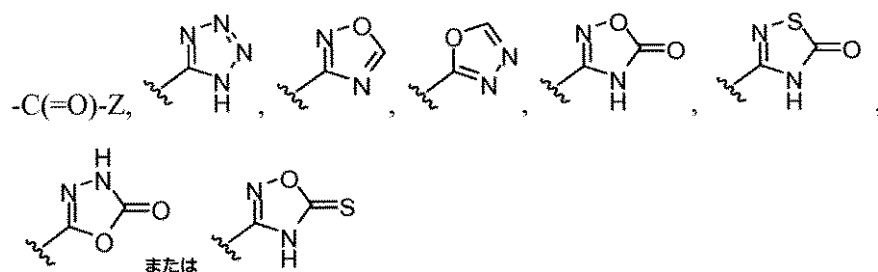
【0 3 0 7】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

【0 3 0 8】

【化 1 2 8】

20



および、Zは $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、または、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ である。

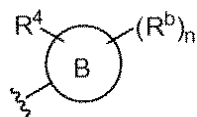
【0 3 0 9】

30

いくつかの実施形態では、

【0 3 1 0】

【化 1 2 9】

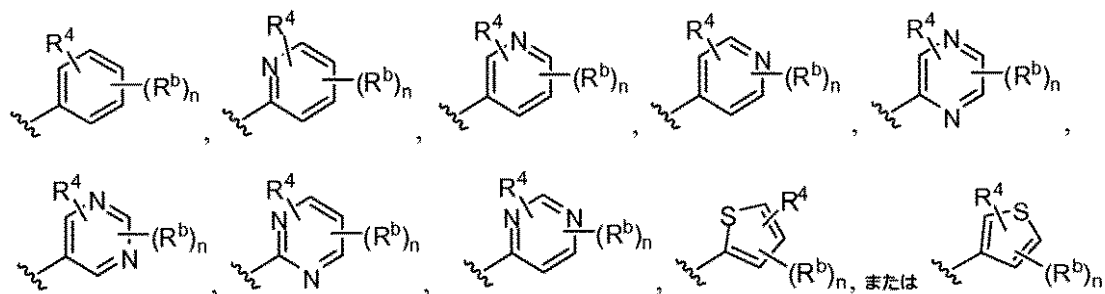


は

【0 3 1 1】

【化 1 3 0】

40

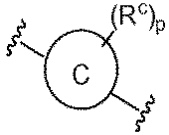


であり、

【0 3 1 2】

50

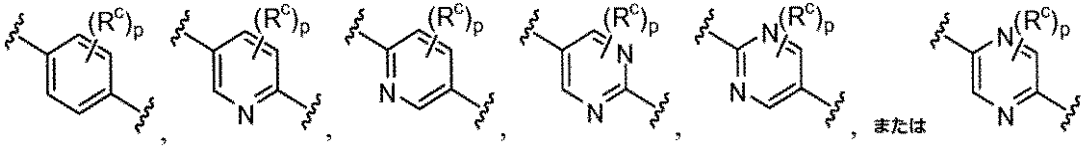
【化 1 3 1】



は

【 0 3 1 3】

【化 1 3 2】



10

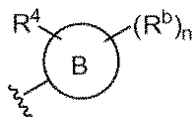
である。

【 0 3 1 4】

いくつかの実施形態において、

【 0 3 1 5】

【化 1 3 3】

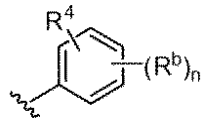


20

は

【 0 3 1 6】

【化 1 3 4】



である。

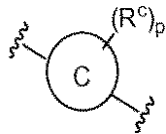
30

【 0 3 1 7】

いくつかの実施形態において、

【 0 3 1 8】

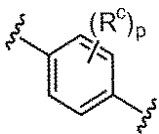
【化 1 3 5】



は

【 0 3 1 9】

【化 1 3 6】



40

である。

【 0 3 2 0】

いくつかの実施形態において、 r は 1 である。

【 0 3 2 1】

いくつかの実施形態において、 r は 2 である。

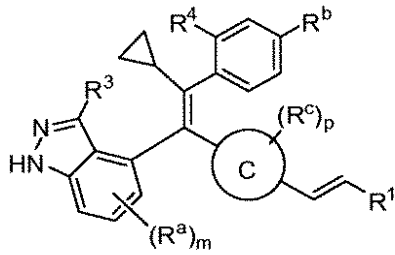
50

【0322】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0323】

【化137】



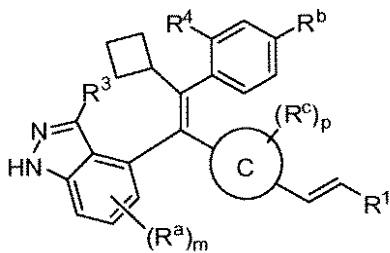
10

【0324】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造を有する。

【0325】

【化138】

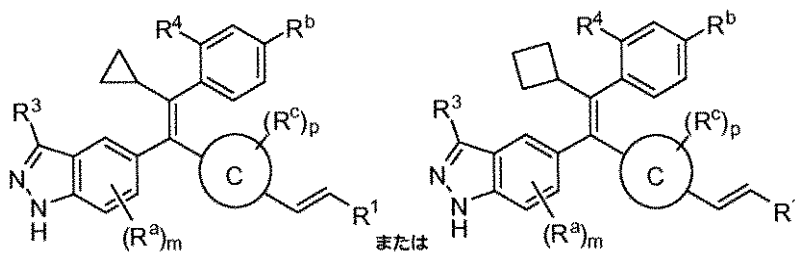


20

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0326】

【化139】



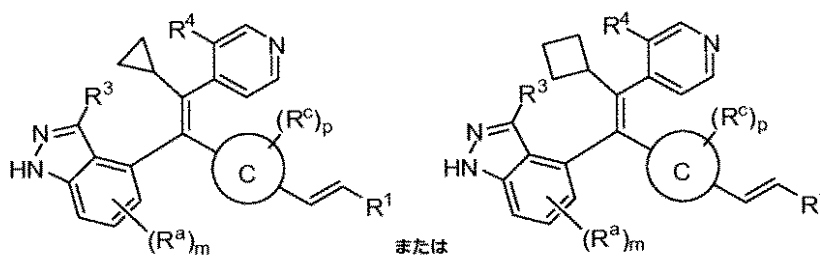
30

【0327】

いくつかの実施形態において、式（I I）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0328】

【化140】



40

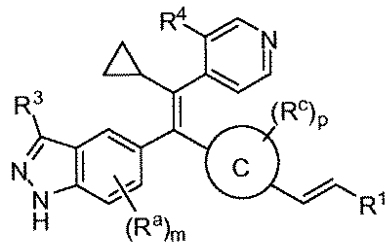
【0329】

50

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0330】

【化141】



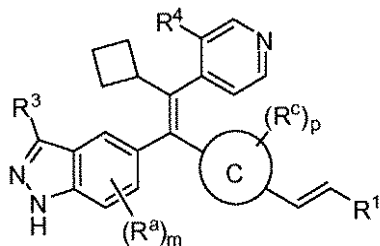
10

【0331】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0332】

【化142】



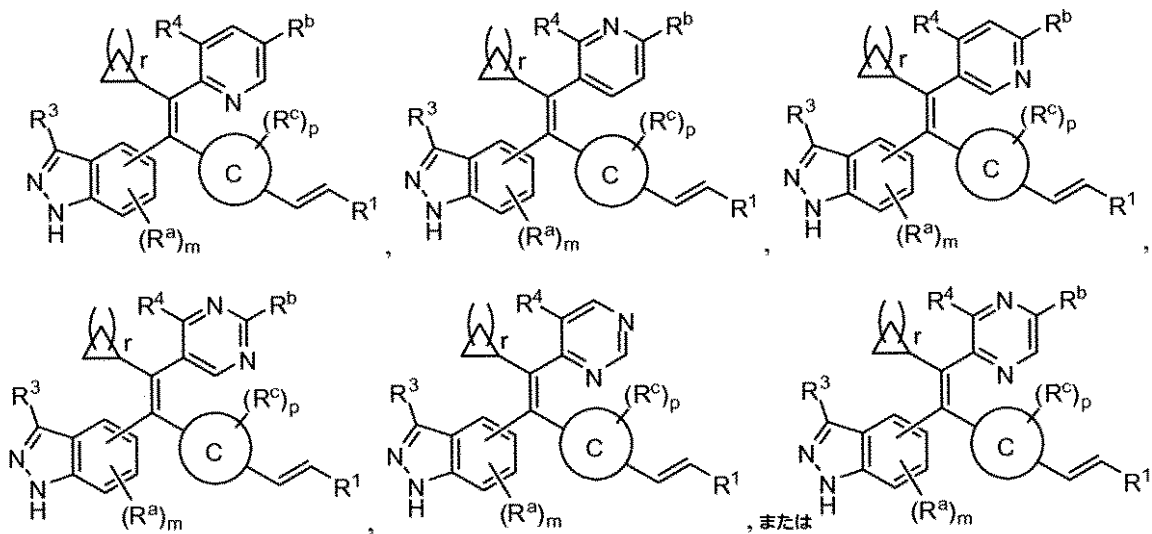
20

【0333】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0334】

【化143】



30

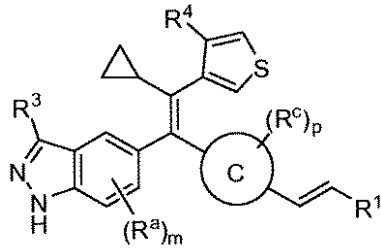
40

【0335】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0336】

【化 1 4 4】



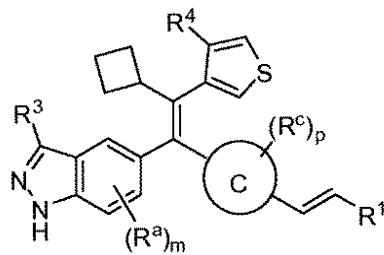
【 0 3 3 7】

10

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 3 3 8】

【化 1 4 5】



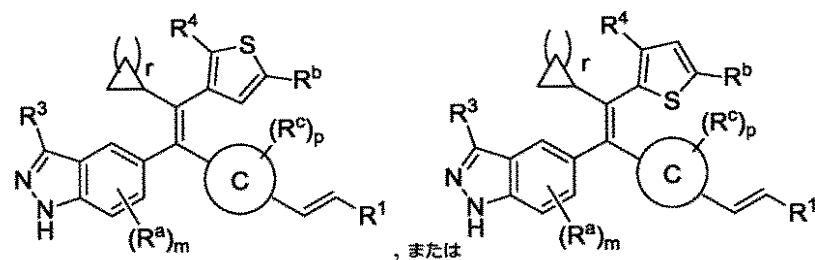
20

【 0 3 3 9】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【 0 3 4 0】

【化 1 4 6】



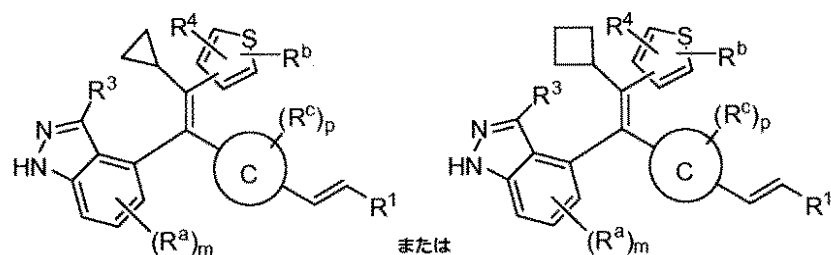
30

【 0 3 4 1】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【 0 3 4 2】

【化 1 4 7】



40

【 0 3 4 3】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フル

50

オロアルキル、または、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルである。

【0344】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ である。

【0345】

いくつかの実施形態では、 R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ である。

【0346】

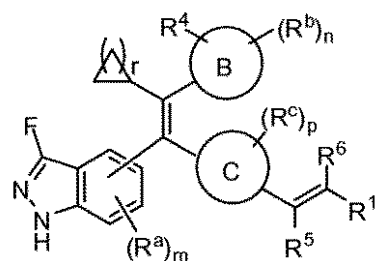
いくつかの実施形態において、 R^3 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、または、 $-CF_3$ 、である。

【0347】

1つの態様において、式 (III) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、N-オキッドが本明細書に記載され、

【0348】

【化148】



式 (III)

式中、

環 B は、フェニル、ナフチル、5員環の単環式ヘテロアリール、6員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10員環の二環式ヘテロアリールであり、

環 C は、フェニル、5員環の単環式ヘテロアリール、または、6員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Z は、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NHOH$ 、または、 $-NR^7OR^9$ であり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、および、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換または非置換の $C_2 -$

10

20

30

40

50

C₆ アルキニル、置換または非置換の C₁ - C₆ フルオロアルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ フルオロアルコキシ、置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、-CN、-OH、-OR⁹、C₁ - C₆ アルキル、または、C₁ - C₆ フルオロアルキルから独立して選択され、

R⁴ は、H、ハロゲン、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-NHS(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R⁸、-C(=O)N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、または、C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり、

R⁵ は H、C₁ - C₄ アルキル、または、ハロゲンであり、

R⁶ は H、C₁ - C₄ アルキル、または、ハロゲンであり、

R⁷ は H または C₁ - C₆ アルキルであり、

それぞれの R⁸ は、H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₂ - C₆ アルケニル、置換または非置換の C₂ - C₆ アルキニル、置換または非置換の C₁ - C₆ フルオロアルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R⁹ は、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ フルオロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

m は、0、1、2、または、3 であり、

n は、0、1、2、または、3 であり、

p は、0、1、または、2 であり、および、

r は、1、2、3 または、4 であり、

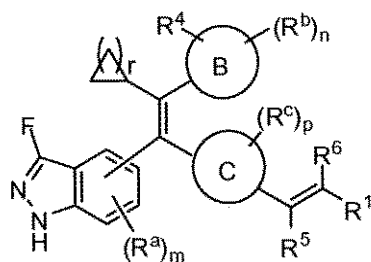
ただし、化合物は、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-シクロプロピルアクリルアミド、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド、または、(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アクリルアミドではない。

【0349】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、N-オキシドが本明細書に記載され、

【0350】

【化 1 4 9】



式 (III)

10

式中、

環 B は、フェニル、ナフチル、5 員環の単環式ヘテロアリール、6 員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10 員環の二環式ヘテロアリールであり、

環 C は、フェニル、5 員環の単環式ヘテロアリール、または、6 員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、少なくとも 1 つの N 原子を包含している 5 員環の単環式複素環、または、少なくとも 1 つの N 原子を包含している 6 員環の単環式複素環であり、

Z は、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NHOH$ 、または、 $-NR^7OR^9$ であり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

20

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

30

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

40

R^5 は H、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 は H、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 は H または C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1

50

—C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₁—C₆フルオロアルキル、置換または非置換のC₃—C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂—C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

mは、0、1、2、または、3であり、

nは、0、1、2、または、3であり、

pは、0、1、または、2であり、および、

rは、1、2、3または、4であり、

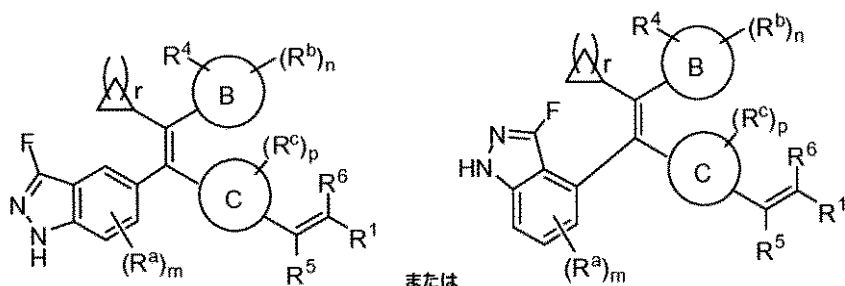
ただし、化合物は、(E)−3−(4−((E)−2−シクロブチル−1−(3−フルオロ−1H−インダゾール−5−イル)−2−フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、
(E)−3−(4−((E)−2−(2−クロロ−4−フルオロフェニル)−2−シクロブチル−1−(3−フルオロ−1H−インダゾール−5−イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)−3−(4−((E)−2−(3−クロロピリジン−4−イル)−2−シクロブチル−1−(3−フルオロ−1H−インダゾール−5−イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)−3−(4−((E)−2−シクロブチル−1−(3−フルオロ−1H−インダゾール−5−イル)−2−(4−メチルチオフェン−3−イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)−3−(4−((E)−2−シクロブチル−1−(3−フルオロ−1H−インダゾール−5−イル)−2−フェニルビニル)フェニル)−N−シクロプロピルアクリルアミド、(E)−3−(4−((E)−2−シクロブチル−1−(3−フルオロ−1H−インダゾール−5−イル)−2−フェニルビニル)フェニル)−N−(2−ヒドロキシエチル)アクリルアミド、または、(E)−3−(4−((E)−2−シクロブチル−1−(3−フルオロ−1H−インダゾール−5−イル)−2−フェニルビニル)フェニル)−N−(2, 2, 2−トリフルオロエチル)アクリルアミドではない。

【0351】

いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0352】

【化150】



【0353】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルである。

【0354】

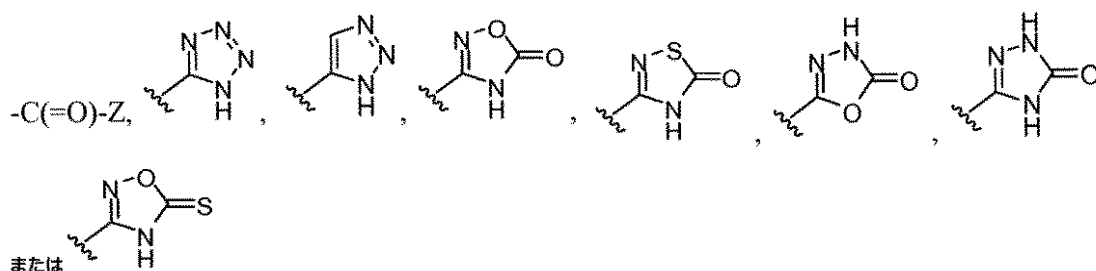
いくつかの実施形態では、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルである。

【0355】

いくつかの実施形態では、R¹は以下の通りであり、

【0356】

【化 1 5 1】



および、Zは -OH 、 -OR^9 、または、 $\text{-NR}^7\text{R}^8$ である。

10

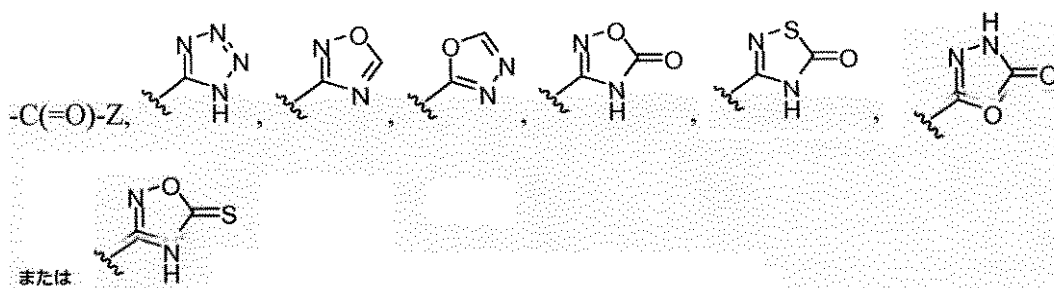
【0 3 5 7】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

【0 3 5 8】

【化 1 5 2】

20



および、Zは -OH 、 -OR^9 、または、 $\text{-NR}^7\text{R}^8$ である。

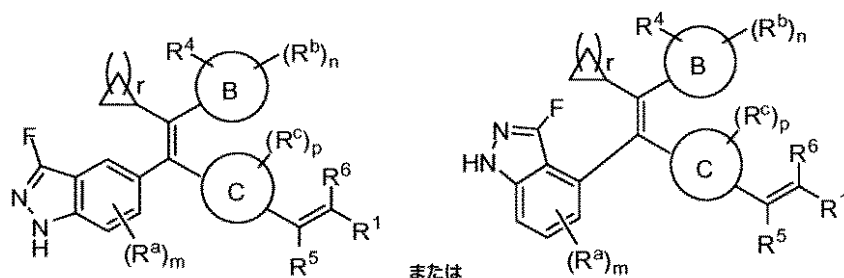
30

【0 3 5 9】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有し、

【0 3 6 0】

【化 1 5 3】



40

式中、

環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、

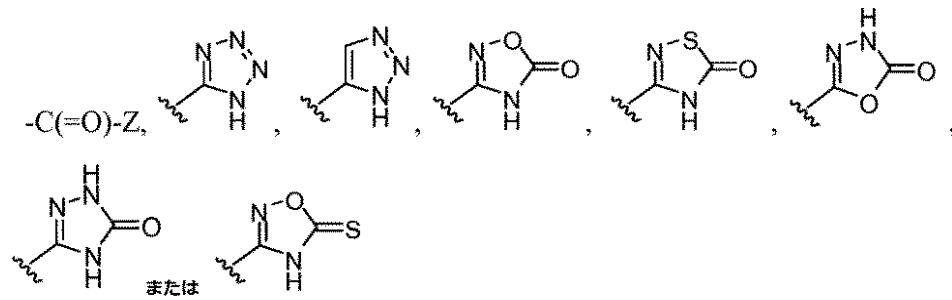
環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、

50

R¹ は以下の通りであり、

【0361】

【化154】



10

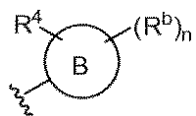
Z は $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、または、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ である。

【0362】

いくつかの実施形態では、

【0363】

【化155】

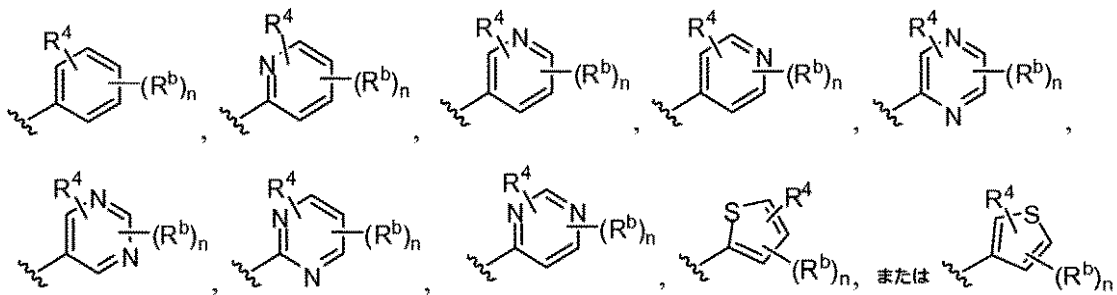


20

は

【0364】

【化156】

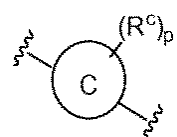


30

であり、

【0365】

【化157】

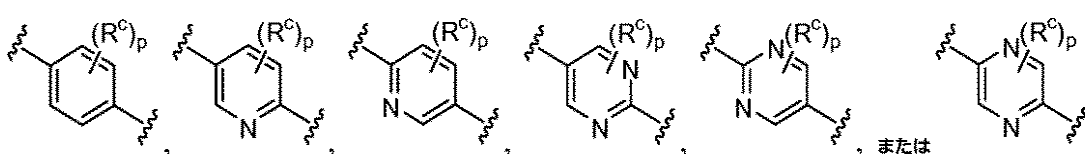


40

は

【0366】

【化158】



である。

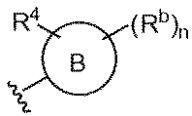
【0367】

いくつかの実施形態において、

50

【0368】

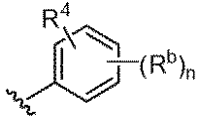
【化159】



は

【0369】

【化160】



10

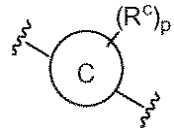
である。

【0370】

いくつかの実施形態において、

【0371】

【化161】

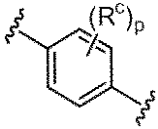


20

は

【0372】

【化162】



である。

30

【0373】

いくつかの実施形態において、 r は 1 である。

【0374】

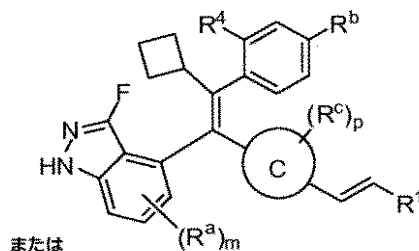
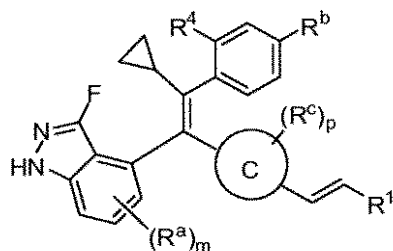
いくつかの実施形態において、 r は 2 である。

【0375】

いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【0376】

【化163】



40

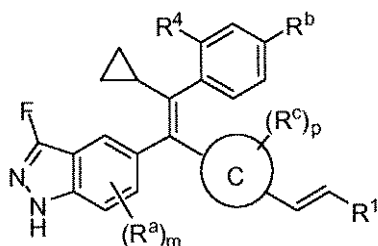
【0377】

いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、以下の構造を有する。

【0378】

50

【化 1 6 4】



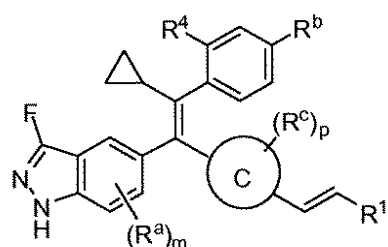
【 0 3 7 9】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の構造を有し、

10

【 0 3 8 0】

【化 1 6 5】



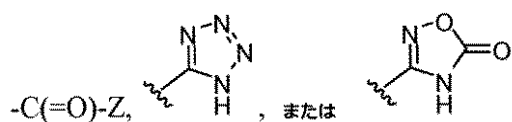
20

式中、

R^1 は以下の通りであり、

【 0 3 8 1】

【化 1 6 6】

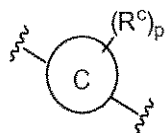


Z は -OH であり、

【 0 3 8 2】

30

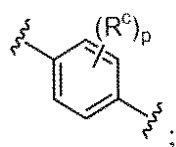
【化 1 6 7】



は

【 0 3 8 3】

【化 1 6 8】



40

であり、

R^a は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OHであり、

R^b は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OHであり、

R^c は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、または、-CF₃であり、

R^4 は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃

50

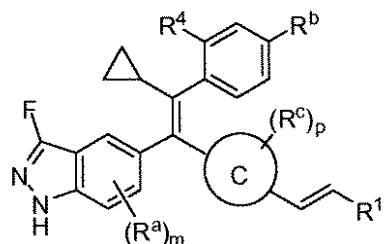
、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、
 m は、0または1であり、
 p は0または1である。

【0384】

いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、以下の構造を有し、

【0385】

【化169】



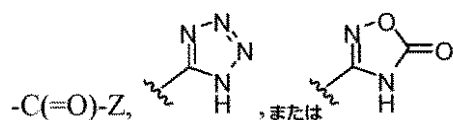
10

式中、

R^1 は以下の通りであり、

【0386】

【化170】

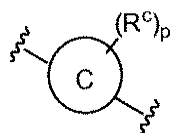


20

Z は $-\text{OH}$ であり、

【0387】

【化171】

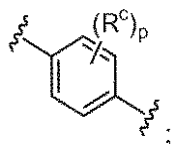


30

は

【0388】

【化172】



であり、

40

R^a は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

R^b は、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

R^c は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または、 $-\text{CF}_3$ であり、

R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

m は、0または1であり、

p は0または1である。

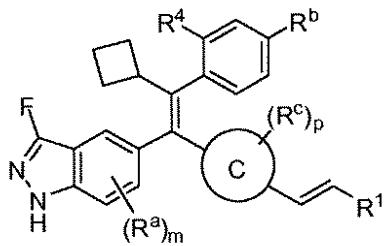
50

【0389】

いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、以下の構造を有する。

【0390】

【化173】



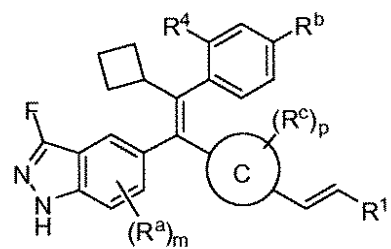
10

【0391】

いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、以下の構造を有し、

【0392】

【化174】



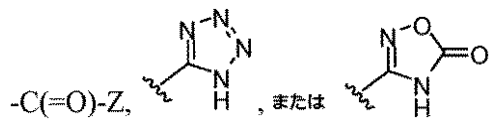
20

式中、

R^1 は以下の通りであり、

【0393】

【化175】

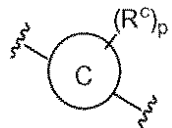


30

Z は -OH であり、

【0394】

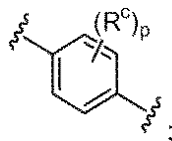
【化176】



は

【0395】

【化177】



であり、

R^a は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、
-CF₃、または、-CH₂OHであり、

R^b は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃

50

、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、
 R^c は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、
 または、 $-\text{CF}_3$ であり、
 R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、
 m は、0または1であり、
 p は0または1である。

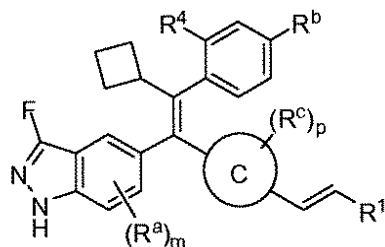
【0396】

いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、以下の構造を有し、

【0397】

10

【化178】



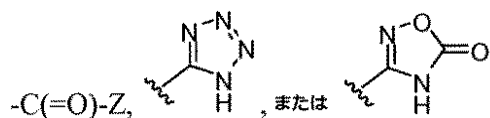
式中、

20

R^1 は以下の通りであり、

【0398】

【化179】

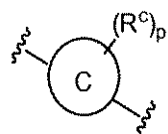


Z は $-\text{OH}$ であり、

【0399】

【化180】

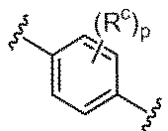
30



は

【0400】

【化181】



40

であり、

R^a は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

R^b は、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

R^c は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、
 または、 $-\text{CF}_3$ であり、

R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、

50

mは、0または1であり、

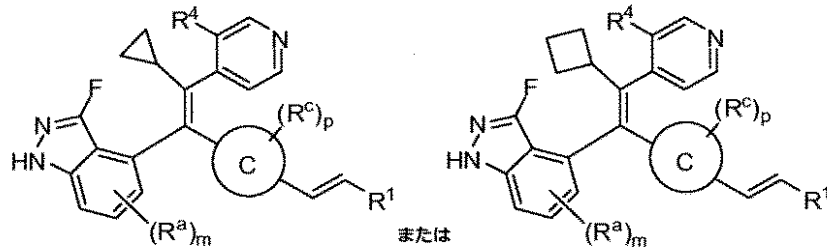
pは0または1である。

【0401】

いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0402】

【化182】



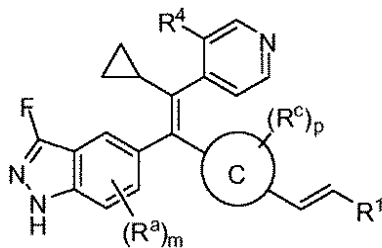
10

【0403】

いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、以下の構造を有する。

【0404】

【化183】



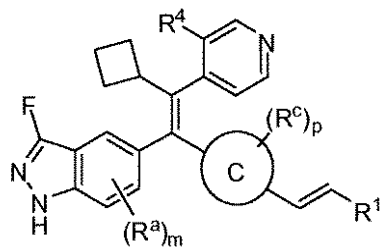
20

【0405】

いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、以下の構造を有する。

【0406】

【化184】



30

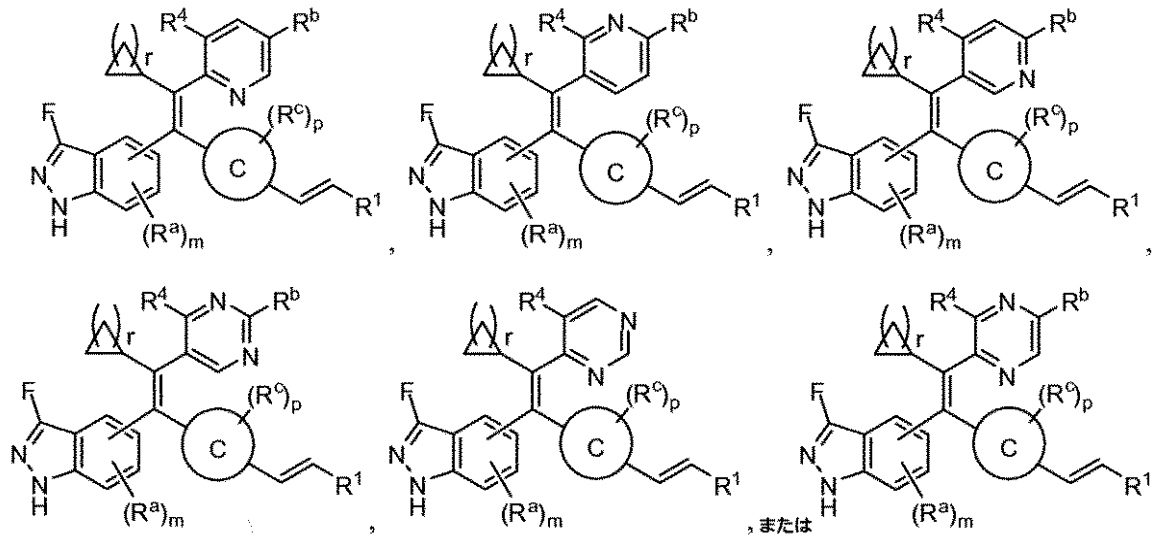
【0407】

いくつかの実施形態において、式（III）の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0408】

40

【化 1 8 5】



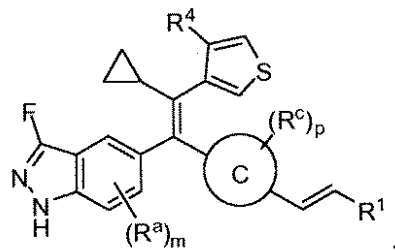
10

【0 4 0 9】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0 4 1 0】

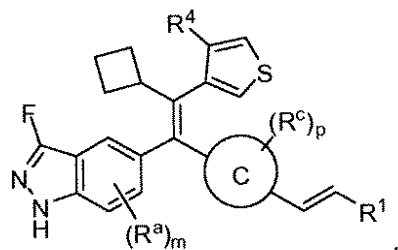
【化 1 8 6】



いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【0 4 1 1】

【化 1 8 7】



30

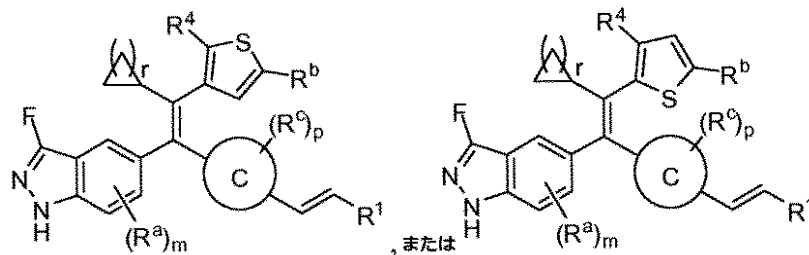
【0 4 1 2】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【0 4 1 3】

40

【化 1 8 8】



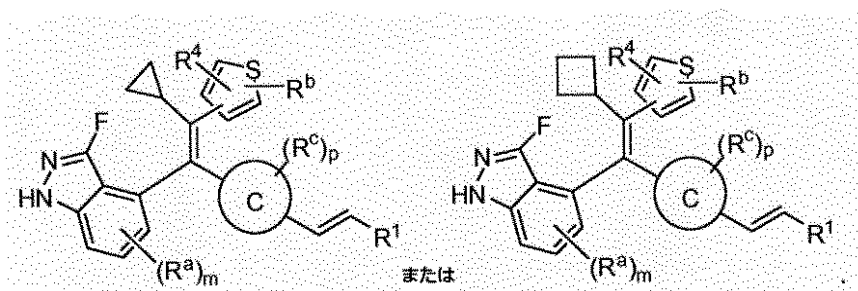
【0 4 1 4】

10

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、以下の構造のいずれか 1 つを有する。

【0 4 1 5】

【化 1 8 9】



20

【0 4 1 6】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。

【0 4 1 7】

30

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0 4 1 8】

いくつかの実施形態では、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

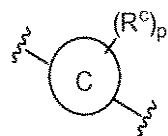
40

【0 4 1 9】

いくつかの実施形態において、

【0 4 2 0】

【化 1 9 0】

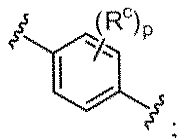


は

【0 4 2 1】

50

【化 1 9 1】



であり、

R^a は、H、F、Cl、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、 R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、 R^c は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルであり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、 m は、0 または 1 であり、 p は 0 または 1 である。

10

【0 4 2 2】

いくつかの実施形態において、 R^a は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^b は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ であり、 R^c は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または、 $-CF_3$ であり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または、 $-CH_2OH$ である。

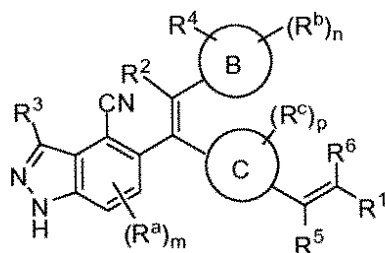
20

【0 4 2 3】

さらに別の態様において、式 (IV) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、N-オキシドが本明細書に記載され、

【0 4 2 4】

【化 1 9 2】



式 (IV)

30

式中、

環 B は、フェニル、ナフチル、5 員環の単環式ヘテロアリール、6 員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10 員環の二環式ヘテロアリールであり、

40

環 C は、フェニル、5 員環の単環式ヘテロアリール、または、6 員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Z は、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NHOH$ 、または、 $-NR^7OR^9$ であり、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 重水素化アルキル、または、 C_3-C_6 シクロアルキルであり、

R^3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR$

50

⁸、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

10

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

20

R^5 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 はHまたは C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

30

mは、0、1、または、2であり、

nは、0、1、2、または、3であり、および、

pは、0、1、または、2である。

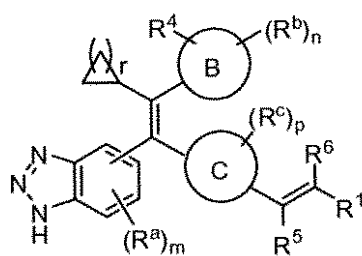
【0425】

さらなる態様では、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、または、式(IX)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩またはN-オキシドが本明細書に記載され、

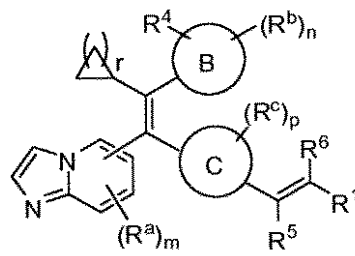
40

【0426】

【化 1 9 3】



式 (V)

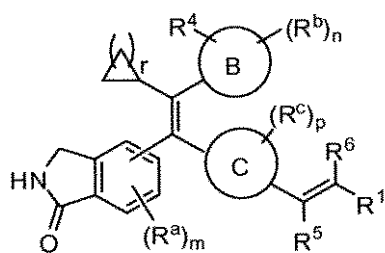


式 (VI)

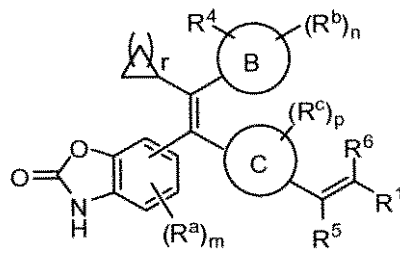
10

【 0 4 2 7】

【化 1 9 4】

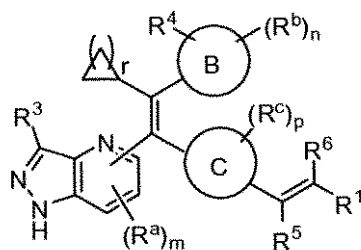


式 (VII)



式 (VIII)

20



式 (IX)

30

式中、

環 B は、フェニル、ナフチル、5 員環の単環式ヘテロアリール、6 員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10 員環の二環式ヘテロアリールであり、

環 C は、フェニル、5 員環の単環式ヘテロアリール、または、6 員環の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 は、 $-C(=O)-Z$ 、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Z は、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NHOH$ 、または、 $-NR^7OR^9$ であり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

40

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の

50

C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

R^3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^5 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 はH、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 はHまたは C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

m は、0、1、2、または、3であり、

n は、0、1、2、または、3であり、

p は、0、1、または、2であり、および、

r は、1、2、3または、4であり、

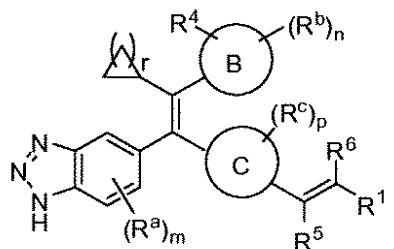
ただし、化合物は、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸ではない。

【0428】

いくつかの実施形態において、式(V)の化合物は、以下の構造を有する。

【0429】

【化195】



【0430】

いくつかの実施形態において、式(VI)の化合物は、以下の構造を有する。

【0431】

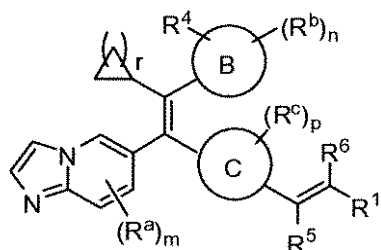
10

20

30

40

【化 1 9 6】



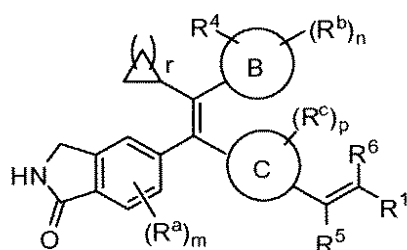
【 0 4 3 2】

10

いくつかの実施形態において、式 (V I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 4 3 3】

【化 1 9 7】



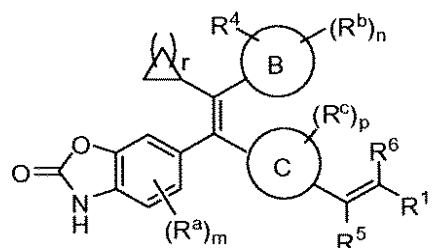
20

【 0 4 3 4】

いくつかの実施形態において、式 (V I I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 4 3 5】

【化 1 9 8】



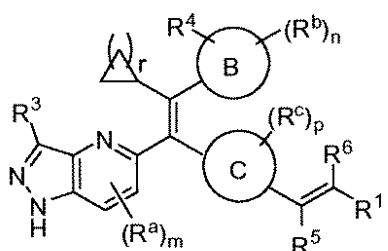
30

【 0 4 3 6】

いくつかの実施形態において、式 (I X) の化合物は、以下の構造を有する。

【 0 4 3 7】

【化 1 9 9】



40

【 0 4 3 8】

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルである。いくつかの実施形態において、環 B は

50

フェニルである。

【0439】

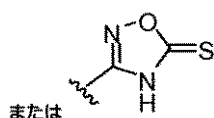
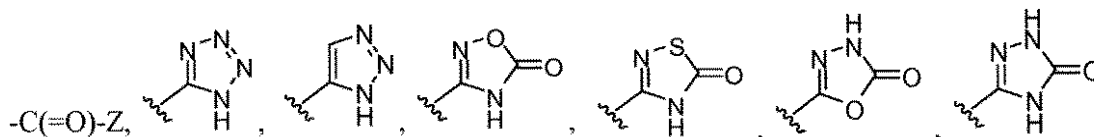
いくつかの実施形態では、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、または、トリアジニルである。いくつかの実施形態において、環Cはフェニルである。

【0440】

いくつかの実施形態では、 R^1 は以下の通りであり、

【0441】

【化200】



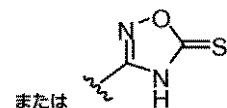
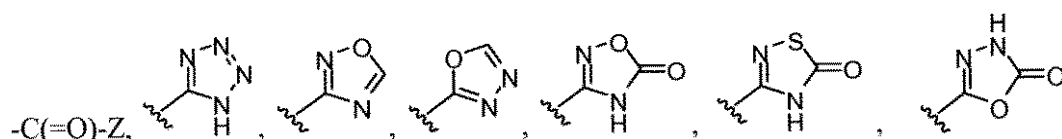
Zは $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。

【0442】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、または、トリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

【0443】

【化201】



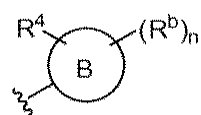
Zは $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。

【0444】

いくつかの実施形態では、

【0445】

【化202】



は

【0446】

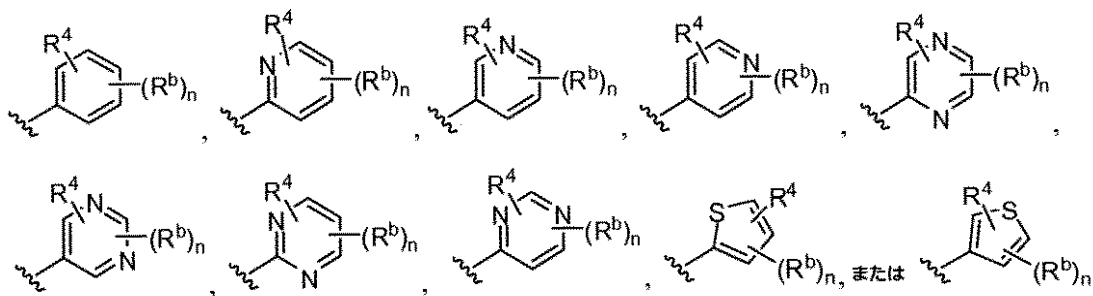
10

20

30

40

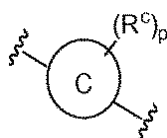
【化 2 0 3】



であり、

【 0 4 4 7】

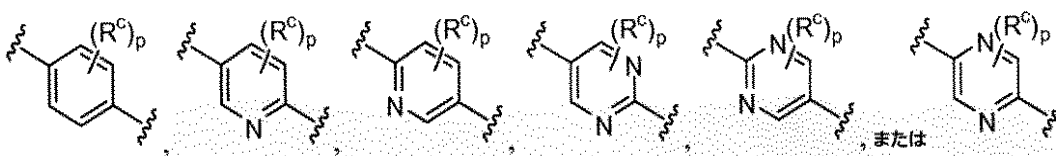
【化 2 0 4】



は

【 0 4 4 8】

【化 2 0 5】



である。

【 0 4 4 9】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。

【 0 4 5 0】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^5 はHであり、および、 R^6 はHである。

【 0 4 5 1】

いくつかの実施形態では、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^5 はHであり、および、 R^6 はHである。

【 0 4 5 2】

いくつかの実施形態において、 r は1である。

【 0 4 5 3】

いくつかの実施形態において、 r は2である。

【 0 4 5 4】

いくつかの実施形態では、式 (X) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、

10

20

30

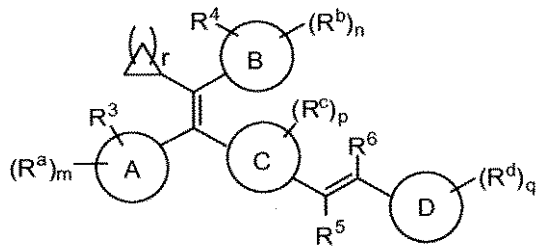
40

50

または、N-オキシドが本明細書に記載され、

【0455】

【化206】



式 (X)

式中、

環Aは、8-、9-、または、10-員環の二環式ヘテロアリールであり、

環Bは、フェニル、ナフチル、5員環の単環式ヘテロアリール、6員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10員環の二環式ヘテロアリールであり、

環Cは、フェニル、5員環の単環式ヘテロアリール、または、6員環の単環式ヘテロアリールであり、

環Dは、5または6員環の複素環であり、

それぞれの R^a は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、および、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^b は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^d は、H、ハロゲン、 $-NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

R^3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、-

10

20

30

40

50

$S(=O)_2R^9$ 、 $-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^5 は H、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^6 は H、 C_1-C_4 アルキル、または、ハロゲンであり、

R^7 は H または C_1-C_6 アルキルであり、

それぞれの R^8 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_6 アルケニル、置換または非置換の C_2-C_6 アルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R^9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

m は、0、1、2、または、3 であり、

n は、0、1、2、または、3 であり、

p は、0、1、または、2 であり、

q は、0、1、2、または、3 であり、および、

r は、1、2、3 または、4 であり、

ただし、化合物は、5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)ベンゾ[d]チアゾールではない。

【0456】

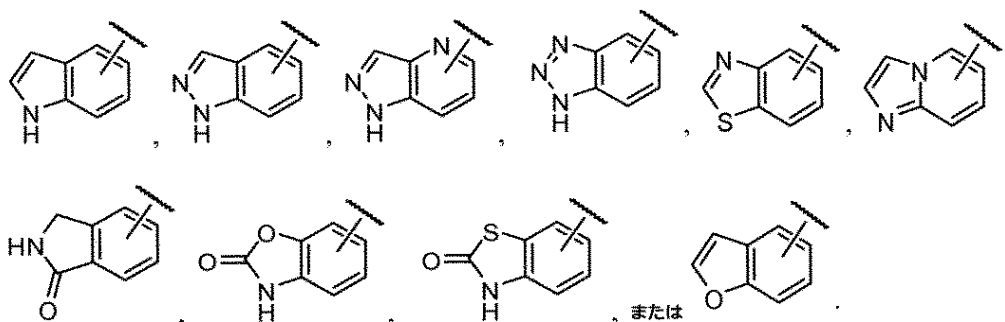
いくつかの実施形態では、環 A は、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリジニル、アザインドリジニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、アザインダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、アザベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、アザベンゾフラニル、ベンゾチエニル、アザベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、または、プリニルである。

【0457】

いくつかの実施形態では、環 A は以下である。

【0458】

【化207】

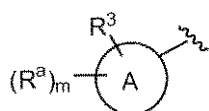


【0459】

いくつかの実施形態では、

【0460】

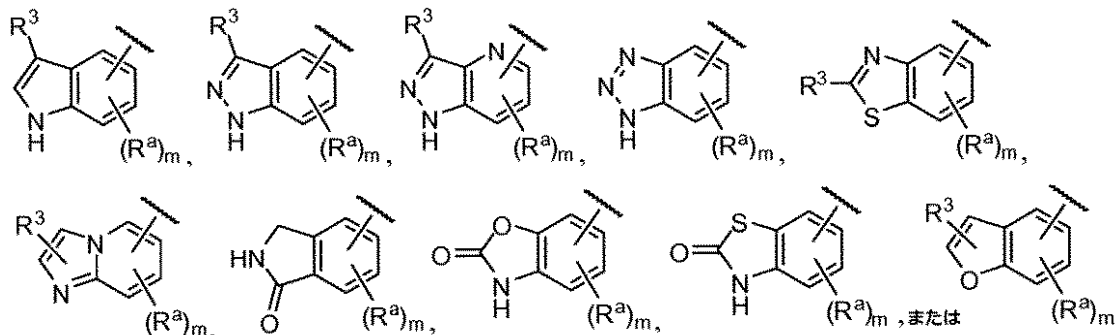
【化208】



は

【0461】

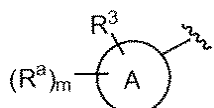
【化209】



である。いくつかの実施形態において、

【0462】

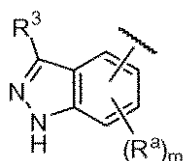
【化210】



は

【0463】

【化211】



である。

【0464】

いくつかの実施形態では、環Bは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルである。いくつかの実施形態において、環Bはフェニルである。いくつかの実施形態において、環Bは、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、または、チアジアゾリルである。いくつかの実施形態において、環Bはチエニルである。いくつかの実施形態において、環Bは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルである。

【0465】

いくつかの実施形態では、環Cは、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、または、トリアジニルである。いくつかの実施形態では、環Cは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、または、トリアジニルである。いくつかの実施形態において、環Cはフェニルである。

【0466】

いくつかの実施形態では、環Dは、環中に1-4つのN原子を含む、5員環の複素環または6員環の複素環である。いくつかの実施形態では、環Dは、環中に1-4つのN原子を含む5員環の複素環である。いくつかの実施形態では、環Dは、環中に1-3つのN原子を含む6員環の複素環である。いくつかの実施形態において、環Dは、環中に1-3つのN原子を含む6員環の複素環である。

【0467】

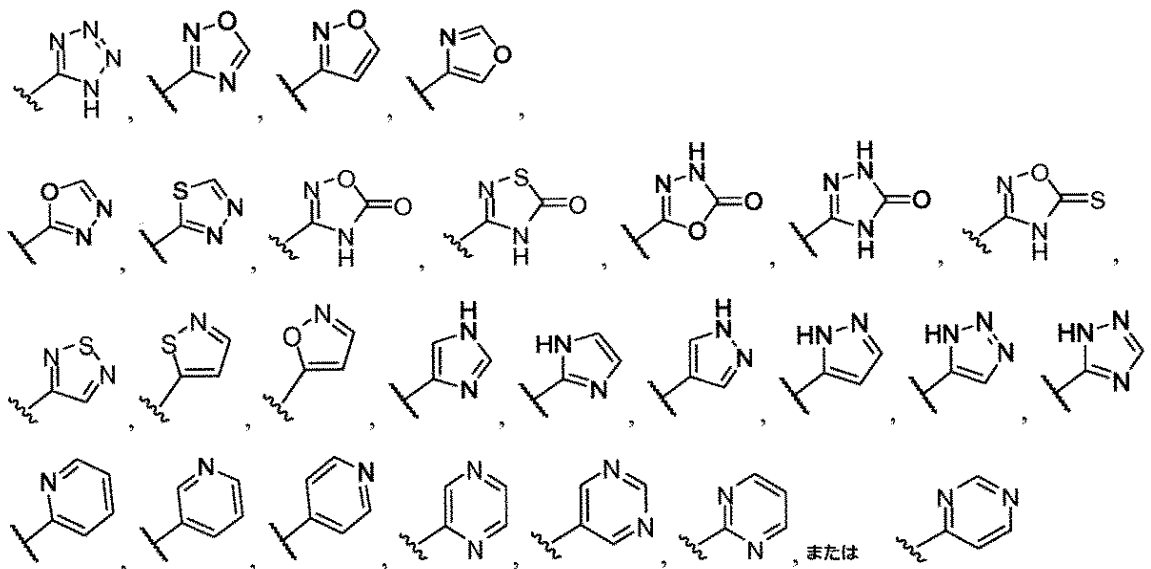
いくつかの実施形態において、環Dは、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルである。いくつかの実施形態において、環Dは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルである。いくつかの実施形態において、環Dはピリジニルである。いくつかの実施形態において、環Dは、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、または、チアジアゾリルである。

【0468】

いくつかの実施形態において、環Dは以下の通りである。

【0469】

【化212】

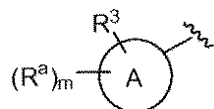


【0470】

いくつかの実施形態では、

【0471】

【化213】



は

【0472】

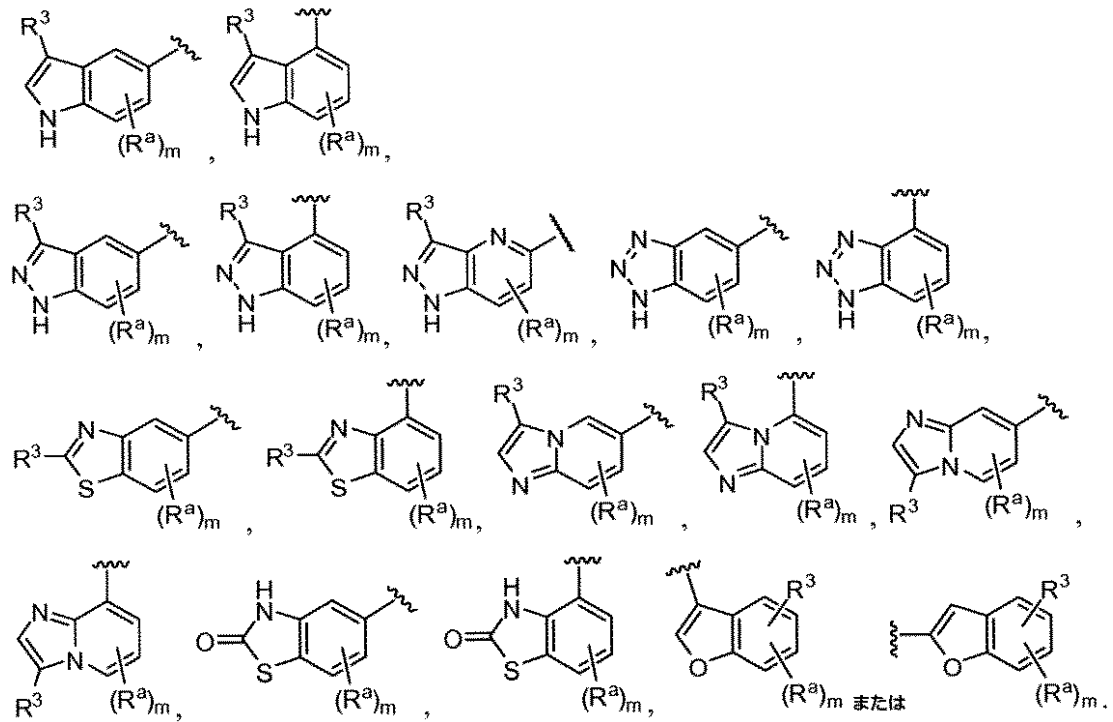
10

20

30

40

【化 2 1 4】



10

20

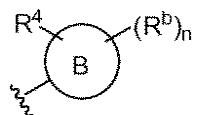
である。

【0 4 7 3】

いくつかの実施形態では、

【0 4 7 4】

【化 2 1 5】

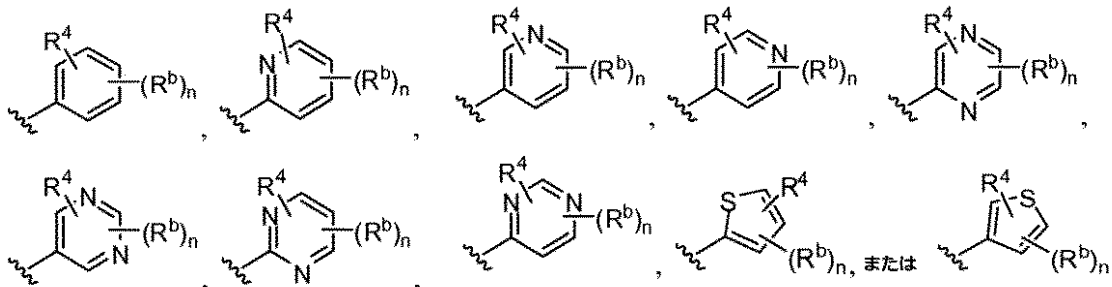


30

は

【0 4 7 5】

【化 2 1 6】



40

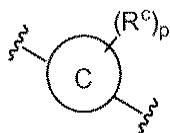
である。

【0 4 7 6】

いくつかの実施形態では、

【0 4 7 7】

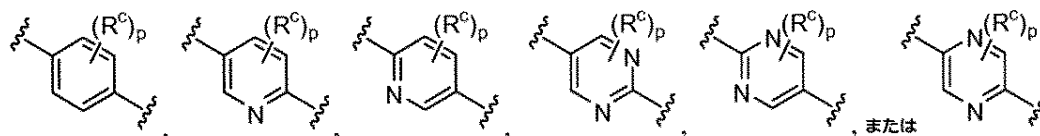
【化 2 1 7】



は

【 0 4 7 8 】

【化 2 1 8】

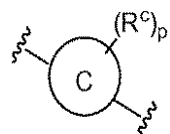


10

である。いくつかの実施形態において、

【 0 4 7 9 】

【化 2 1 9】

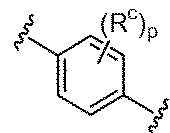


20

は

【 0 4 8 0 】

【化 2 2 0】



である。

【 0 4 8 1 】

30

いくつかの実施形態において、 R^5 はHであり、および、 R^6 はHである。

【 0 4 8 2 】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。

【 0 4 8 3 】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^5 はHであり、および、 R^6 はHである。

40

【 0 4 8 4 】

いくつかの実施形態では、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^5 はHであり、および、 R^6 はHである。

50

【0485】

いくつかの実施形態では、R^dは、H、F、Cl、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、または、C₁-C₆ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態において、R^dは、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OHである。

【0486】

いくつかの実施形態において、rは1または2である。いくつかの実施形態において、rは1である。いくつかの実施形態において、rは2である。いくつかの実施形態において、rは3である。いくつかの実施形態において、rは4である。

10

【0487】

いくつかの実施形態において、qは、0、1、2、または、3である。いくつかの実施形態において、qは、0、1、または、2である。いくつかの実施形態では、qは0または1である。

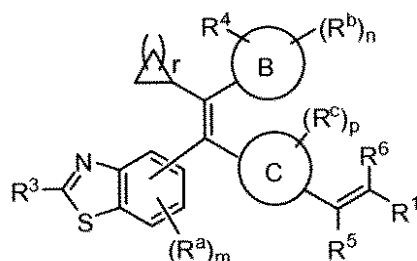
【0488】

またさらなる態様において、式(XI)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、または、N-オキシドが本明細書に記載され、

【0489】

【化221】

20



式(XI)

式中、

環Bは、フェニル、ナフチル、5員環の単環式ヘテロアリール、6員環の単環式ヘテロアリール、あるいは、8、9、または、10員環の二環式ヘテロアリールであり、

30

環Cは、フェニル、5員環の単環式ヘテロアリール、または、6員環の単環式ヘテロアリールであり、

R¹は、-C(=O)-Z、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Zは、-OH、-OR⁹、-NR⁷R⁸、-NR⁷S(=O)₂R⁹、-NHOH、または、-NR⁷OR⁹であり、

R³は、H、ハロゲン、-CN、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆フルオロアルキル、または、C₁-C₆ヘテロアルキルであり、

それぞれのR^aは、H、ハロゲン、-NR⁷R⁸、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキル、および、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキルから独立して選択され、

40

それぞれのR^bは、H、ハロゲン、-NR⁷R⁸、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-NHS(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R⁸、-OCO₂R⁹、-C(=O)N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁷C(=O)N(R⁸)₂、-NR⁷C(=O)R⁹、-NR⁷C(=O)OR⁹、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₂-C₆アルケニル、置換または非置換のC₂-C₆アルキニル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキル、置換または非置換の

50

C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ フルオロアルコキシ、置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシ、置換または非置換のフェニル、および、置換または非置換の単環式ヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R^c は、H、ハロゲン、-CN、-OH、-OR⁹、C₁ - C₆ アルキル、または、C₁ - C₆ フルオロアルキルから独立して選択され、

R⁴ は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-NHS(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R⁸、-C(=O)N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、または、C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり、

10

R⁵ は H、C₁ - C₄ アルキル、または、ハロゲンであり、

R⁶ は H、C₁ - C₄ アルキル、または、ハロゲンであり、

R⁷ は H または C₁ - C₆ アルキルであり、

それぞれの R⁸ は、H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₂ - C₆ アルケニル、置換または非置換の C₂ - C₆ アルキニル、置換または非置換の C₁ - C₆ フルオロアルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換の単環式ヘテロアリール、あるいは、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

それぞれの R⁹ は、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ フルオロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、および、置換または非置換のベンジルから独立して選択され、

20

m は、0、1、2、または、3 であり、

n は、0、1、2、または、3 であり、

p は、0、1、または、2 であり、および、

r は、1、2、3 または、4 であり、

ただし、化合物は、(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸、(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸、または、5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)ベンゾ[d]チアゾールではない。

30

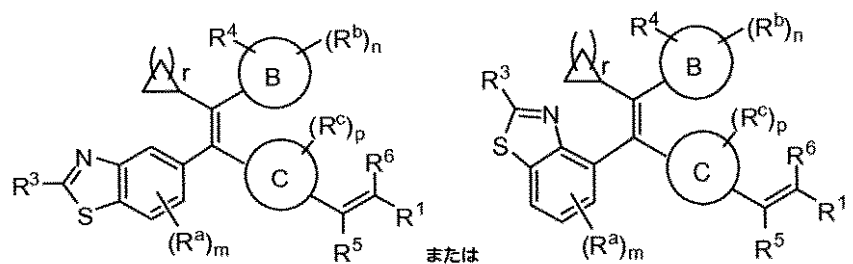
【0490】

40

いくつかの実施形態において、式(XI)の化合物は、以下の構造のいずれか1つを有する。

【0491】

【化 2 2 2】



【0 4 9 2】

いくつかの実施形態において、 r は 1 である。

【0 4 9 3】

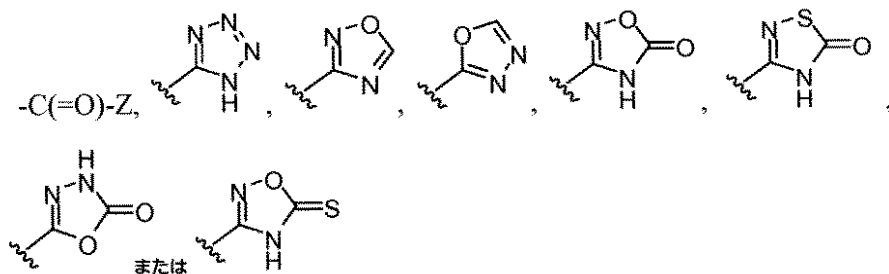
いくつかの実施形態において、 r は 2 である。

【0 4 9 4】

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環 C は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

【0 4 9 5】

【化 2 2 3】



Z は $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。

【0 4 9 6】

いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、または、トリアジニルであり、環 C は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、 R^1 は以下の通りであり、

【0 4 9 7】

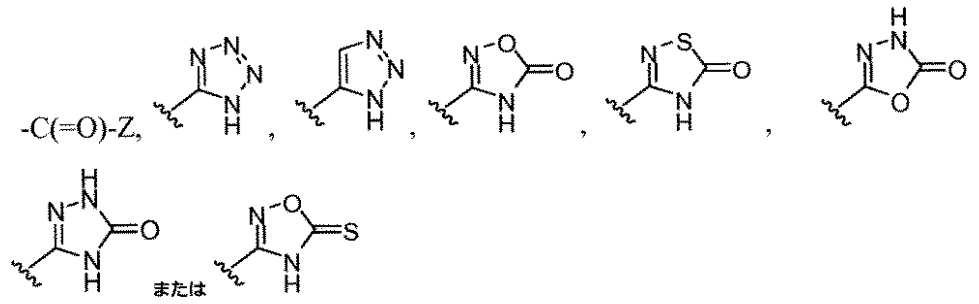
10

20

30

40

【化 2 2 4】



10

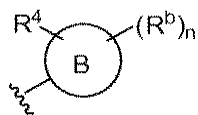
Z は $-OH$ 、 $-OR^9$ 、または、 $-NR^7R^8$ である。

【0 4 9 8】

いくつかの実施形態では、

【0 4 9 9】

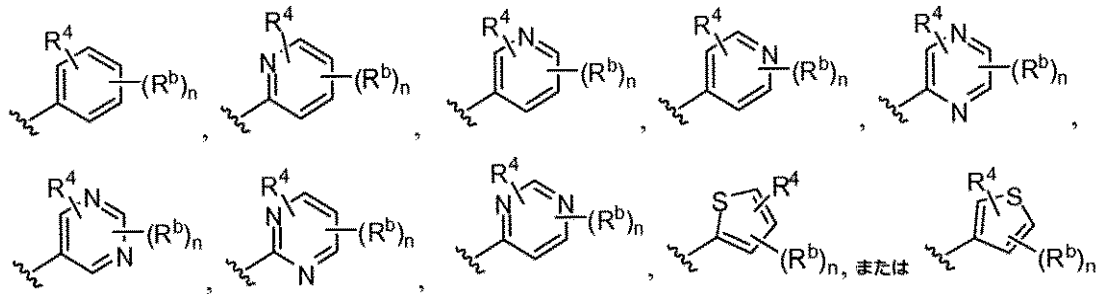
【化 2 2 5】



は

【0 5 0 0】

【化 2 2 6】



20

30

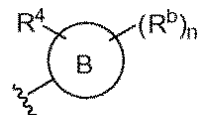
である。

【0 5 0 1】

いくつかの実施形態において、

【0 5 0 2】

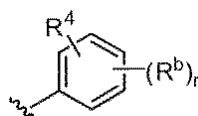
【化 2 2 7】



は

【0 5 0 3】

【化 2 2 8】



40

である。

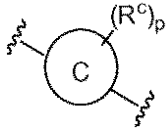
【0 5 0 4】

いくつかの実施形態では、

【0 5 0 5】

50

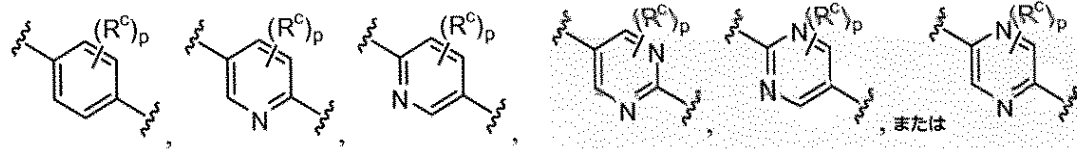
【化 2 2 9】



は

【 0 5 0 6】

【化 2 3 0】



10

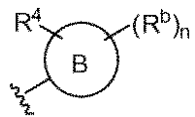
である。

【 0 5 0 7】

いくつかの実施形態では、

【 0 5 0 8】

【化 2 3 1】

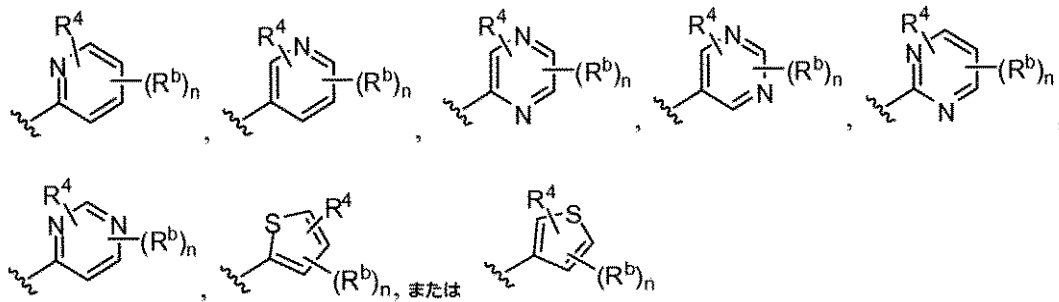


20

は

【 0 5 0 9】

【化 2 3 2】



30

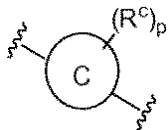
である。

【 0 5 1 0】

いくつかの実施形態において、

【 0 5 1 1】

【化 2 3 3】

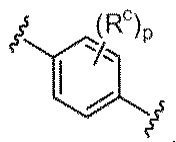


40

は

【 0 5 1 2】

【化 2 3 4】



である。

【0 5 1 3】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フル
 オロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、および、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フル
 オロアルキル、または、 C_1-C_6 ヘテロアルキルで
 ある。

10

【0 5 1 4】

いくつかの実施形態において、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$
 である。

【0 5 1 5】

いくつかの実施形態では、 R^b は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}$
 CH_2CH_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{C}$
 H_2OH である。

20

【0 5 1 6】

いくつかの実施形態において、 R^b はHではない。いくつかの実施形態では、 R^b は
 Fではない。いくつかの実施形態では、 R^b はHまたはFではない。

【0 5 1 7】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}$
 CH_2CH_3 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{OH}$
 である。

【0 5 1 8】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}$
 CH_2CH_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または、 $-\text{C}$
 H_2OH である。

30

【0 5 1 9】

いくつかの実施形態において、 R^4 はHではない。

【0 5 2 0】

いくつかの実施形態において、 R^5 はHである。いくつかの実施形態において、 R^6 は
 Hである。いくつかの実施形態において、 R^5 はHであり、および、 R^6 はHである。

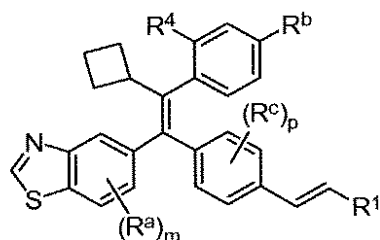
【0 5 2 1】

いくつかの実施形態では、式 (X I) の化合物は、以下の構造、あるいは、その薬学的
 に許容可能な塩またはN-オキシドを有し、

40

【0 5 2 2】

【化 2 3 5】

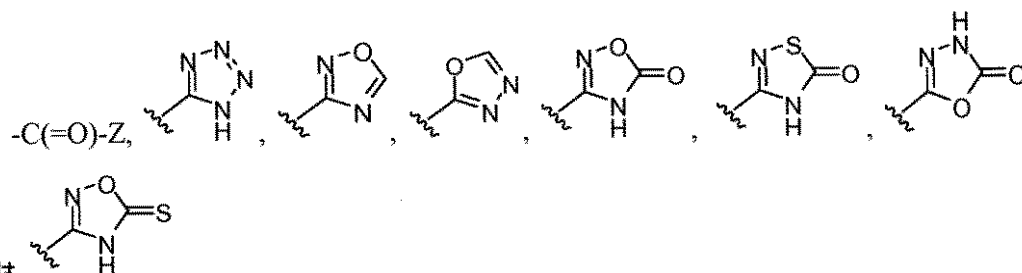


式中、

R¹ は以下の通りであり、

【0 5 2 3】

【化 2 3 6】



または

Z は -OH であり、

R^a は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OH であり、R^b は、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OH であり、R^c は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、または、-CF₃ であり、R⁴ は、H、F、Cl、-CN、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₃、-CF₃、または、-CH₂OH であり、

m は、0 または 1 であり、

p は 0 または 1 である。

【0 5 2 4】

様々な変更形態に関する上記の基の任意の組み合わせが本明細書で企図される。本明細書を通じて、基とそれらの置換基は、安定した部分と化合物を提供するため当業者により選択されることが出来る。

【0 5 2 5】

いくつかの実施形態では、表 1 の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載される。

【0 5 2 6】

10

20

30

40

【表 1 - 1】

例	名称	構造
1	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
2	(E)-3-(4-((E)-1-(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
3	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
4	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1-オキシソインドリン-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
5	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(1-オキシソインドリン-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
6	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 2 7 】

【表 1 - 2】

7	(E)-3-(4-((E)-1-(3,4-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
8	(E)-3-(4-((E)-1-(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
9	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
10	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-フルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
11	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
12	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	

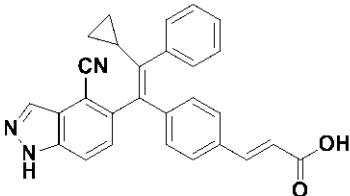
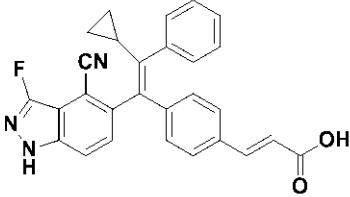
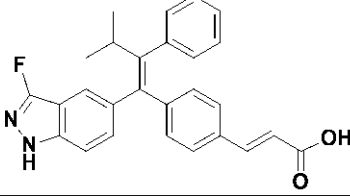
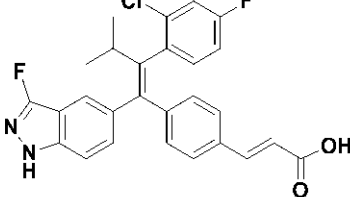
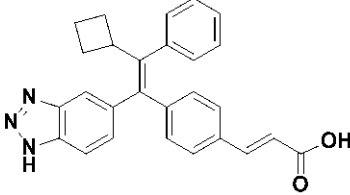
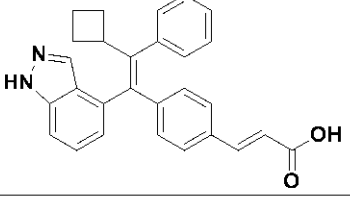
10

20

30

【 0 5 2 8 】

【表 1 - 3】

13	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
14	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
15	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-3-メチル-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
16	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-3-メチルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
17	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
18	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-4-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 2 9 】

【表 1 - 4】

19	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
20	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-3-メチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
21	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
22	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
23	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
24	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

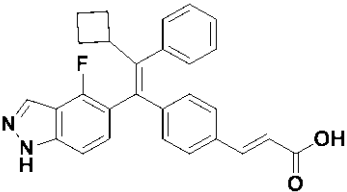
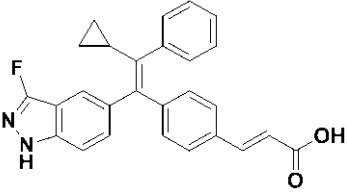
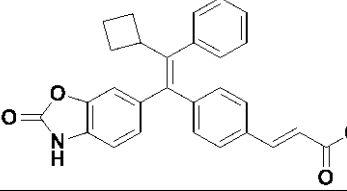
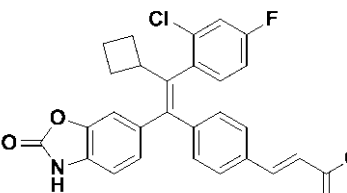
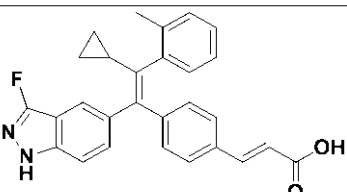
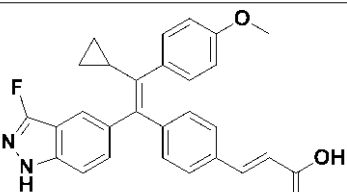
10

20

30

【 0 5 3 0 】

【表 1 - 5】

25	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
26	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
27	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
28	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
29	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
30	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 3 1 】

【表 1 - 6】

31	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
32	(E)-3-(4-((E)-1-(4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
33	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-フェニル-1-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
34	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
35	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-3-メチルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
36	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 3 2 】

【表 1 - 7】

37	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-2-メチルフェニル)アクリル酸	
38	(E)-3-(4-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-3-メトキシフェニル)アクリル酸	
39	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
40	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
41	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
42	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 3 3 】

【表 1 - 8】

43	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
44	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
45	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
46	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
47	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
48	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 3 4 】

【表 1 - 9】

49	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
50	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
51	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
52	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
53	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
54	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 3 5 】

【表 1 - 1 0】

55	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
56	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-((6-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル)オキシ)フェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
57	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-((5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル)オキシ)フェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
58	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((6-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル)オキシ)フェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
59	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル)オキシ)フェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
60	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【表 1 - 1 1】

61	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
62	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジシアノフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
63	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
64	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
65	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
66	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【 0 5 3 7 】

10

20

30

【表 1 - 1 2】

67	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
68	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
69	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
70	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
71	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
72	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルチオ)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 3 8 】

【表 1 - 1 3】

73	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(メチルチオ)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
74	(E)-3-(4-((E)-2-(3-シアノピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
75	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
76	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(7-メトキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
77	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
78	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(7-メトキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 3 9 】

【表 1 - 1 4】

79	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
80	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
81	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
82	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノチオフェン-3-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
83	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
84	(E)-3-(4-((E)-2-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 4 0 】

【表 1 - 1 5】

85	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
86	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
87	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
88	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(4-シアノチオフェン-3-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
89	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
90	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	

【 0 5 4 1 】

【表 1 - 1 6】

91	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
92	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(3-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
93	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
94	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-フルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
95	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
96	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 4 2 】

【表 1 - 1 7】

97	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
98	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
99	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
100	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
101	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
102	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	

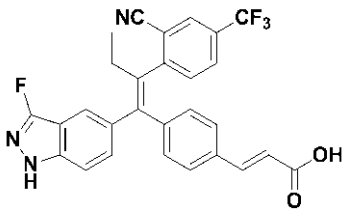
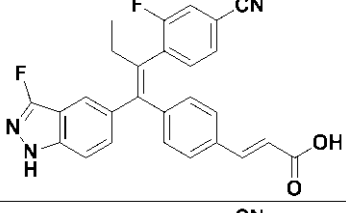
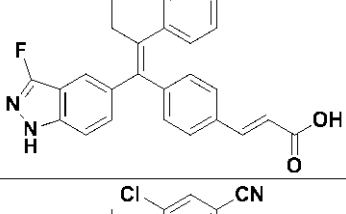
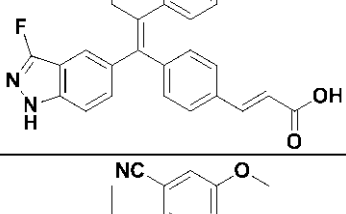
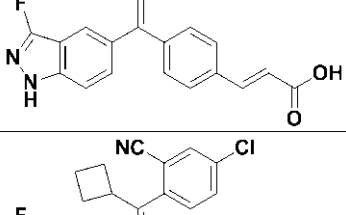
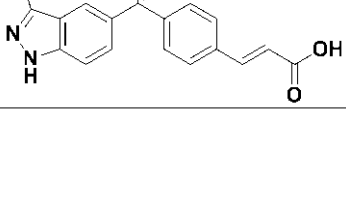
10

20

30

【 0 5 4 3 】

【表 1 - 1 8】

103	((E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)プロト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
104	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)プロト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
105	((E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)プロト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
106	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)プロト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
107	((E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)プロト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
108	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 4 4 】

【表 1 - 1 9】

109	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
110	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(6-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
111	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
112	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
113	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
114	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 4 5】

【表 1 - 2 0】

115	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
116	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
117	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-2-(6-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
118	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
119	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
120	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【 0 5 4 6 】

10

20

30

【表 1 - 2 1】

121	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
122	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((5-(メチルスルホニル)ピラジシン-2-イル)オキシ)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
123	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
124	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
125	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
126	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-4-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

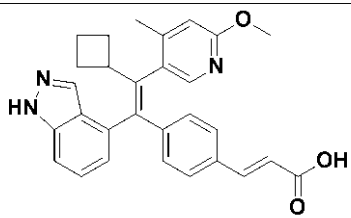
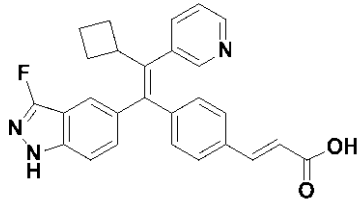
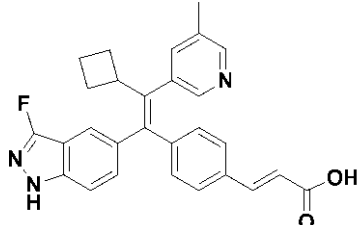
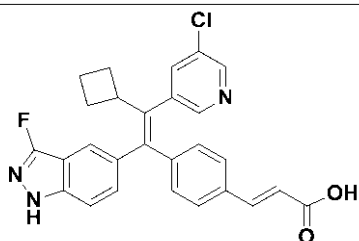
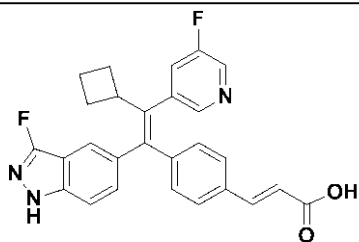
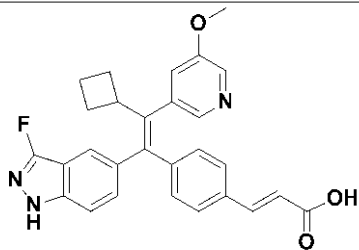
【 0 5 4 7 】

10

20

30

【表 1 - 2 2】

127	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-4-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
128	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
129	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
130	(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
131	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
132	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【表 1 - 2 3】

133	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
134	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-6-メチルピリジン-2-イル)アクリル酸	
135	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-3-メチルピリジン-2-イル)アクリル酸	
136	(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
137	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
138	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

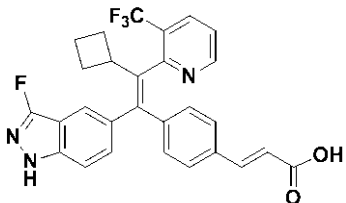
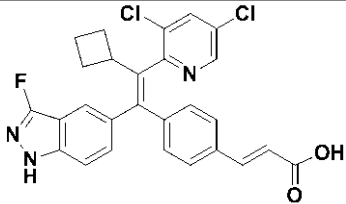
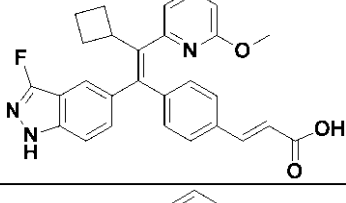
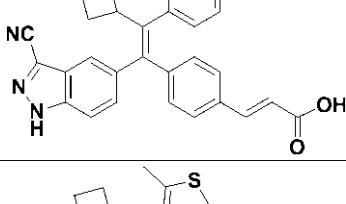
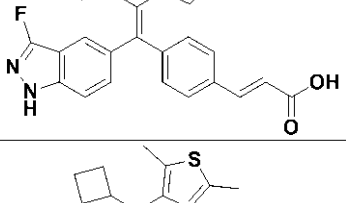
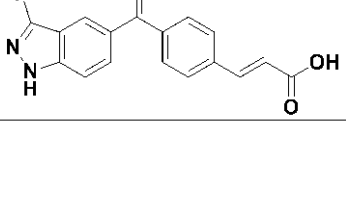
【 0 5 4 9 】

【表 1 - 2 4】

139	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
140	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)-6-メチルピリジン-2-イル)アクリル酸	
141	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
142	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
143	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
144	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【 0 5 5 0 】

【表 1 - 2 5】

145	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
146	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
147	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
148	(E)-3-(4-((E)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
149	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
150	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 5 1】

【表 1 - 2 6】

151	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
152	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
153	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
154	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
155	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
156	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

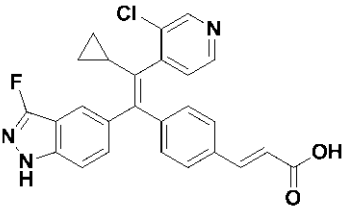
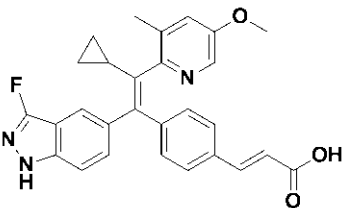
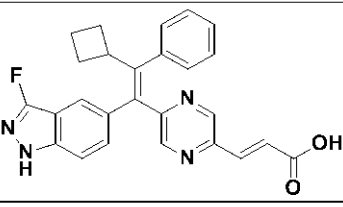
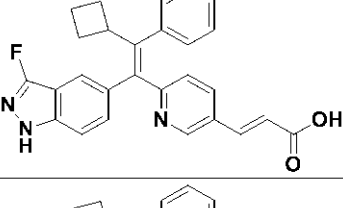
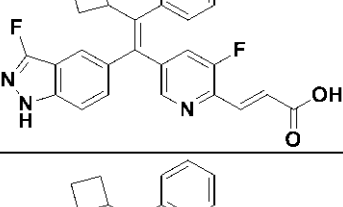
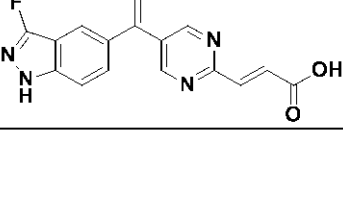
10

20

30

【 0 5 5 2 】

【表 1 - 2 7】

157	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
158	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-メトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
159	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピラジン-2-イル)アクリル酸	
160	(E)-3-(6-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリジン-3-イル)アクリル酸	
161	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アクリル酸	
162	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリミジン-2-イル)アクリル酸	

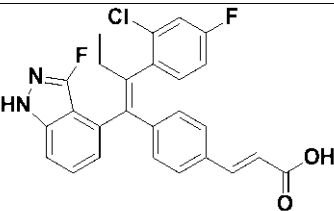
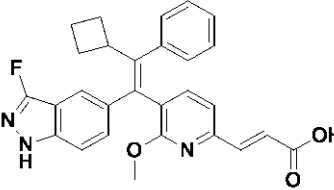
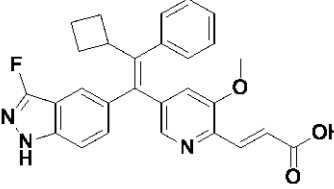
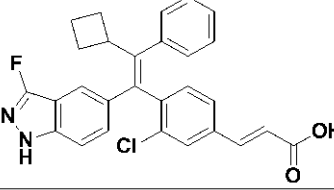
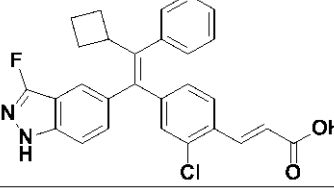
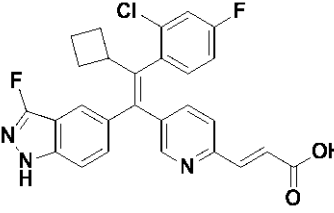
10

20

30

【 0 5 5 3 】

【表 1 - 2 8】

163	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
164	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-6-メトキシピリジン-2-イル)アクリル酸	
165	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-3-メトキシピリジン-2-イル)アクリル酸	
166	(E)-3-(3-クロロ-4-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
167	(E)-3-(2-クロロ-4-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
168	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 5 4】

【表 1 - 2 9】

169	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	
170	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)プト-1-エン-1-イル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
171	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)プト-1-エン-1-イル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
172	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
173	4-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)-1H-インダゾール	
174	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	

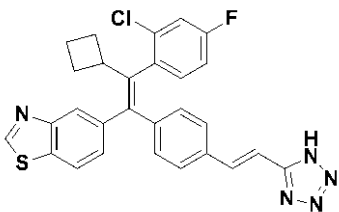
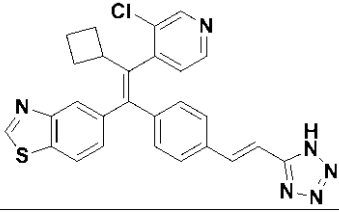
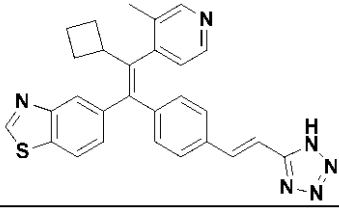
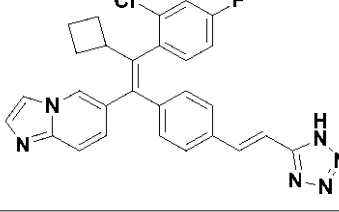
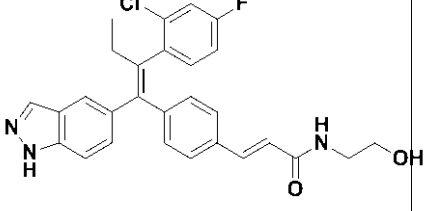
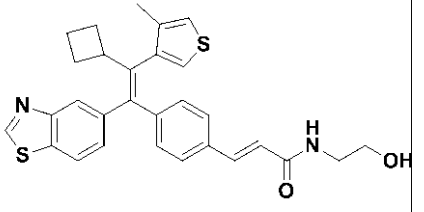
【 0 5 5 5 】

10

20

30

【表 1 - 3 0】

175	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)ベンゾ[d]チアゾール	
176	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチルビニル)ベンゾ[d]チアゾール	
177	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)ビニル)ベンゾ[d]チアゾール	
178	6-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)イミダゾール[1,2-a]ピリジン	
179	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)プロト-1-エン-1-イル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド	
180	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド	

10

20

30

【 0 5 5 6】

【表 1 - 3 1】

181	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド	
182	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド	
183	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-4-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド	
184	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)-N-メチルアクリルアミド	
185	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アクリルアミド	
186	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アクリルアミド	

10

20

30

【 0 5 5 7 】

【表 1 - 3 2】

187	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド	
188	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)アクリルアミド	
189	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アクリルアミド	
190	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-メチルアクリルアミドe	
191	(E)-N-(2-クロロエチル)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリルアミド	
192	(2-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-5-イル)メタノール	

【表 1 - 3 3】

193	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロ ピル-1-(3-フルオロ-1H-イン ダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)フェニル) ビニル)フェニル)アクリル酸	
194	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチ ル-1-(3-フルオロ-1H-イン ダゾール-5-イル)-2-(2-(メ チルスルホニル)フェニル)ビ ニル)フェニル)アクリル酸	
195	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチ ル-1-(3-フルオロ-1H-イン ダゾール-5-イル)-2-(2-メチ ル-4-(メチルスルホニル)フェ ニル)ビニル)フェニル)ア クリル酸	
196	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4- (メチルスルホニル)フェニル))-2-シクロブチル-1-(3-フル オロ-1H-インダゾール-5-イ ル)ビニル)フェニル)アクリ ル酸	
197	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チ アゾール-5-イル)-2-シクロ ブチル-2-(2-(メチルスルホ ニル)フェニル)ビニル)フェ ニル)アクリル酸	
198	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチ ル-1-(3-フルオロ-1H-イン ダゾール-5-イル)-2-(2-メチ ル-4-(メチルスルフィニル)フ ェニル)ビニル)フェニル) アクリル酸	

10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

199	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)プロト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
200	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル)プロト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
201	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
202	3-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン	
203	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリルヒドラジド	
204	3-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン	

10

20

30

【 0 5 6 0 】

【表 1 - 3 5】

205	5-((E)-2-シクロブチル-2-フェニル-1-(4-((E)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)ビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
206	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
207	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
208	2-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,3,4-オキサジアゾール	
209	3-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール	
210	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリルイミドアミド	

10

20

30

【 0 5 6 1 】

【表 1 - 3 6】

211	(E)-3-(4-((E)-2-(4-カルバモイル-2-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
212	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
213	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
214	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
215	(5-((E)-2-シクロブチル-2-フェニル-1-(4-((E)-2-(ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)ビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
216	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【 0 5 6 2】

10

20

30

【表 1 - 3 7】

217	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
218	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
219	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
220	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
221	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
222	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピルビニル)フェニル)アクリル酸	

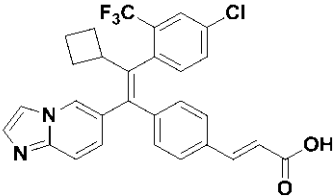
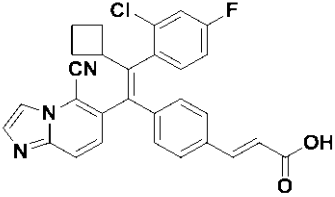
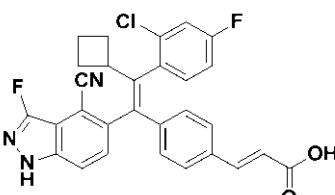
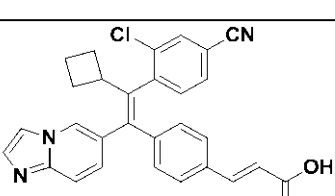
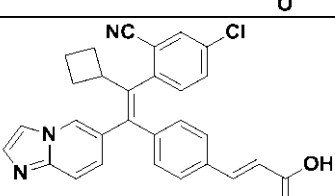
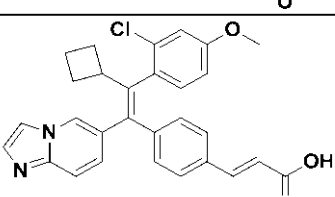
10

20

30

【 0 5 6 3 】

【表 1 - 3 8】

223	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
224	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
225	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
226	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
227	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
228	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 6 4 】

【表 1 - 3 9】

229	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
230	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
231	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
232	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
233	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
234	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	

【 0 5 6 5 】

【表 1 - 4 0】

235	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
236	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
237	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
238	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
239	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
240	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 6 6】

【表 1 - 4 1】

241	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
242	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
243	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
244	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
245	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
246	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

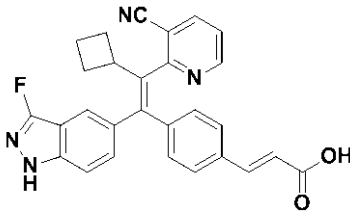
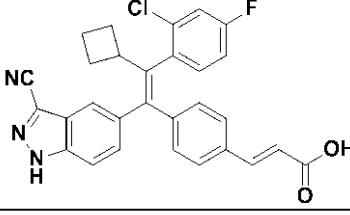
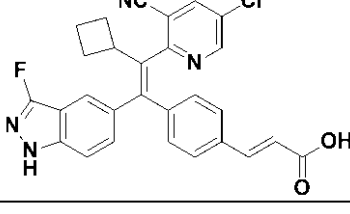
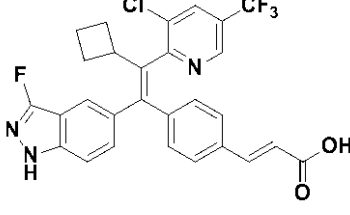
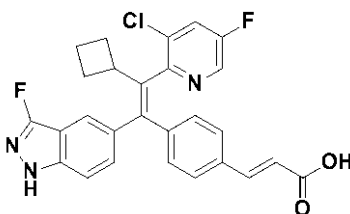
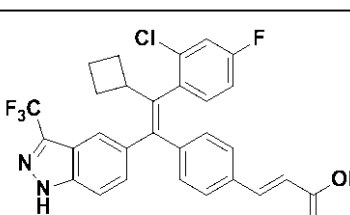
10

20

30

【 0 5 6 7 】

【表 1 - 4 2】

247	(E)-3-(4-((E)-2-(3-シアノピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
248	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
249	(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロ-3-シアノピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
250	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
251	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
252	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 6 8 】

【表 1 - 4 3】

253	(E)-3-(4-((Z)-2-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸	
254	(E)-3-(4-((Z)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸	
255	(E)-エチル 3-(4-((Z)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリレート	
256	(E)-3-(4-((Z)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸	
257	(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
258	(E)-3-(4-((E)-2-(4,6-bis(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【表 1 - 4 4】

259	(E)-3-(5-((Z)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	
260	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	
261	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
262	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
263	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	
264	(E)-3-(4-((E)-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸	

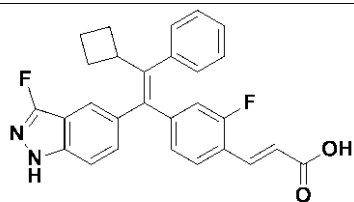
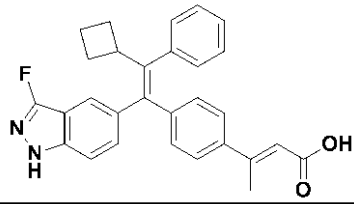
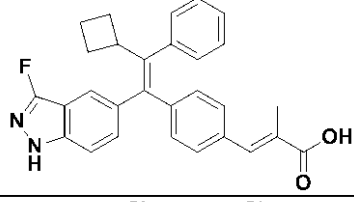
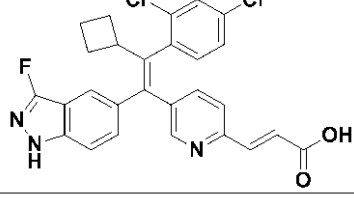
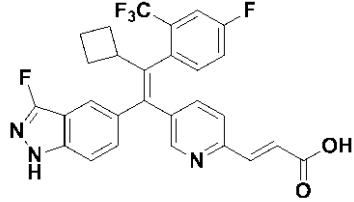
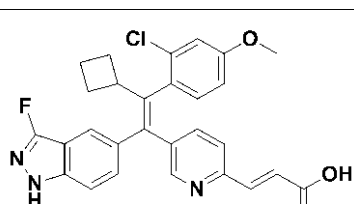
10

20

30

【 0 5 7 0 】

【表 1 - 4 5】

265	(E)-3-(4-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸	
266	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)ブト-2-エン酸	
267	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-2-メチルアクリル酸	
268	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	
269	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	
270	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 7 1 】

【表 1 - 4 6】

271	(E)-3-(4-((Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸	
272	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	
273	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
274	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
275	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
276	3-((E)-4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン	

10

20

30

40

【表 1 - 4 7】

277	3-((E)-4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン	
278	3-((E)-4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン	
279	3-((E)-4-((E)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン	
280	2-((E)-1-シクロブチル-2-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((E)-2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビニル)フェニル)ビニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	
281	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(4-クロロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
282	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

40

【表 1 - 4 8】

283	3-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン	
284	5-((E)-1-(4-((E)-2-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
285	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
286	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
287	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(2-フルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
288	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピルビニル)フェニル)アクリル酸	

【 0 5 7 4 】

10

20

30

【表 1 - 4 9】

289	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
290	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
291	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
292	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
293	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
294	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(2,4-ジクロロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 7 5 】

【表 1 - 5 0】

295	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
296	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピルビニル)フェニル)アクリル酸	
297	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
298	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(6-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
299	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピルビニル)フェニル)アクリル酸	
300	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピルビニル)フェニル)アクリル酸	

【表 1 - 5 1】

301	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピルビニル)フェニル)アクリル酸	
302	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-フルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
303	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
304	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
305	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
306	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

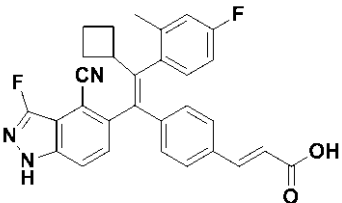
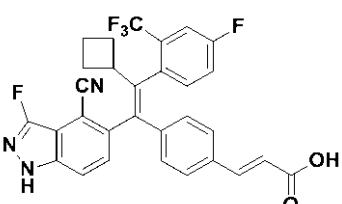
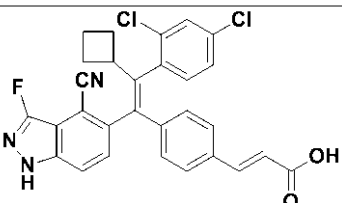
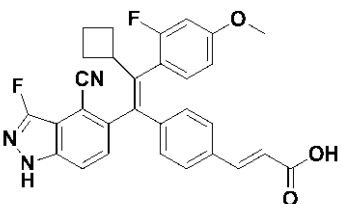
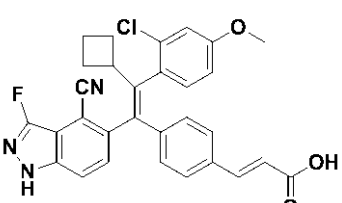
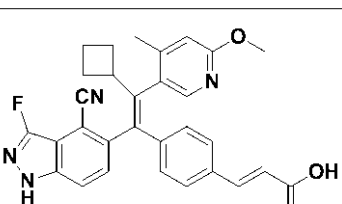
10

20

30

【 0 5 7 7 】

【表 1 - 5 2】

307	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
308	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
309	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジクロロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
310	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
311	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
312	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 7 8 】

【表 1 - 5 3】

313	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(6-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
314	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
315	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
316	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
317	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
318	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 7 9 】

【表 1 - 5 4】

319	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチル-1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
320	(E)-3-(4-((E)-1-(5-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
321	(E)-3-(4-((E)-1-(5-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
322	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(5-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
323	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸	
324	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 8 0 】

【表 1-55】

325	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
326	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(4-エトキシフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
327	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(3-エトキシフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
328	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
329	2-(N-((E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリロイル)スルファモイル)酢酸	
330	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)アクリルアミド	

10

20

30

【 0 5 8 1 】

【表 1 - 5 6】

331	5-((E)-2-シクロブチル-2-フェニル-1-(4-((E)-2-(ピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)ビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール	
332	(E)-3-(4-((E)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
333	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
334	(E)-3-(4-((E)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
335	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
336	(E)-3-(4-((E)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(5-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

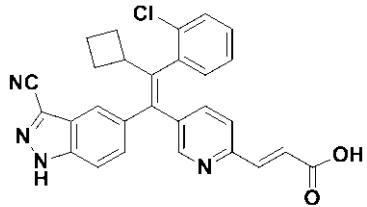
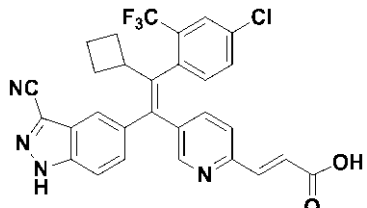
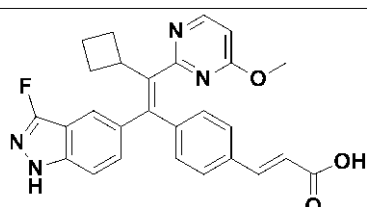
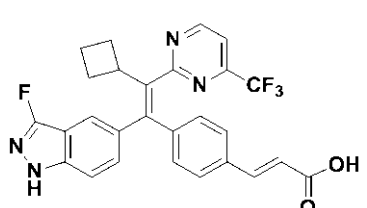
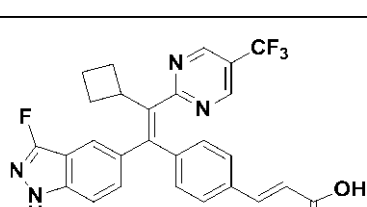
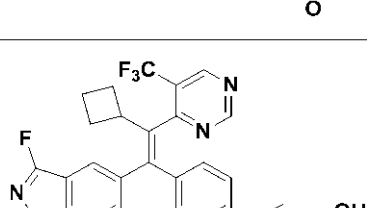
10

20

30

【 0 5 8 2 】

【表 1 - 5 7】

337	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロフェニル)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	
338	(E)-3-(5-((Z)-2-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	
339	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
340	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
341	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
342	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【表 1 - 5 8】

343	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
344	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
345	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
346	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
347	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
348	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

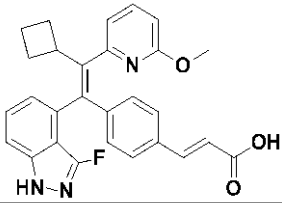
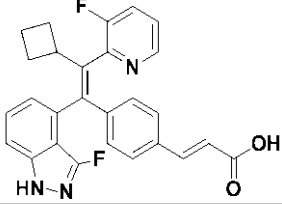
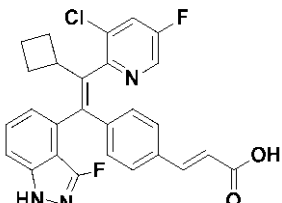
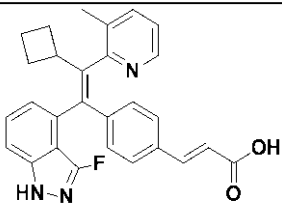
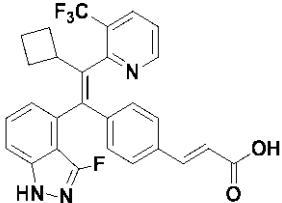
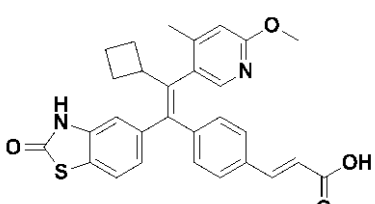
【 0 5 8 4】

10

20

30

【表 1 - 5 9】

349	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
350	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
351	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
352	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
353	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
354	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【 0 5 8 5 】

【表 1 - 6 0】

355	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
356	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
357	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
358	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸	
359	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
360	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【 0 5 8 6 】

【表 1 - 6 1】

361	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(2-メチルチオフエン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
362	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(2,5-ジメチルチオフエン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
363	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2,5-ジメチルチオフエン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
364	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジメチルチオフエン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
365	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(5-シアノ-3-メチルチオフエン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
366	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 8 7 】

【表 1 - 6 2】

367	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
368	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロプロピルビニル)フェニル)アクリル酸	
369	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-シアノベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
370	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
371	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
372	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 8 8 】

【表 1 - 6 3】

373	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジメチルチオフェン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
374	(E)-3-(4-((E)-2-(5-シアノ-3-メチルチオフェン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
375	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
376	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
377	(E)-3-(4-((E)-2-(3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
378	(E)-3-(4-((E)-2-(3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

【表 1 - 6 4】

379	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
380	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
381	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
382	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
383	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
384	(E)-3-(4-((E)-2-(3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	

10

20

30

【 0 5 9 0 】

【表 1 - 6 5】

385	(E)-3-(4-((E)-2-(3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸	
386	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
387	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
388	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	
389	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸	

【0591】

いくつかの実施形態では、治療上有効な量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、あるいは、その薬学的に許容可能な塩を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるエストロゲン受容体依存性の、または、エストロゲン受容体媒介性の疾患または疾病を処置する方法が本明細書に記載されている。特定の実施形態において、エストロゲン受容体依存性の、または、エストロゲン受容体媒介性の疾患または疾病は、癌、中枢神経系（CNS）欠損、心血管系欠損、血液系の欠損、免疫疾患と炎症疾患、感染症に対する感受性、代謝障害、神経学的な欠損、精神医学的な欠損、および、生殖欠損から選択される。いくつかの実施形態では、エストロゲン受容体依存性の、または、エストロゲン受容体媒介性の疾患または疾病は、骨癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、アルコール中毒、片頭痛、大動脈瘤、心筋梗塞に対する感受性、大動脈弁硬化症、心疾患、冠動脈疾患、高血圧症、深部静脈血栓症、グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、硬変、B型肝炎、慢性肝疾患、骨密度、胆汁うっ滞、尿道下裂、肥満、変形性関節症、骨減少症、骨粗鬆症、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、めまい、神経性食欲不振、注意欠陥多動性障害（ADHD）、認知症、大うつ病、精神病、初経年齢、子宮内膜症、および、

10

20

30

40

50

不妊症から選択される。いくつかの実施形態では、方法は、哺乳動物に放射線治療を施す工程をさらに含む。特定の実施形態において、方法の化合物は、手術の前後に投与される。特定の実施形態において、方法は、少なくとも1つの追加の抗癌剤を哺乳動物に投与する工程を含む。

【0592】

いくつかの実施形態では、治療上有効な量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、または、その薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の癌を処置する方法が提供されている。特定の実施形態では、癌は、乳癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、または、子宮癌である。特定の実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、または、子宮癌である。特定の実施形態では、癌は乳癌である。特定の実施形態では、癌はホルモン依存性の癌である。特定の実施形態では、癌はエストロゲン受容体依存性の癌である。特定の実施形態では、癌はエストロゲン感受性の癌である。特定の実施形態では、癌は抗ホルモン療法に対する耐性を有している。特定の実施形態では、癌は、抗ホルモン療法に対する耐性を有するエストロゲン感受性の癌またはエストロゲン受容体依存性の癌である。いくつかの実施形態では、抗ホルモン療法は、タモキシフェン、フルベストラント、ステロイド性のアロマターゼ阻害剤、および、非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤から選択された少なくとも1つの薬剤を用いる処置を含んでいる。いくつかの実施形態では、方法は、哺乳動物に放射線治療を施す工程をさらに含む。特定の実施形態において、方法の化合物は、手術の前後に投与される。特定の実施形態では、方法は、哺乳動物に少なくとも1つの追加の抗癌剤を投与する工程を含む。

【0593】

いくつかの実施形態では、抗エストロゲン療法後に疾患を進行させた閉経後の女性のホルモン受容体陽性転移性乳癌を処置する方法が提供され、該方法は、本明細書に記載のエストロゲン受容体分解化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物または表1の化合物）、または、その薬学的に許容可能な塩を、女性に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、哺乳動物に放射線治療を施す工程をさらに含む。特定の実施形態において、方法の化合物は、手術の前後に投与される。特定の実施形態では、方法は、哺乳動物に少なくとも1つの追加の抗癌剤を投与する工程を含む。

【0594】

いくつかの実施形態では、哺乳動物の胸または生殖器系のホルモン依存性の良性または悪性の疾患を処置する方法が提供され、該方法は、有効な量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物または表1の化合物）、または、その薬学的に許容可能な塩を、哺乳動物に投与する工程を含む。特定の実施形態では、良性または悪性の疾患は乳癌である。いくつかの実施形態では、方法は、哺乳動物に放射線治療を施す工程をさらに含む。特定の実施形態において、方法の化合物は、手術の前後に投与される。特定の実施形態では、方法は、哺乳動物に少なくとも1つの追加の抗癌剤を投与する工程を含む。

【0595】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、アビラテロン、アバレリックス、アドリマイシン、アクチノマイシン、アシビシン、アクラルピシン、アコダゾール塩酸塩、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アロプリノール、アリトレチノイン、アルトレタミン、アムボマイシン、酢酸アメタントロン（ametantrone acetate）、アミノグルテチミド、アミノレブリン酸、アミホスチン、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アプレピタント、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテーパ、アズトマイシン、バチマスタット、ベンダムスチン塩酸塩、ベンゾデパ、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、

ビスアントレン塩酸塩、ビスナフィドジメシレート (bisnafide dimesylate)、ビセレシン、ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブレキナルナトリウム (brequinar sodium)、プロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベティマー、カルボプラチン、カルムスチン、カルビシン塩酸塩、カルゼルシン、カペシタビン、セデフィンガル、セツキシマブ、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、メシル酸クリスナトール (crisnatol mesylate)、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダサチニブ、塩酸ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、デシタビン、デガレリクス、デニロイキン、デクソロマプラチン、塩酸デクスラゾキサン、デザグアミン、メシル酸デザグアニン (dezaguanine mesylate)、ジアジコン、ドセタキセル、ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン (droloxifene citrate)、プロピオン酸ドロモスタノロン、ドゥアゾマイシン、エダトレキセート、塩酸エフロルニチン (eflornithine hydrochloride)、エルサミトルシン、エルトロンボパグ オラミン、エンロプラチン、エンプロメイト、エビプロピジン、塩酸エピルビシン、エポエチンアルファ、エルプロゾール、塩酸エルロチニブ、エソルビシン塩酸塩 (esorubicin hydrochloride)、エストラムスチン、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、リン酸エトポシド、エトプリン、エベロリムス、エキセメスタン、塩酸ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルロオシタビン、フォスキタン、フォストリエシンナトリウム、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、塩酸ゲムシタビン、ゲムシタビン-シスプラチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、塩酸イダルビシン、イホスファミド、イイモフォスティン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、イミキモド；インターロイキン I 1（組み換え型のインターロイキン I 1、または、r 1 L 2を含む）、インターフェロンアルファ-2 a、インターフェロンアルファ-2 b、インターフェロンアルファ-n 1、インターフェロンアルファ-n 3、インターフェロン・ベータ-1 a、インターフェロンガンマー-1 b、イプロプラチン、塩酸イリノテカン、イクサベロン、ランレオチド酢酸塩、ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、リボソームシタラビン、塩酸リアロゾール、ロメテレキソールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン、マソプロコール、メイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトキサレン、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリル、ミトマルシン、マイトマイシン C、ミトスベル、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、ニロチニブ、ノコダゾイ、ノフェツモマブ、ノガラマイシン、オフアツムマブ、オブレルベキン、オルマプラチン、オキサリプラチン、オクシスラン、パクリタキセル、パリフェルミン、パロノセトロン塩酸塩、パミドロネート、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ペントスタチン、パニツムマブ、パゾパニブ塩酸塩、ペメトレキセド二ナトリウム、プレリキサホル、プララトレキサート、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫酸ペプロマイシン、ペルフォスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、ピロクサントロン塩酸塩、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニマスチン、塩酸プロカルバジン、プロマイシン、塩酸ピューロマイシン、ピラゾフリン、キナクリン、塩酸ラロキシフェン、ラスブリカーゼ、組み換え型のHPV二価ワクチン、組み換え型のHPV四価ワクチン、リボプリン、ログレチミド、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、サフィンガル、塩酸サフィンゴール、サルグラモスチム、セムスチン、シムトラゼーネ、シプロイセル-T、ソラフェニブ、スパルホサートナトリウム (sarfosate sodium)、

10

20

30

40

50

スパルソマイシン、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌール (sulofenur) リンゴ酸スニチニブ、タリソマイシン、クエン酸タモキシフェン、テコガランナトリウム、テガフル、塩酸テロキサントロン、テモゾロミド、テモボルフィン、テムシロリムス、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、サリドマイド、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、塩酸トポテカン (topotecan hydrochloride)、トレミフェン、トシツモマブ、トシツモマブ、および、I131ヨードトシツモマブ、トラスツズマブ、酢酸トレストロン (trestolone acetate)、トレチノイン、リン酸トリシビルリン、トリメトレキサート、グルクロン酸トリメトレキサート (trimetrexate glucuronate)、トリプトレリン、塩酸ツブロゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、バルルビシン、パブレオチド、ベルテボルフィン、ビンブラスチン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシネート、硫酸ビンレウロジン、酒石酸ビノレルビン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾキジン、ボリノスタット、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、アルギン酸、および、ゾルビシン塩酸塩から選択された少なくとも1つの追加の治療薬を哺乳動物に投与する工程をさらに含む。

10

<化合物の合成>

【0596】

本明細書に記載の化合物は、標準的な合成技術を使用して、または、本明細書に記載されている方法と組み合わせて当該技術分野で知られている方法を使用して、合成される。さらに、本明細書提示の溶媒、温度、およびその他の反応条件は異なることがある。

20

【0597】

本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発物質は、合成されるか、または、限定されないが、Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesarなどの商用源から得られる。本明細書に記載の化合物、および、異なる置換基を有する他の関連化合物は、本明細書に記載されている技術および材料、または、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999)で見られるものを含む他の既知の技術および材料を用いて合成される。化合物の調製のための一般的な方法は、本明細書で提供される式に見られる様々な成分を導入するための適切な試薬および条件を用いて、随意に修正され得る。

30

【0598】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の例証的な化合物は、以下の模式図で概説されるように調製される。

【0599】

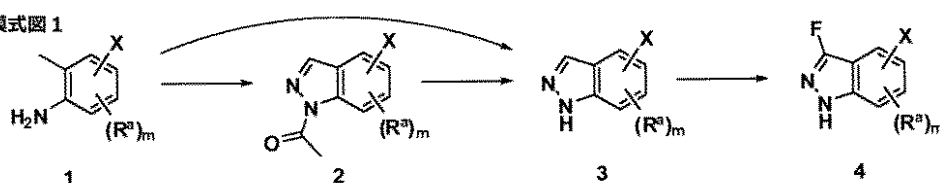
いくつかの実施形態において、本明細書に開示の3-フルオロインダゾールは、模式図1で概説されるように調製される。

40

【0600】

【化237】

模式図1



【0601】

50

いくつかの実施形態では、Xが臭素またはヨウ素のようなハロゲンである構造1の適切な2-メチルアニリン化合物を、加熱させることで、限定されないがトルエンなどの適切な溶媒中の無水酢酸と反応させる。いくつかの実施形態では、反応は、およそ80乃至85°Cの内部温度に加熱される。その後、およそ80乃至90°Cの温度で反応混合物に亜硝酸イソアミルを加え、構造2のインダゾールを得た。その後、構造2のインダゾールを適切な溶媒中の適切な塩基で処理して、構造3の1H-インダゾールを得た。いくつかの実施形態において、適切な塩基は炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はメタノールである。

【0602】

いくつかの他の実施形態において、構造1の適切な2-メチルアニリン化合物を、適切な溶媒中の亜硝酸ナトリウムで処理して、構造3の1H-インダゾールを得た。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は酢酸である。

【0603】

いくつかの実施形態では、構造3の1H-インダゾールを適切な溶媒中のフッ素化剤で処理して、構造4の3-フルオロインダゾール (fluoroindazoles) を得た。いくつかの実施形態では、反応は、限定されないが、窒素雰囲気下などの不活性雰囲気下で行なわれる。いくつかの実施形態では、反応は加熱される。いくつかの実施形態では、反応は、約60-80°Cに加熱される。いくつかの実施形態では、フッ素化剤は、セレクトフルオル (Selectfluor) である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、ジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミドである。いくつかの他の実施形態では、適切な溶媒はアセトニトリルと酢酸である。

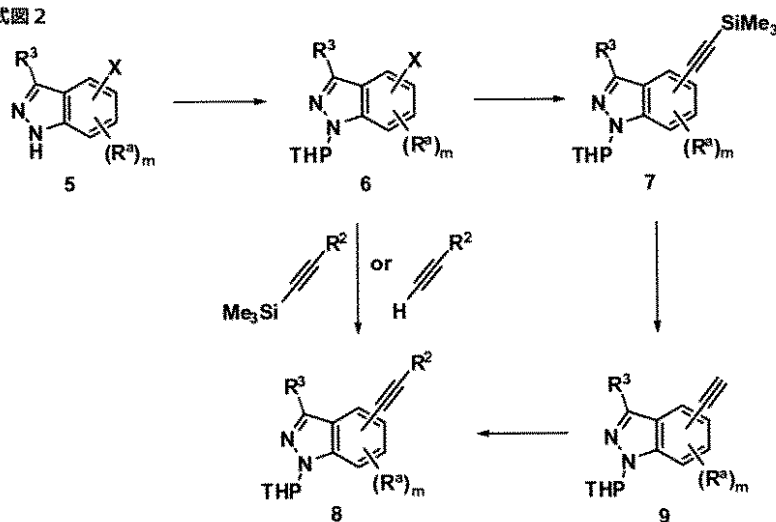
【0604】

いくつかの実施形態では、適切なインダゾール化合物は、本明細書に開示された化合物を調製するための模式図2で概説されるように精巧に作り上げられる。

【0605】

【化238】

模式図2



【0606】

いくつかの実施形態では、Xが臭素またはヨウ素のようなハロゲンである構造5のインダゾール化合物の窒素を有する酸性プロトンの保護基による保護は、構造6のインダゾール化合物をもたらす。いくつかの実施形態では、保護基はテトラヒドロピラン (THP) である。いくつかの実施形態では、窒素保護の条件は、ジヒドロピラン (DHP)、有機酸、および、適切な溶媒を必要とする。いくつかの実施形態では、有機酸は、パラートルエンスルホン酸 (p-TsOH) またはピリジニウムp-トルエンスルホナート (PPTS) であり、適切な溶媒はジクロロメタン (dichloromethane) である。いくつかの実施形態では、反応は室温で行われる。出発物質の窒素を保護する他の条件が知

られており、限定されないが、メトキシメチルエーテル (MOM)、tert-ブチルオキシカルボニル (BOC)、アセチル (Ac)、または、トリフェニルメチル (トリチル) などの保護基を含んでいる。保護基の生成またはその除去に適用可能な技術の詳細な記載は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載されており、これらの文献はこのような開示のための参照によって本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、模式図2のインダゾールは、相似性のアザインダゾール (azaindazoles)、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、イソインドリノン、ベンゾキサゾロン (benzoxazolones)、または、イミダゾピリジン (imidazopyridines) と置き換えられる。

10

【0607】

いくつかの実施形態では、Xがハロゲン (halgen) または他の適切な離脱基である構造6のインダゾール化合物を、菌頭 (Sonogashira) 反応条件下でアルキニルトリメチルシランまたは末端アルキンとカップリングさせ、構造8のインダゾール化合物を得た。いくつかの実施形態では、菌頭カップリングは、高温の適切な溶媒中の塩基、パラジウム触媒、および、銅ハロゲン化物塩の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、この反応に適した塩基として、限定されないが、炭酸セシウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピロリジン、フッ化セシウム、または、テトラブチルアンモニウムフルオライド (TBAF) が挙げられる。いくつかの実施形態では、この反応に適したパラジウム触媒は、限定されないが、dppfを含むPd(OAc)₂・1,3-bis(2,4,6-トリメチルフェニル)イミダゾリウム塩化物またはPPh₃・Pd(PPh₃)₄、または、PdCl₂(PPh₃)₂を含んでいる。いくつかの実施形態では、この反応に適した銅ハロゲン化物塩は、限定されないが、銅ヨウ化物を含む。いくつかの実施形態では、この反応に適した溶媒は、限定されないが、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、または、ピロリジンを含んでいる。いくつかの実施形態では、この反応に適した高温は、限定されないが、約50-120°Cを含んでいる。いくつかの実施形態では、構造6のインダゾール化合物とのアルキニルトリメチルシランのカップリングは、約80-90°Cまで加熱して、パラジウム(OAc)₂・dppf、CuI、Cs₂CO₃、および、ジメチルアセトアミドの使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、構造6のインダゾール化合物との末端アルキンのカップリングは、高温 (例えば、約80-120°C) で行なわれた反応を用いて、パラジウム(PPh₃)₂Cl₂、CuI、および、トリエチルアミンの使用を含んでいる。いくつかの他の実施形態において、Xがヨードである場合、構造6のインダゾール化合物とのアルキニルトリメチルシランのカップリングは、約50°Cに随意に加熱して、TBAF、CuI、パラジウム(PPh₃)₄、および、テトラヒドロフランの使用を含んでいる。さらに他の実施形態において、Xが臭素である場合、構造6のインダゾール化合物とのアルキニルトリメチルシランのカップリングは、約80-120°Cに加熱して、TBAF、CuI、パラジウム(PPh₃)₄、テトラヒドロフラン、および、共溶媒 (トリエチルアミンまたはピロリジン) の使用を含んでいる。

20

30

40

【0608】

いくつかの他の実施形態において、Xがハロゲンまたは他の適切な離脱基である構造6のインダゾール化合物を、菌頭反応条件下で保護されたアセチレン (例えば、トリメチルシリルアセチレン) と反応させて、構造7のインダゾール化合物を得た。いくつかの実施形態では、菌頭カップリング反応条件は、パラジウム触媒および銅ハロゲン化物塩の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、菌頭反応条件は、Pd(Ph₃P)₂Cl₂、CuI、および、トリエチルアミンの使用を含んでいる。1つの実施形態では、反応は約80°Cで行われる。他の適切な反応条件は、Rafael Chinchilla a

50

nd Carmen Najera (2007). Chem. Rev. 107 (3): 874-922に記載されている。

【0609】

構造7のインダゾール化合物のシリル保護基を適切な反応条件下で除去して、構造9のインダゾール化合物を得た。いくつかの実施形態では、シリル保護基は、メタノール中の炭酸カリウム (K_2CO_3) を用いて除去される。他の実施形態では、シリル保護基は、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) によって除去される。

【0610】

いくつかの実施形態では、構造9のインダゾール化合物を塩基性条件下で R^2-X と反応させ、構造8のインダゾール化合物を調製する。これらの段階では、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、または、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または、 C_1-C_4 アルコキシ、または、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、または、 C_3-C_6 シクロアルキルなどであり、 X は適切な離脱基である。いくつかの実施形態では、 R^2 部分 (ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NHS(=O)_2R^{10}$ など) は、他の適切な条件によって設置される。

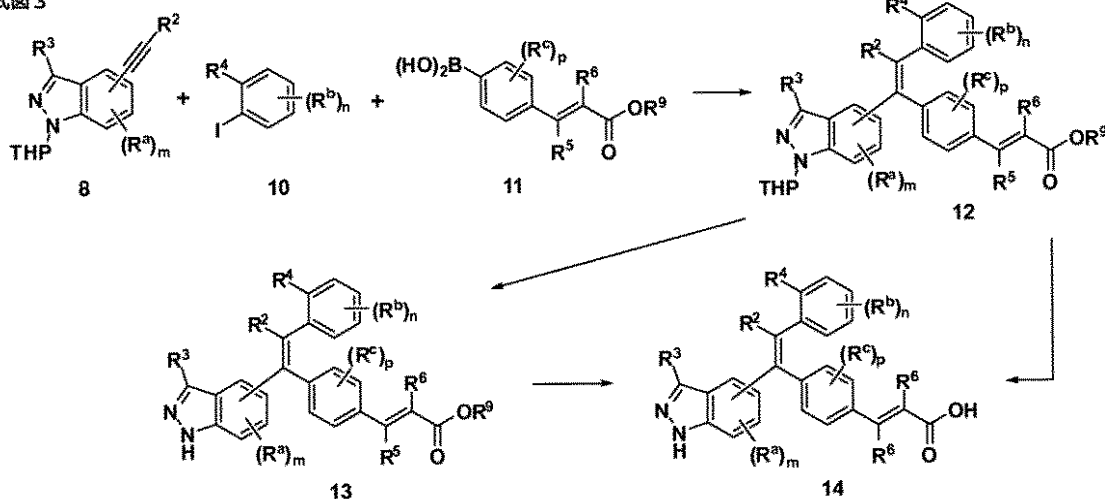
【0611】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示の化合物は、模式図3で概説されるように調製される。

【0612】

【化239】

模式図3



【0613】

いくつかの実施形態では、構造8のインダゾール化合物、構造10のヨウ化アリール、および、構造11のアリールボロン酸を適切な反応条件下で一緒にカップリングして、構造12の化合物を得た。いくつかの実施形態では、構造8のインダゾール化合物は、相似性のアザインダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、イソインドリノン、ベンゾキサゾロン、または、イミダゾピリジンと置き換えられる。いくつかの実施形態では、構造10のヨウ化アリールは、相似性のピリジン、チオフエン、または、ピリミジン化合物と置き換えられる。いくつかの実施形態では、構造11のアリールボロン酸は、相似性のピリジン、ピリミジン、または、ピラジン化合物と置き換えられる。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、有機金属試薬の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、パラジウム触媒の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、ジメチルホルムアミド／水中の $Pd(PhCN)_2Cl_2$ 、 K_2CO_3 の使用を含んでいる。他の適切な反応条件は、Chengxiang Zhou and Richard C. Larock, Journal of Organic Chemistry, 2005, 70, 3765-3777; Chengxia

ng Zhou, Daniel E. Emrich, and Richard C. Larock Organic Letters 2003, 1579-1582; Tsutomu Konno, Ken-ichi Taku, Takashi Ishihara, Journal of Fluorine Chemistry 127 (2006) 966-972に記載されている条件を含む。

【0614】

構造12の化合物の保護基を適切な反応条件下で除去して、構造13の化合物を得た。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、酸の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、約70°Cで行われた反応を用いて、塩酸およびエタノールの使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、約50-80°Cでジオキサン中の塩酸の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、室温でジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、構造12の化合物のR⁹がtert-ブチルである場合、前述の酸性条件（すなわち、ジオキサン中の塩酸またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸）のいくつかで構造12の化合物を処理することで、構造14の化合物が得られる。

【0615】

構造13の化合物のエステル基の加水分解により、構造14のカルボン酸化合物が得られる。いくつかの実施形態では、加水分解反応は、テトラヒドロフランとエタノールの混合物中の水酸化リチウムの使用を含んでいる。他の加水分解反応条件が知られている。

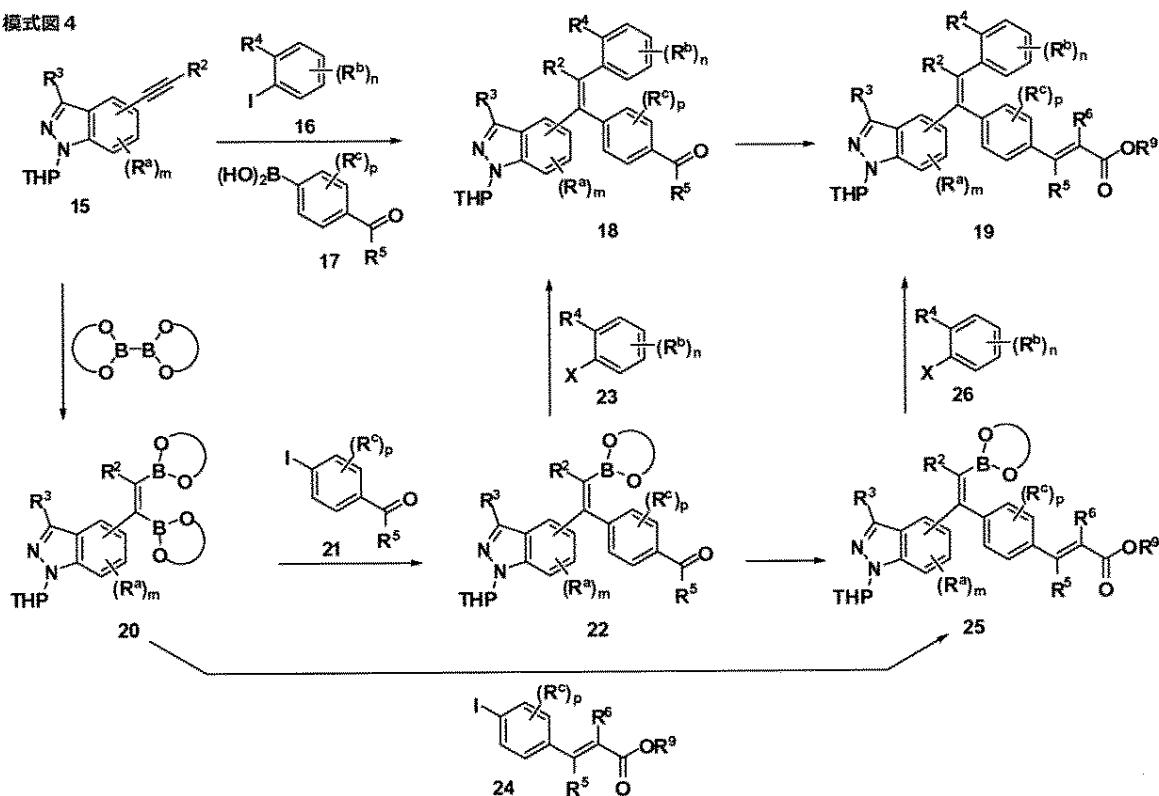
【0616】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示の化合物は、模式図4で概説されるように調製される。

【0617】

【化240】

模式図4



【0618】

いくつかの実施形態では、構造15のインダゾール化合物を、適切な反応条件下で、構造16のハロゲン化アリールおよび構造17のボロン酸と反応させることで、構造18の化合物を得た。いくつかの実施形態では、構造15のインダゾール化合物は、相似性のア

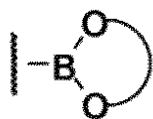
ザインダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、イソインドリノン、ベンゾキサゾロン、または、イミダゾピリジンと置き換えられる。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、有機金属試薬の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切な有機金属試薬はパラジウム触媒である。その後、構造 18 の化合物のアルデヒドを適切な反応条件下でアルケンに形質転換して、構造 19 の化合物を得た。適切な反応条件は、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応、または、あるいは、ウィッティヒのオレフィン化反応の条件を含んでいる。

【0619】

代替的に、適切な触媒と適切な溶媒がある状態で、構造 15 の化合物をボリル化剤 (borylating agent) と反応させて、構造 20 の化合物を得た。いくつかの実施形態において、適切な触媒は、有機金属触媒である。いくつかの実施形態では、適切な触媒は白金触媒である。いくつかの実施形態では、適切な触媒は、 $(\eta^2 - C_2H_4)Pt(PPh_3)_2$ 、または、 $Pt(PPh_3)_4$ である。他の白金触媒が知られている。いくつかの実施形態において、

【0620】

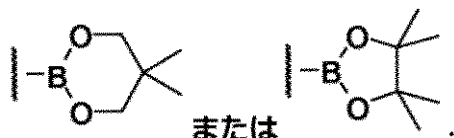
【化241】



は

【0621】

【化242】



である。いくつかの実施形態では、ボリル化剤は、bis (ピナコラート (pinacolato)) ジボロン (diboron)、または、bis (ネオペンチルグリコラート (neopentylglycolato)) ジボロンである。適切な溶媒としては、限定されないが、ジオキサン、ジメトキシエタン、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエン、および、ジメチルアセトアミドを含んでいる。いくつかの実施形態では、反応は不活性雰囲気下で促進される。いくつかの実施形態では、反応は窒素下で行われる。いくつかの実施形態では、反応は、例えば、約 80-120 °C に加熱される。

【0622】

その後、構造 20 の化合物と構造 21 のハロゲン化アリアルを用いて鈴木 (Suzuki) のクロスカップリングを行い、構造 22 の化合物を得た。いくつかの実施形態では、構造 21 のハロゲン化アリアルは、相似性のピリジン、ピラジン、または、ピリミジン化合物と置き換えられる。いくつかの実施形態では、鈴木クロスカップリングは、随意に加熱して、適切な触媒、適切な塩基、および、適切な溶媒の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切な触媒は、パラジウム触媒である。適切なパラジウム触媒は、限定されないが、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、および、 $PdCl_2(dppf)$ を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切な塩基は、無機塩基または有機塩基である。適切な塩基は、限定されないが、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、および、水酸化ナトリウムを含んでいる。適切な溶媒は、限定されないが、ジオキサン、ジメトキシエタン、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、および、ジメチルスルホキシドを含んでいる。いくつかの実施形態において、例えば、窒素下などの不活性雰囲気下で、反応は行われる。いくつかの実施形態では、反応は室温で行われる。代替的に、反応は約 40-50 °C で行われる。他の鈴木反応条件も知られている。

【0623】

その後、構造22の化合物と構造23のハロゲン化アリールの間で鈴木クロスカップリングを行い、構造18の化合物を得た。いくつかの実施形態では、構造23のハロゲン化アリールは、相似性のチオフェン、ピリジン、ピラジン、または、ピリミジンの化合物と置き換えられる。いくつかの実施形態では、鈴木クロスカップリングは、加熱して、適切な触媒、適切な塩基、および、適切な溶媒の使用を含んでいる。鈴木クロスカップリング反応に適した試薬は、限定されないが、構造20の化合物と構造21のハロゲン化アリールの間の鈴木クロスカップリングについて記載されたものを含んでいる。いくつかの実施形態では、この後の鈴木クロスカップリングは、例えば、約80-120°Cのような高温で行われる。他の鈴木反応条件も知られている。

10

【0624】

代替的に、構造22の化合物を適切な反応条件下でアルケンに形質転換して、構造25の化合物を得た。さらに別の代替的な手順では、鈴木クロスカップリングを、構造20の化合物と構造24のハロゲン化アリールを用いて行い、構造25の化合物を得た。いくつかの実施形態では、構造24のハロゲン化アリールは、相似性のピリジン、ピリミジン、または、ピラジンの化合物と置き換えられる。この鈴木反応に適した反応条件は、限定されないが、構造22の化合物を得るための構造20と21の化合物のカップリングについて記載された条件を含んでいる。その後の鈴木クロスカップリングを、構造25の化合物と構造26のハロゲン化アリールの間で行い、構造19の化合物を得た。後の鈴木反応に適した反応条件は、限定されないが、構造18の化合物を得るための構造22と23の化合物のカップリングについて記載された条件を含んでいる。

20

【0625】

模式図1、2、3、および4はインダゾール化合物の合成について記載しているが、インダゾールの代わりに、限定されないが、アザインダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、イソインドリノン、ベンゾキサゾロン、イミダゾピリジンなどの他のヘテロアリールおよび環を使用することができる。いくつかの実施形態では、フェニル基の任意の1つは、限定されないが、ピリジン、チオフェン、ピリミジン、および、ピラジンなどの適切なヘテロアリールと取り替えられてもよい。

【0626】

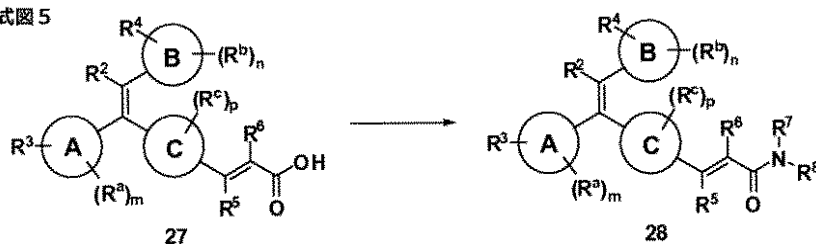
いくつかの例では、 OR^9 が $NHOH$ 、 NR^7R^8 、 $NR^7S(=O)R^8$ 、 $NR^7S(=O)_2R^8$ 、または、 $NHC(O)R^8$ である構造19の化合物を調製するために、構造19の化合物のエステル基を他の基に変換する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物のアクリル酸基は、模式図5で概説されるように、アクリルアミド基に変換する(elaborate)。

30

【0627】

【化243】

模式図5



40

【0628】

いくつかの実施形態では、構造27のアクリル酸化合物を、適切なカップリング条件下で適切なアミノ含有化合物と反応させ、構造28のアクリルアミド化合物が形成された。いくつかの実施形態では、適切なカップリング条件は、室温での、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、ジメチルアミノピリジン、および、テトラヒドロフランの使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切なカップリング条件は、室温での、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'

50

、 N' -テトラメチルウロニウム (tetramethyluronium) ヘキサフルオロホスファート (HATU)、トリエチルアミン、および、ジクロロメタン、または、ジメチルホルムアミドの使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、適切なカップリング条件は、適温での、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、テトラヒドロフラン、および、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (DBU) の使用を含んでいる。

【0629】

いくつかの実施形態では、構造27のアクリル酸化合物を、室温で、触媒量のジメチルホルムアミドを含む適切な溶媒 (ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなど) 中の塩化オキサリルで処理することで、対応する酸塩化物が形成された。いくつかの実施形態では、 0°C で $R^7 R^8 \text{NH}$ 、ジオキサンへのトリエチルアミン、または、ジクロロメタンで酸塩化物を反応させて、構造28のアクリルアミド化合物を得た。いくつかの実施形態では、テトラヒドロフラン/水中の $R^7 R^8 \text{NH}$ および炭酸カリウムに酸塩化物を反応させて、構造28のアクリルアミド化合物を得た。いくつかの実施形態では、ジメチルホルムアミド中の $R^7 R^8 \text{NH}$ および水素化ナトリウムに酸塩化物を反応させて、構造28のアクリルアミド化合物を得た。

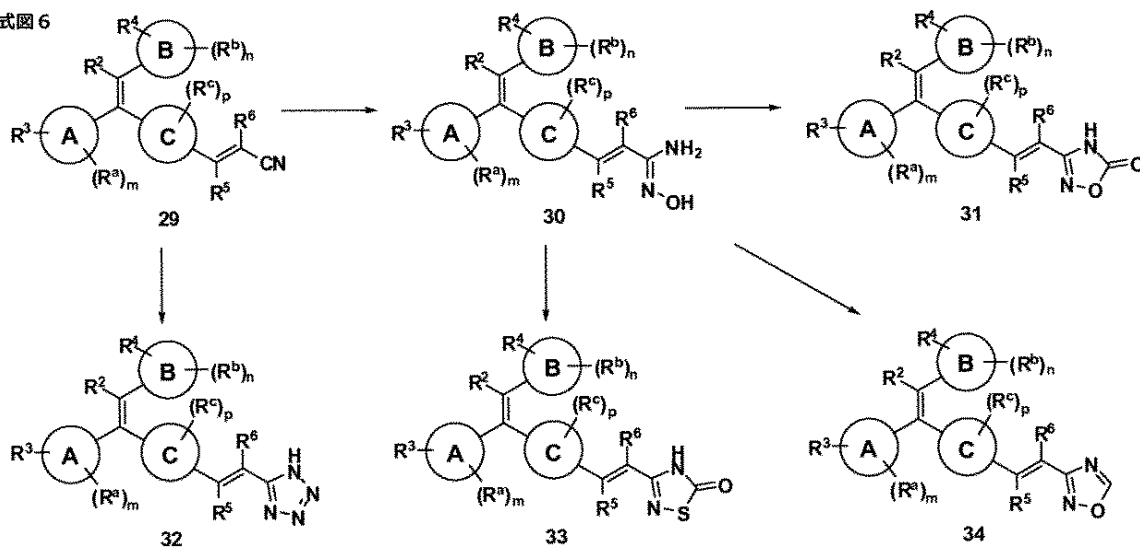
【0630】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、カルボン酸バイオアイソスターを含む。いくつかの実施形態において、カルボン酸バイオアイソスターは、模式図6で概説されるように調製される。

【0631】

【化244】

模式図6



【0632】

いくつかの実施形態では、構造29のアクリロニトリル化合物は、アクリル酸化合物について模式図1～4で概説されるように調製される。いくつかの実施形態では、構造29のアクリロニトリル化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩、トリエチルアミン、および、ジメチルスルホキシドでおよそ24時間 75°C 処理することで、構造30の化合物を得た。代替的に、構造29のアクリロニトリル化合物を、水性のヒドロキシルアミンとエタノールで処理し、反応をおよそ16時間還流して、構造30の化合物を得た。いくつかの実施形態では、構造30の化合物を、 0°C でおよそ1時間、2-エチルヘキシルクロロホルメート (chloroformate) で、その後、 130°C でおよそ2時間、キシレンで処理することで、構造31の化合物を得た。代替的な実施形態において、およそ16時間、室温で、構造30の化合物をCDI、DBU、および、テトラヒドロフランで処理することで、構造31の化合物を得た。いくつかの実施形態では、およそ1時間、室温で1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (TCDI) とテトラヒドロフランで、そ

の後、およそ1時間、室温でBF₃ エーテル化合物 (etherate) で、構造30の化合物を処理することで、構造33の化合物を得た。いくつかの実施形態では、構造30の化合物を、酢酸エチル中のトリエチルアミンとギ酸で処理し、その後、プロピルホスホン酸無水物を加え、約80°Cに加熱して、構造34の化合物を得た。いくつかの実施形態では、構造29のアクリロニトリル化合物を、逆流でTMSN₃、Bu₂Sn(O)、および、トルエンで処理して、構造32のテトラゾール類を得た。

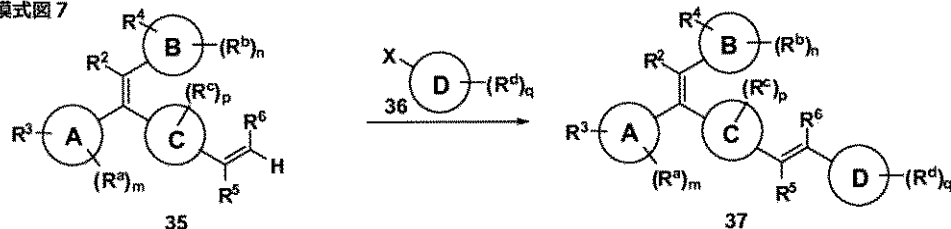
【0633】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、構造37の式を有しており、模式図7 (環Dがアリールまたはヘテロアリール環を表し、R^dは随意の置換基である) で概説されるように調製される。

【0634】

【化245】

模式図7



【0635】

いくつかの実施形態では、ヘック反応条件を用いて、構造35の化合物と、構造36 (Xはハロゲン化物である) のアリールまたはヘテロアリールのハロゲン化物から、構造37の化合物を調製する。非限定的な実施形態では、適切な溶媒中の構造35の化合物、構造36のアリールまたはヘテロアリールのハロゲン化物、パラジウム触媒、ホスフィンリガンド、および、適切な塩基の混合物を適温に加熱することで、構造37の化合物を得た。例えば、いくつかの実施形態では、構造35の化合物、構造36のアリールまたはヘテロアリールのハロゲン化物、パラジウム酢酸塩、Trixiephos、および、アセトニトリル中のジエチルイソプロピルアミンの混合物を、少なくとも12時間 (すなわち、一晩中)、約80°Cまで加熱することで、構造37の化合物を得た。他のヘック反応条件も知られており、構造35と36の化合物から構造37の化合物を作るために使用されてもよい。

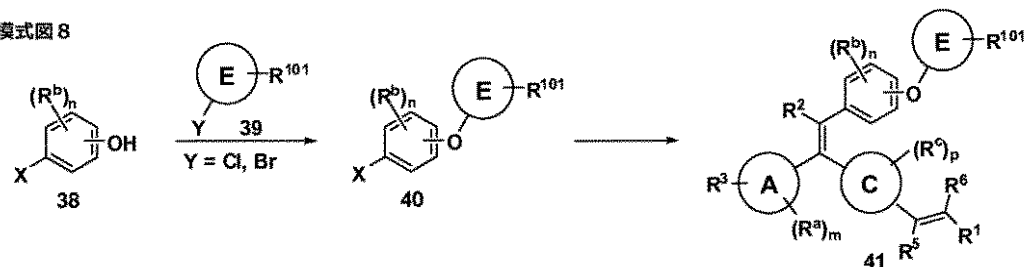
【0636】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物はR⁴置換基を含んでおり、R⁴は-O R⁹であり、R⁹は置換または非置換のアリールまたはヘテロアリールである。そのような例では、-O R⁹置換基は、模式図8 (環Eがアリールまたはヘテロアリールを表し、R¹⁰¹が随意の置換基である) で概説されるように導入される。

【0637】

【化246】

模式図8



【0638】

いくつかの実施形態では、S_NA_r反応を用いて、構造38 (Xはハロゲン化物である) の化合物と構造39 (YはF、Cl、またはBrなどのハロゲン化物である) の化合物から、構造40のエーテル化合物を形成する。いくつかの実施形態では、S_NA_r反応は

10

20

30

40

50

、随意に加熱して、適切な溶媒中の適切な塩基の使用を含んでいる。例えば、いくつかの実施形態では、S_NA_r反応は、およそ70–140 °Cに加熱して、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、または、ジメチルスルホキシド中の炭酸カリウムまたは炭酸セシウムの使用を含んでいる。その後、構造40の化合物を、模式図1～4に記載されているように、構造41の化合物に変換する。

【0639】

1つの態様において、本明細書に開示の化合物は、実施例で概説されるように合成される。

【0640】

本明細書を通して、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するために、当業者によって選択される。

【0641】

＜化合物のさらなる形状＞

1つの態様において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）が、1つ以上の立体中心を有する場合、それぞれの立体中心はRまたはS構造のいずれかで独立して存在する。本明細書に示される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、アトロプ異性体、および、エピマーのすべての形状と、その適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物および方法は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン（E）、および、ツザメン（Z）の異性体と、その適切な混合物を全て含む。

【0642】

立体異性体は、必要に応じて、キラルクロマトグラフィカラムによる立体選択的な合成および／または立体異性体の分離などの方法によって得られる。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、一对のジアステレオマー化合物／塩を形成するために化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させて、ジアステレオマーを分離して、光学的に純粋なエナンチオマーを回復させることによって、個別の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態において、エナンチオマーの分離は、本明細書に記載の化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を用いて行われる。別の実施形態において、ジアステレオマーは、溶解度の差に基づいて、分離／分解技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィー、または、ジアステレオマー塩の形成、および、再結晶による分離、クロマトグラフィー、または、この任意の組み合わせによって行なわれる。文献「Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc, 1981」参照。いくつかの実施形態では、立体異性体は立体選択的な合成によって得られる。

【0643】

特定の実施形態において、本明細書で提示される化合物はアトロプ異性体として存在する。アトロプ異性体は、単結合の回りの回転障害の結果として生じる立体異性体を指し、回転に対する立体の変形障害は配座異性体の単離を可能にする。アトロプ異性体は軸不斉を示す。アトロプ異性体の分離は可能である。いくつかの実施形態では、アトロプ異性体の分離は、選択的な結晶化といったキラル分割方法によって可能である。アトロプ異性体は、NMRまたは他の適切な性質決定手段によって随意に特徴付けられる。

【0644】

例えば、以下の構造

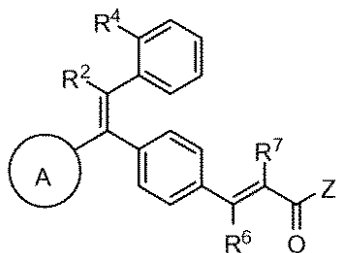
10

20

30

40

【化 2 4 7】

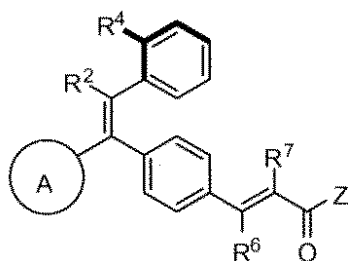


を含む化合物のアトロプ異性体は、次のものを含んでいる：

10

【0 6 4 5】

【化 2 4 8】



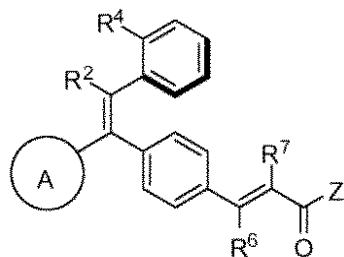
R^4 はアルケンの平面の上にある

20

および

【0 6 4 6】

【化 2 4 9】



R^4 はアルケンの平面の下にある

30

【0 6 4 7】

本明細書に記載の方法および組成物は、結晶形（多形体としても知られている）と同様に、非晶形の使用を含んでいる。1つの態様では、本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物は、本開示の範囲に含まれる。さらに、本明細書で開示される化合物は、非溶媒和形態と、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態で存在し得る。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【0 6 4 8】

40

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと変換される薬物を表す。状況に次第では位プロドラッグは親薬物よりも投与しやすいため、役に立つことがしばしばある。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であるが、親薬物とはそうではない。代替的に、または、あるいは、プロドラッグはさらに、親薬物よりも医薬組成物への溶解度が改善されている。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は、効果的な水溶性を増加させる。無制限に、プロドラッグの一例は、本明細書に記載の化合物であり、これは、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後、代謝的に加水分解されて活性な実体を提供する。プロドラッグのさらなる例は、酸基に結合した短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）であり、ペプチドは代謝されて活性実体が露わになっている。特定の実施

50

形態では、インビボでの投与上で、プロドラッグは、化合物の生物学的に、薬学的にまたは治療上活性な形態へと化学的に変換される。特定の実施形態において、プロドラッグは、1以上の工程またはプロセスによって、化合物の、生物学的、薬学的または治療的に活性な形態へと酵素によって代謝される。

【0649】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、限定されないが、エステル、エーテル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、三級アミンの第四級誘導体、N-マンニッヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸抱合体、リン酸エステル、および、スルホン酸エステルを含んでいる。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; および、Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38を参照。これらの文献はそれぞれ、参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物中のヒドロキシル基は、プロドラッグを形成するために使用され、ヒドロキシル基は、アシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなどに組み込まれる。いくつかの実施形態では、カルボキシル基はエステルまたはアミド（すなわちプロドラッグ）を与えるために使用され、その後、インビボで代謝されてカルボン酸基が得られる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、アルキルエステルプロドラッグとして調製される。

【0650】

本明細書に記載された化合物のプロドラッグ形態は請求項の範囲内に含まれ、プロドラッグはインビボで代謝され、先に説明されたような本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物）が得られる。場合によっては、本明細書に記載の化合物の中には、別の誘導体または活性化合物のプロドラッグであるものもある。

【0651】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物）の芳香環部分は、様々な代謝反応の影響を受けやすい。芳香族環構造の適切な置換基の取り込みは、この代謝経路を減らすか、最小限に抑えるか、または、除去する。具体的な実施形態において、代謝反応に対する芳香環の感受性を低下させるまたは取り除く適切な置換基は、ほんの一例として、ハロゲン、ジューテリウム、または、アルキル基である。

【0652】

別の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、（例えば、放射性同位体で）、あるいは、限定されないが、発色団または蛍光部分、生物発光標識、または、化学発光標識を含む別の他の手段によって、同位体標識される。

【0653】

本明細書に記載の化合物は、同位体標識された化合物を含み、1以上の原子が自然で一般に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を備える原子によって置き換えられるという事実を別にすれば、この化合物は、本明細書に提示の様々な式および構造において列挙されたものと同一である。本化合物に組み込むことが出来る同位体

の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、および塩素の同位体であり、例えば、 2H 、 3H 、 13C 、 14C 、 15N 、 18O 、 17O 、 35S 、 18F 、 36Cl などである。1つの態様において、本明細書に記載の同位体的に標識化された化合物、例えば、 3H や 14C などの放射性同位体が組み込まれるものは、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて役立つ。1つの態様において、重水素などの同位体での置換は、インビボでの半減期の増加、または必要投与量の減少などの代謝的安定性から生じる特定の治療上の利点を与える。

【0654】

追加のまたはさらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物は、所望の治療効果を含む所望の効果をもたらすために使用される代謝物質を生成する必要がある生物体への投与後に代謝される。

10

【0655】

本明細書で用いられるような「薬学的に許容可能な」とは、化合物の生物学的活性または特性を抑制しない、比較的無毒な担体または希釈剤等の物質を指し、すなわち、この物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こさずに、または、物質が含まれる組成物のいかなる成分とも有害な方法では相互作用せずに、個体に投与可能である。

【0656】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは、投与対象の生物体に対して著しい刺激作用を起こさず、化合物の生物学的活性および特性を抑止しない、化合物の製剤を表す。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）を酸と反応させることによって得られる。薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物を、塩を形成する塩基と反応させることによって得られる。

20

【0657】

本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容可能な塩として、随意に形成および／または使用される。薬学的に許容可能な塩のタイプは、限定されないが、以下を含む：（1）化合物の遊離塩基形態を、薬学的に許容可能な無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸など、または、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、4-メチルビシクロ[2. 2. 2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコペプトン酸、4, 4'-メチレンビス（3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸）、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸など、と反応させることによって形成された酸付加塩；（2）親化合物中にある酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン（例えばリチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類イオン（例えばマグネシウム、またはカルシウム）、または、アルミニウムイオンによって置き換えられる際に形成された塩。場合によっては、本明細書に記載の化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基と協調する。それ以外の場合では、本明細書に記載の化合物は、限定されないが、アルギニン、リジンなどのアミノ酸を含む塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物を備えた塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウ

30

40

50

ム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供された化合物は、リジン塩、ナトリウム塩、または、他の適切なアミノ酸塩として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ナトリウム塩として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、N-メチルグルカミン塩として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、塩酸塩として調製される。

【0658】

いくつかの実施形態では、表1に記載された化合物の薬学的に許容可能な塩が本明細書で提供される。

【0659】

薬学的に許容可能な塩に対する言及が溶媒付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態において、溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含み、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成される。水和物は、溶媒が水の場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に都合よく調製または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に非溶媒和形態でも随意に存在する。

【0660】

本明細書に記載の方法および製剤は、同じタイプの活性を有する本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物)の活性代謝物と同様に、N-オキシド（適切な場合）、結晶形（多形体としても知られている）、または、薬学的に許容可能な塩の使用を含んでいる。

【0661】

<特定の化学用語>

特に明記しない限り、明細書と請求項を含む本出願で用いられる次のような用語は、下記の定義を備える。明細書および添付の請求項内で用いられる通り、単数形「a」、「an」および「the」は、その文脈が他に明確に指示していない限り、複数の指示対象を含む。特に指示がない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、および薬理学の従来の方法が使用される。本出願において、「または」、或いは「および」の使用は特に明記しない限り、「および／または」を意味する。更に、用語「含んでいる(including)」の使用は、「含む(include)」、「含む(includes)」、および「含まれる(included)」といった他の形態と同じく、制限はない。本明細書で使用された段落の表題は、組織化する目的だけのためで、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。

【0662】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は分枝鎖または直鎖である。いくつかの実施形態において、「アルキル」基は、1～6の炭素原子を有する（本明細書で用いられる際は常に、「1～6」などの数の範囲は、指定された範囲のそれぞれの整数を表す。例えば、「1～6の炭素原子」は、アルキル基が、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子などからなり、最大で6の炭素原子を含む部分を意味するが、本定義は数の範囲が指定されていない場合の用語「アルキル」の出現も網羅している）。1つの態様において、アリキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、および、tert-ブチルからなる基から選択される。

【0663】

「重水素化アルキル」とは、アルキルの1つ以上の水素原子がジューテリウムと置き換えられている、アルキル基を指す。

【0664】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合が存在する一種のアルキル基を指す。1つの実施形態において、アルケニル基は、式-C(R)=CR₂-Rを有し

10

20

30

40

50

、Rはアルケニル基の残りの部分を指し、同じでも異なってもよい。アルケニル基の非限定的な例は、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、および、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ を含んでいる。構造次第では、アルケニル基は、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、アルケニレン基）であり得る。

【0665】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合が存在する一種のアルキル基を指す。1つの実施形態では、アルケニル基は式 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ を有し、Rは、アルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル基の非限定的な例は、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、および、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ を含んでいる。構造次第で、アルキニル基は、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、アルキニレン基）であり得る。

10

【0666】

「アルコキシ」基は、(アルキル)O-基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【0667】

用語「アルキルアミン」は、 $-\text{N}(\text{アルキル})_x\text{H}_y$ 基を指し、xとyは、基x=1、y=1、および、x=2、y=0の中から選択される。

【0668】

用語「芳香族」は、 $4n+2\pi$ 電子を含む、非局在化した π -電子系を有する平面環を指し、nは整数である。芳香族は随意に置換される。用語「芳香族」は、炭素環式アリール（「アリール」、例えばフェニル）および複素環式アリール（または「ヘテロアリール」或いは「芳香族複素環」）基（例えばピリジン）の両方を含む。この用語は、単環式、または融合多環式（すなわち、近接する対となる炭素原子を共有する環）基を含む。

20

【0669】

用語「炭素環式」または「炭素環」は、環の基幹を形成する原子がすべて炭素原子である、環または環系を指す。このように、この用語は、従って、環の基幹が炭素とは異なる原子を少なくとも一つ含む複素環から、炭素環を区別する。いくつかの実施形態では、二環式炭素環の2つの環の少なくとも1つは芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式炭素環の両方の環は芳香族である。

【0670】

本明細書で使用されているように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を指す。アリール基は随意に置換される。1つの態様において、アリールはフェニルまたはナフタレニルである。1つの態様において、アリールはフェニルである。1つの態様において、アリールは C_6-C_{10} アリールである。構造次第で、アリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、アリーレン基）となり得る。

30

【0671】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の脂肪族、非芳香族ラジカルを指し、環を形成する原子（すなわち、骨格原子）の各々が炭素原子である。シクロアルキルは、飽和部分、または、部分的に不飽和な部分を含む。シクロアルキルは芳香環と随意に融合し、付着点は芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、3～10の環原子を有する基を含む。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、および、シクロオクチルの中から選択される。シクロアルキル基は、随意に、置換または非置換である。1つの態様において、シクロアルキルは、 C_3-C_6 シクロアルキルである。

40

【0672】

用語「ハロ」または代わりに「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、または、ヨードを意味する。

【0673】

用語「フルオロアルキル」は、1以上の水素原子がフッ素原子により置き換えられたアルキルを指す。1つの態様において、フルオロアルキルは C_1-C_6 フルオロアルキルで

50

ある。

【0674】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの1以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ ）、硫黄、または、この組み合わせから選択される、アルキル基を指す。1つの態様において、ヘテロアルキルは、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルである。

【0675】

用語「複素環」または「複素環式」は、環に1～4個のヘテロ原子を含む複素芳香環（ヘテロアリールとしても知られている）、および、ヘテロシクロアルキル環（ヘテロ脂環式基）を指し、環内の各々のヘテロ原子は、O、S、およびNから選択され、各々のヘテロ脂環式基は、任意の環が2つの隣接するOまたはS原子を含まないという条件で、環系に4～10個までの原子を有する。非芳香族複素環式基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系内にほんの3個の原子しか備えていない基を含むが、芳香族複素環式基は少なくとも5個の原子をその環系内に備えなければならない。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。3員複素環式基の例はアジリジニルである。4員複素環式基の例はアゼチジニルである。5員複素環式基の例は、チアゾリルである。6員複素環式基の例は、ピリジニルであり、10員複素環式基の例は、キノリニルである。非芳香族の複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル（oxazolidinonyl）、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオクサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル（oxepanyl）、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル（onyl）、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1, 3-ジオニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1（2H）-オニル、3, 4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オニル、イソインドリン-1, 3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オニル、1Hベンゾ[d]イミダゾール-2（3H）-オニル、ベンゾ[d]チアゾール-2（3H）オニル、および、キノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インドゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能な場合にC-付加（またはC-結合）またはN-付加のいずれかである。例えば、ピロール由来の基は、ピロール-1-イル（N-付加）またはピロール-3-イル（C-付加）を含む。さらに、イミダゾール由来の基は、イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル（両方ともN-付加）、またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、またはイミダゾール-5-イル（全てC-付加）を含む。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。複素環は、ピロリジン-2-オンなどの1つまたは2つのオキソ（=O）部分で随意に置換される。いくつかの実施形態では、二環式複素環の2つの環の少なくとも1つは芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式複素環の両方の環は芳香族である。

【0676】

10

20

30

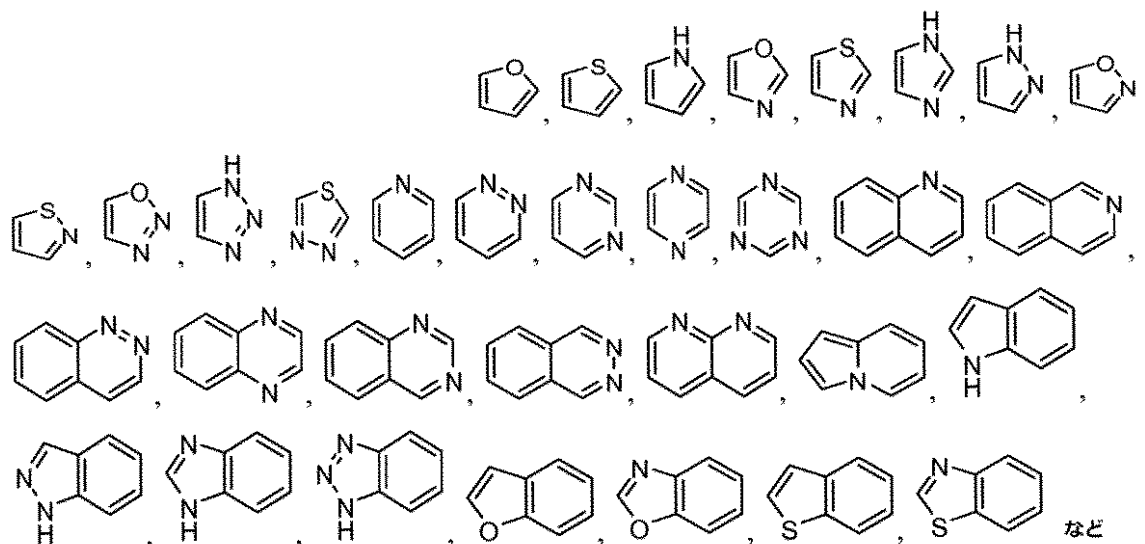
40

50

「ヘテロアリール」またはその代わりに「複素芳香族」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される1以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。ヘテロアリール基の典型的な例は以下を含む。

【0677】

【化250】



10

20

単環式ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは環中に0-4つのN原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは環中に1-4つのN原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、環中に0-4つのN原子、0-1つのO原子、および0-1つのS原子を包含している。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、単環式または二環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールはC₁-C₉ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、単環式ヘテロアリールは、C₁-C₅ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロアリールは、5員環または6員環のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロアリールは、C₆-C₉ヘテロアリールである。構造次第で、ヘテロアリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、ヘテロアリーレン基）である。

30

40

【0678】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロ脂環式」基は、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を表す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、アリールまたはヘテロアリールと融合する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、フェニルまたは単環式ヘテロアリールと融合する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、フェニルまたは単環式ヘテロアリールと融合し、分子の残りとの付着点は、融合フェニルまたは融合した単環式ヘテロアリールの炭素原子を介する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピロリジン-2, 5-ジチオニル、ピロリジン-2, 5-ジオニル、ピロリジノニル (pyrrolidinonyl)、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、または、チアゾリジン-2-オニルである。用語「ヘテロ脂環式」はまた、炭水化物の環状形態をすべて含む。炭水化物は、単糖類、二糖類、およびオリゴ糖を含むが、これらに限定されない。1つの態様において、ヘテロシクロアルキルはC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。別の態様において、

50

ヘテロシクロアルキルはC 4－C 10ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、環中に0－2のN原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環中に0－2のN原子、0－2のO原子、および、0－1のS原子を包含している。

【0679】

複素環の名前に加えられるとき、「アザ」とは、環が複素環中に1つまたは2つの追加のN原子を含むことを示す。

【0680】

「結合」または「単結合」との用語は、結合によってつながった原子がより大きな下部構造の一部であると考えられるときの、2つの原子または2つの部分間の化学結合を指す。1つの態様において、本明細書に記載の基が単結合の場合、参照された基は、それにより単結合の、残存する確認された基の間での形成が可能となることにより、存在しない。

【0681】

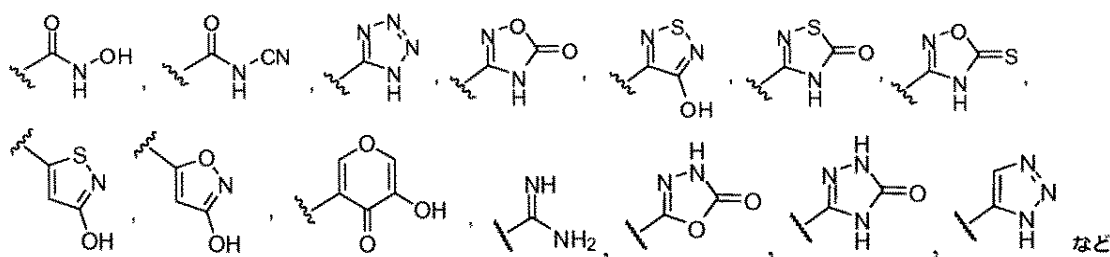
用語「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれたまたは付加された、化学物質としばしば認識される。

【0682】

用語「カルボン酸バイオイソスター」とは、カルボン酸部分として類似の物理的、生物学的、および／または、化学的な性質を示す、官能基または部分を指す。カルボン酸バイオイソスターの例としては、限定されないが、以下を含む。

【0683】

【化251】



【0684】

用語「随意に置換された」または「置換された」とは、参照された基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、フルオロアルコキシ、および、一置換および二置換のアミノ基を含むアミノ、ならびに、その保護誘導体から個別に、および、独立的に選択される1以上の追加の基によって随意に置換されることを意味する。いくつかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (アルキル)、 $-C(=O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH$ (アルキル)、 $-S(=O)_2N$ (アルキル) $_2$ 、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、および、アリールスルホンから独立して選択される。いくつかの他の実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)N$ (C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-S(=O)_2N$ (C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 ヘテロアルキル、 C_1-C

$_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシ、 $-S C_1 - C_4$ アルキル、 $-S (=O) C_1 - C_4$ アルキル、および、 $-S (=O)_2 C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、随意的置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S (=O)_2 CH_3$ 、および、 $-CH_2OH$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、置換基は前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子上の随意的置換基（芳香族炭素原子以外の非環式または環式の、飽和または不飽和の、炭素原子）は、オキソ（ $=O$ ）を含んでいる。

【0685】

10

製剤、組成物、または、成分に関する用語「許容可能な」は、本明細書で使用されるように、処置されている被験体の一般的な健康に対して持続的な悪影響がないことを意味する。

【0686】

用語「調節する」は、本明細書で用いられているように、ほんの一例として、標的の活性を増加させること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、または、標的の活性を延長させることを含む、標的の活性を変化させるために、直接的または間接的に標的と相互作用することを意味する。

【0687】

用語「モジュレーター」は、本明細書で用いられるように、直接的または間接的に標的に相互作用する分子を表す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、半アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、分解剤、または、これらの組み合わせの相互作用を含む。いくつかの実施形態において、モジュレーターはアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、モジュレーターは分解剤である。

20

【0688】

本明細書で使用されるような「選択的エストロゲン受容体モジュレーター」または「SERM」は、異なる組織中のエストロゲン受容体の活性を差次的に調節する分子を指す。例えば、いくつかの実施形態では、SERMは、いくつかの組織のERアンタゴニスト活性と、他の組織のERアゴニスト活性を示す。いくつかの実施形態では、SERMは、いくつかの組織のERアンタゴニスト活性を示し、他の組織のERアゴニスト活性を最小限にしか、または、まったく示さない。いくつかの実施形態では、SERMは、胸組織、卵巣組織、子宮内膜組織、および／または、子宮頸部組織のERアンタゴニスト活性を示すが、子宮組織のERアゴニスト活性は最小限にしか、または、まったく示さない。

30

【0689】

本明細書で使用されるような用語「アンタゴニスト」は、核ホルモン受容体に結合し、その後、アゴニストにより誘導された核ホルモン受容体の転写活性を低下させる小分子薬剤を指す。

【0690】

本明細書で使用されるような用語「アゴニスト」は、核ホルモン受容体に結合し、その後、既知のアゴニストのない状態で核ホルモン受容体の転写活性を増加させる小分子薬剤を指す。

40

【0691】

本明細書で使用されるような用語「インバースアゴニスト」は、核ホルモン受容体に結合し、その後、既知のアゴニストのない状態で核ホルモン受容体の転写活性の基礎レベルを減少させる、小分子薬剤を指す。

【0692】

本明細書で使用されるような用語「分解剤」は、核ホルモン受容体に結合し、その後、前記受容体の定常状態のタンパク質レベルを低下させる小分子薬剤を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような分解剤は、定常状態のエストロゲン受容体レベルを少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少な

50

くとも50%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または、少なくとも95%低下させる。

【0693】

本明細書で使用されるような「選択的なエストロゲン受容体分解剤」または「SERD」との用語は、他の受容体に対してエストロゲン受容体に優先的に結合し、その後、定常状態のエストロゲン受容体レベルを低下させる小分子薬剤を指す。

【0694】

用語「ER-依存性」は、エストロゲン受容体のない状態では生じない、または、同程度には生じない疾患または疾病を指す。

10

【0695】

用語「ER媒介性」は、エストロゲン受容体のない状態では生じないが、エストロゲン受容体のある状態では生じる可能性がある疾患または疾病を指す。

【0696】

用語「ER感受性」は、エストロゲン受容体のない状態では生じない、または、同程度には生じない疾患または疾病を指す。

【0697】

用語「癌」は、本明細書で使用されるように、制御不能に増殖し、場合によっては転移（拡大）する傾向がある細胞の異常な増殖を指す。癌の種類としては、限定されないが、転移を含むまたは含まない疾患の任意の段階における、固形腫瘍（膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、子宮、リンパ組織（リンパ腫）、卵巣、膵臓、または他の内分泌臓器（甲状腺）、前立腺、皮膚（メラノーマまたは基底細胞癌））の腫瘍、または、血液腫瘍（白血病やリンパ腫）が挙げられる。

20

【0698】

癌の追加の非限定的な例としては、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型の奇形腫／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌（骨肉腫と悪性線維性組織球腫）、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳および脊髄の腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、子宮頸部癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣芽腫、脳室上衣細胞腫、食道癌、腫瘍のユーイング肉腫のファミリー、眼癌、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、胃腸間質性腫瘍（GIST）、胃腸の間質細胞腫瘍、胚細胞腫、神経膠腫、ヘアリーセル白血病、頭頸部癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、島細胞腫（内分泌膵）、カポージ肉腫、腎癌、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリーセル白血病、肝臓癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、バーキットリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、メラノーマ、中皮腫、口腔癌、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、上咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球症、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、低悪性度卵巣腫瘍、膵癌、乳頭腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽腫およびテント上の原始神経上皮腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、胸膜肺真性腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、腫瘍のユーイング肉腫ファミリー、肉腫、カポージ、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、テント上原始神経上皮腫瘍、T細胞性リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍が挙げられる。

30

40

【0699】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者への選択された治

50

療薬の投与を包含することを意味し、同じまたは異なる投与経路によって、あるいは、同じまたは異なる時間に、治療薬が投与される処置レジメンを含むように意図されている。

【0700】

用語「有効な量」または「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の1以上の症状をある程度和らげる、投与される薬剤または化合物の十分な量を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、または原因の減少および／または軽減、あるいは、生物系の任意の他の所望の変化を含む。例えば、治療上の使用のための「有効な量」は、疾患の症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書で開示される化合物を含む組成物の量である。いかなる個体の場合でも、適切な「有効な」量は、用量増加試験などの技術を使用して随意に定められる。

10

【0701】

用語「増強する (enhance)」または「増強すること (enhancing)」は、本明細書で使用されるように、効力または持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加または延長させることを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかで、系に対する他の治療薬の効果を増加または延長させる能力を指す。「増強させる有効な量」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

【0702】

用語「薬学的な組み合わせ (pharmaceutical combination)」は、本明細書で使用されるように、2以上の活性成分の混合または組み合わせから生じる生成物を意味し、活性成分の固定されたおよび固定されない組み合わせの両方を含む。用語「固定された組み合わせ」とは、活性成分、例えば、本明細書に記載の化合物（例えば、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩と、助剤 (co-agent) が、1つの実体または投与量の形態で、患者に同時に投与されることを意味している。用語「固定されない組み合わせとは、活性成分、例えば、本明細書に記載の化合物（例えば、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩と、助剤が、特定の介入時間制限なく、同時に、一度に、または、経時的に、別々の実体として患者に投与され、このような投与は、患者の身体に有効なレベルの2つの化合物を提供する。後者の用語はまた、カクテル療法、例えば、3以上の活性成分の投与にも当てはまる。

20

30

【0703】

用語「キット」および「製品」は、同義語として使用される。

【0704】

本明細書で開示される化合物の「代謝物」は、化合物が代謝される時に形成される、その化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝される時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される」は、本明細書で使用されるように、有機体によって特定の物質が変化する（限定されないが、加水分解反応および酵素により触媒される反応などを含む）工程の全体を指す。従って、酵素は、化合物への特定の構造的変化をもたらす。例えば、チトクローム P450 は、様々な酸化反応および還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および、遊離スルフィヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。本明細書で開示の化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与および宿主から採取した組織サンプルの解析により、または、肝細胞と化合物のインビトロでのインキュベーションおよび得られた化合物の分析のいずれかにより、随意に同定される。

40

【0705】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物の分類の任意のメンバーを含んでいる：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外

50

の霊長類、および、他の類人猿およびサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタのような家畜；ウサギ、イヌ、および、ネコのような家庭動物；ラット、マウスおよびモルモットのようなげっ歯類などを含む実験動物。1つの態様において、哺乳動物はヒトである。

【0706】

用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」、および「処置 (treatment)」は、本明細書で使用されるように、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を軽減、緩和、または改善すること、さらなる症状を予防すること、疾患または疾病を抑制すること、例えば、疾患または疾病の進行を停止すること、疾患または疾病を和らげること、疾患または疾病を退行させること、疾患または疾病によって引き起こされる状態を和らげること、または、予防的および／または治療的に疾患または疾病の症状を止めることを含む。

10

【0707】

<投与経路>

適切な投与経路は、経口投与、静脈内投与、直腸投与、エアロゾル投与、非経口投与、経眼投与、経肺投与、経粘膜投与、経皮投与、腔内投与、経耳投与、経鼻投与、および、局所投与を含むが、これらに限定されない。更に、ほんの一例ではあるが、非経口送達は、くも膜下腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ内、および、鼻腔内の注入だけでなく、筋肉内、皮下、静脈内、髄内の注入も含む。

【0708】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、しばしばデポ製剤または持続放出性製剤として、例えば、臓器への直接的な化合物の注入を介して、全身よりもむしろ局所に投与される。具体的な実施形態において、長期間作用型製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内に）または筋肉内注射により投与される。更に、他の実施形態において、薬は標的とする薬送達系において、例えば、臓器特異的抗体 (organ-specific antibody) に覆われたリポソームにおいて送達される。このような実施形態において、リポソームは、臓器を標的とし、臓器によって選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、急速放出製剤の形態、拡張放出製剤の形態、または、中間放出製剤の形態で提供される。さらに他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、局所的に投与される。

20

【0709】

<医薬組成物／製剤>

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物へと調剤される。医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用される製剤へと処理するのを促進する1以上の薬学的に許容可能な不活性成分を用いて、従来 방식으로調剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載の医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見られ、このような開示のために参照することで本明細書に組み込まれる。

30

40

【0710】

いくつかの実施形態では、治療上有効な量の本明細書に記載の化合物（例えば、式 (I

50

)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物が提供される。

【0711】

本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩、および、少なくとも1つの薬学的に許容可能な不活性成分を含む医薬組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は医薬組成物として投与され、本明細書に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩は、併用療法におけるように他の活性部分と混合される。他の実施形態において、医薬組成物は、他の薬剤または医薬品、担体、アジュバント、防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、および/または緩衝剤を含む。さらに他の実施形態において、医薬組成物は、他の治療上貴重な物質を含む。

10

【0712】

本明細書で使用されているように、医薬組成物は、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)、またはその薬学的に許容可能な塩と、他の化学成分(すなわち、薬学的に許容可能な不活性成分)、例えば、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香味料、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、浸潤剤、消泡剤、酸化防止剤、保存剤、または、これらの1つ以上の組み合わせの混合物を指す。医薬組成物は哺乳動物への化合物の投与を促す。

20

【0713】

治療上有効な量は、とりわけ、被験体の疾患の重症度、年齢、および、相対的な健康状態、使用される化合物の力価、および、他の因子に依存している。化合物は随意に、単一で、または、混合物の成分としての1以上の治療薬と組み合わせて使用される。

【0714】

本明細書に記載された医薬製剤は、限定されないが、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、筋肉内)、鼻腔内、頬側、局所、直腸、または、経皮投与の経路を含む適切な投与経路によって被験体に投与される。本明細書に記載された医薬製剤は、水性液体分散剤、自己乳化分散剤、固溶体、リポソーム分散、エアゾール剤、固体の剤形、散剤、即時放免製剤、徐放製剤、急速溶解製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、および、即時徐放型の混合放出製剤(mixed immediate and controlled release formulations)を含むが、これらに限定されない。

30

【0715】

本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、従来のやり方で、例えば、ほんの一例として、従来の混合、溶解、造粒、ドラジェ製造、微粒化、乳化、カプセル化、補足、または、圧縮のプロセスによって、製造される。

40

【0716】

医薬組成物は、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩を、遊離酸または遊離塩基形態、あるいは、薬学的に許容可能な塩形態の活性成分として含む。加えて、本明細書に記載されている方法および医薬組成物は、N-オキシド(適切であれば)、結晶形態、非晶層、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、非溶媒

50

和形態、または、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を含む溶媒和形態で存在する。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【0717】

本明細書に記載化合物（例えば、式（I）、（I I）、（I I I）、（I V）、（V）、（V I）、（V I I）、（V I I I）、（I X）、（X）、（X I）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩を含む本明細書に記載の医薬組成物は、限定されないが、水性経口分散液、液体、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、固体の経口剤形、制御放出製剤、即時溶解製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末剤、丸剤、ドラジェ、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、および、即時徐放混合型製剤を含む、任意の適切な剤形へと調剤される。

10

【0718】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈注射、皮下注射、経口投与、または、局所投与のために調剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、ゲル剤、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、または、ローション剤である。

【0719】

医薬調合物は、ラチンで作られた押し込み型カプセル、および、ゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作られた密封された軟カプセルを含む。押し込み型カプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／または、タルクあるいはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および、随意に安定剤の混合物中に活性成分を含む。いくつかの実施形態では、押し込み型カプセルは、カプセルシェルおよび活性成分に加えて、それ以外の任意の成分を含んでいない。軟カプセルでは、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または、液体のポリエチレングリコールのような適切な液体に溶かす、または、懸濁される。いくつかの実施形態では、安定剤が加えられる。

20

【0720】

経口投与のためのすべての製剤は、そのような投与に適した用量である。

【0721】

1つの態様では、固体の経口剤形は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I I）、（I I I）、（I V）、（V）、（V I）、（V I I）、（V I I I）、（I X）、（X）、（X I）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩を、抗酸化剤、香味料、および、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、希釈剤などの担体材料の1つ以上と混合させることによって調製される。

30

【0722】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された固体剤形は、錠剤（懸濁液錠剤、急速溶解錠剤、咬合崩壊錠剤、急速崩壊錠剤、発泡錠、または、カプレットを含む）、丸剤、粉末剤、カプセル剤、固体分散剤、固溶体、生体内分解性の剤形、徐放製剤、パルス放出剤形、多粒子剤形、ビーズ、ペレット剤、顆粒剤の形態をしている。他の実施形態では、医薬製剤は、粉末剤の形態である。さらに他の実施形態において、医薬製剤は錠剤の形態である。他の実施形態では、医薬製剤はカプセルの形態である。

40

【0723】

いくつかの実施形態では、固体剤形（例えば、錠剤、発泡錠、および、カプセル）は、バルク混合組成物を形成するために、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I I）、（I I I）、（I V）、（V）、（V I）、（V I I）、（V I I I）、（I X）、（X）、（X I）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩の粒子を、1つ以上の医薬品賦形剤と混合することによって調製される。バルク混合物は、錠剤、丸剤およびカプセル剤のような等しく有効な単位剤形に容易に細分される。いくつかの実施形態では、個々の単位剤形は膜コーティングを含んでいる。これらの製剤は従

50

来の製剤技術によって製造される。

【0724】

従来の製剤技術は、例えば、以下の1つの方法、または、方法の組み合わせを含んでいる：(1)乾燥混合、(2)直接圧縮、(3)製粉、(4)乾燥または非水性の造粒、(5)湿式製粒、または、(6)融合。他の方法、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、溶解造粒、造粒、流動床噴霧乾燥またはコーティング(例えばワースターコーティング)、接線コーティング(tangential coating)、上部噴霧、タブレット化、押し出し、なども含まれる。

【0725】

いくつかの実施形態では、錠剤は、最終的な圧縮錠剤を囲む膜を含んでいる。いくつかの実施形態において、膜コーティングは、製剤からの、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩の遅延放出をもたらす。他の実施形態では、膜コーティングは、患者の服薬遵守の助けとなる(例えば、Opadry(登録商標)コーティングまたは糖衣)。Opadry(登録商標)を含む膜コーティングは、典型的には、錠剤重量の約1%から約3%までの範囲である。

10

【0726】

カプセルは、カプセルの内部に、例えば、上に記載された化合物の製剤のバルク混合物を置くことによって調製される。いくつかの実施形態では、製剤(非水性の懸濁液および溶液)は、ゼラチンのソフトカプセル内に置かれる。他の実施形態では、製剤は、HPMCを含むカプセルのような、標準的なゼラチンカプセルまたは非ゼラチンカプセル内に置かれる。他の実施形態では、製剤は、スプリंकフルカプセル(sprinkle capsule)中に入れられ、カプセルは全体として呑み込まれるか、あるいは、カプセルは開いて、内容物が食事の前に食物に振りかけられる。

20

【0727】

様々な実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩、および、1つ以上の賦形剤の粒子は、乾燥して混合され、圧縮されて、経口投与後、約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、または、約60分未満で実質的に崩壊する医薬組成物を提供するのに十分な硬さを備えた錠剤などの1つの塊になり、それによって、製剤が胃腸液に放出される。

30

【0728】

さらに他の実施形態において、発泡散剤も調製される。発泡塩は経口投与向けに水中で薬を分散させるために使用された。

【0729】

いくつかの実施形態では、薬学的な固体の経口剤形は、活性化合物の徐放を提供するために調剤される。徐放とは、長時間にわたって、所望の特性に基づいて、取り込まれた剤形から活性化合物が放出されることを指す。徐放特性は、例えば、持続放出、延長放出、パルス放出、および、遅延放出の特性を含んでいる。即時放出組成物とは対照的に、徐放組成物は、あらかじめ定義された特性に従って、長時間にわたって被験体への薬剤の送達を可能にする。そのような放出速度は長時間、治療上有効なレベルの薬剤を与え、それによって、従来の迅速な放出剤形と比較して副作用を最小限に抑えつつ、より長い時間、薬理学的反応を与える。そのような長時間の反応は、対応する短時間作用型の即時放出調合物では達成されない多くの固有の利益を与えるものである。

40

【0730】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される固体剤形は、腸溶コーティングを施した遅延放出用の経口剤形として、すなわち、小腸または大腸での放出に影響するために腸溶コーティングを利用する本明細書に記載の医薬組成物の経口剤形として、調剤される。

50

1つの態様では、腸溶コーティングを施した剤形は、それ自体がコーティングされた、または、コーティングされていない活性成分および／または他の組成物の顆粒剤、粉末、ペレット剤、ビーズ、または粒子を含む、圧縮した、または、成型した、または、押し出した錠剤／成型物（コーティングされた、または、コーティングされていない）である。1つの態様では、腸溶コーティングを施した経口剤形は、ペレット剤、ビーズ、または顆粒剤を包含しているカプセルの形態をしている。

【0731】

スプレーコーティングまたはパンコーティングのような従来のコーティング技術が、コーティングを施すために使用される。コーティング厚みは、腸管内の局所的の送達の所望の部位に到達するまで、経口剤形が完全なままであることを保証する程度には厚いものでなければならない。

10

【0732】

他の実施形態では、本明細書に記載の製剤は、パルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、制御された遅延時間の後の所定時間で、または、特定の部位で、1つ以上の即時放出パルスを与えることができる。典型的なパルス剤形、または、その製造方法は、米国特許第5,011,692号、5,017,381号、5,229,135号、第5,840,329号、または、第5,837,284号に開示されている。1つの実施形態では、パルス剤形は、各々が本明細書に記載の製剤を包含した、少なくとも2つの基の粒子（すなわち、多粒子）を含んでいる。粒子の第1の基は、哺乳動物による摂取後に、実質的に即効性用量の活性化合物を提供する。粒子の第1の基は、コーティングされていないか、または、コーティングおよび／またはシーラントを含んでいる。1つの態様では、粒子の第2の基はコーティングされた粒子を含む。粒子の第2の基上のコーティングは、第2のの用量を放出する前に、摂取後約2時間～約7時間の遅延をもたらす。医薬組成物に適したコーティングは、本明細書に記載されているか、または、当該技術分野のものである。

20

【0733】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩、および、被験体への経口投与用の少なくとも1つの分散剤または懸濁剤の粒子を含む医薬製剤が提供される。いくつかの実施形態では、製剤は、懸濁用の粉末および／または顆粒剤であり、水と混ぜ合わせると、実質的に均一な懸濁液が得られる。

30

【0734】

1つの態様において、経口投与のための液体製剤の剤形は、限定されないが、薬学的に許容可能な水性経口分散剤、エマルション、溶液、エリキシル剤、ゲル、および、シロップを含む群から選択される水性懸濁液の形態である。例えば、Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)を参照。本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩の粒子に加えて、液体剤形は以下の添加物を含んでいる：（a）崩壊剤；（b）分散剤；（c）湿潤剤；（d）少なくとも1つの防腐剤、（e）粘度増強剤、（f）少なくとも1つの甘味剤、および、（g）少なくとも1つの香味料。いくつかの実施形態では、水性分散液はさらに結晶性の阻害剤形成（crystal-forming）インヒビターを含んでいる。

40

【0735】

本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩を含む口腔用製剤は、当該技術分野で知られている様々な製剤を用いて投与される。例えば、そのような製剤は、限定されな

50

いが、米国特許第4, 229, 447号、第4, 596, 795号、第4, 755, 386号、または、第5, 739, 136号を含む。加えて、本明細書に記載の頬側剤形は、随意に、当該剤形を頬粘膜に接着させるようにも機能する生体内分解性（加水分解性）のポリマー担体をさらに含む。頬側投与または舌下投与のために、組成物は、随意に錠剤、トローチ、または、従来の手法で調剤されたゲルの形状を取る。

【0736】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、経皮投与剤形の一部として調製される。1つの実施形態において、本明細書に記載される経皮的な製剤は、少なくとも3つの成分：（1）本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩の製剤、（2）浸透促進剤；および、（3）水性のアジュバントを含む。いくつかの実施形態において、経皮製剤は、例えば、限定されないが、ゲル化剤、クリーム、および、軟膏基剤などの追加成分を含む。いくつかの実施形態では、経皮製剤は、吸収を促進するとともに、皮膚から経皮製剤を除去するのを防ぐために、裏地材料または非裏地材料をさらに含む。他の実施形態において、本明細書に記載の経皮製剤は、肌への拡散を促進するために飽和状態または過飽和状態を維持することが可能である。

【0737】

1つの態様において、本明細書に記載の化合物の経皮投与に適した製剤は、経皮送達装置および経皮送達パッチを採用し、ポリマーまたは粘着剤に溶解したおよび／または分散した親油性エマルジョンまたは緩衝水溶液を含む。1つの態様において、このようなパッチは、医薬品の連続送達、パルス送達、または、オンデマンド送達に合わせて構築される。本明細書に記載の化合物のまた別の経皮送達は、イオン泳動パッチなどの手段によって実現される。1つの態様では、経皮パッチは、活性化合物の制御送達をもたらす。1つの態様において、経皮装置は、支持部材、担体を随意に含む化合物を含む容器、長時間にわたって制御されたかつあらかじめ決められた速度で宿主の皮膚に化合物を送達する速度制御バリア、および、皮膚に装置を固定する手段を含む包帯の形態である。

【0738】

1つの態様では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）または、その薬学的に許容可能な塩は、筋肉内、皮下、または、静脈注入に適した医薬組成物へと調剤される。1つの態様において、筋肉注入、皮下注入、または、静脈注入に適した製剤は、生理学的に許容可能な滅菌した水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、および、滅菌した注入可能な溶液または分散剤に再構築するための滅菌した粉末を含む。適切な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、cremophorなど）、植物性油脂、および、オレイン酸エチルなどの有機酸エステルを含んでいる。いくつかの実施形態において、皮下注入に適した製剤は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および、分散剤などの添加物を含有する。注入可能な医薬品形態の長期間の吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤の使用によって随意に引き起こされる。

【0739】

静脈注射に関して、本明細書に記載の化合物は、水溶液、好ましくは、ハンクス液、リンガー溶液、または、緩衝生理食塩水といった生理学的に相溶性の緩衝液中で処方される。

【0740】

経粘膜的投与については、浸透するバリアに適切な浸透剤が製剤中で使用される。このような浸透剤は当該技術分野では一般に知られている。他の非経口注射剤としては、好適

10

20

30

40

50

な剤形は、水溶液または非水溶液、好ましくは、生理学的に相溶性の緩衝液または賦形剤を含む水溶液または非水溶液を含む。そのような賦形剤は既知のものである。

【0741】

非経口注射剤は、ボーラス投与および／または持続注入に関連する。注射用製剤は、ユニット剤形、例えば、アンプルまたは複数用量容器で、加えた防腐剤とともに随意で提示される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、油性または水溶性のビヒクル中の滅菌した懸濁液、水溶液、またはエマルジョンとして、非経口注射に適した形状であり、懸濁剤、安定化剤、および／または、分散剤などの製剤化剤 (formulatory agent) を含む。1つの態様において、活性成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば、発熱物質を含まない滅菌水で構成される粉末の形態である。

10

【0742】

特定の実施形態では、例えば、リポソームとエマルジョンなどの医薬品化合物のための送達システムが使用される。特定の実施形態において、本明細書に記載されている組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー (アクリル酸ポリマー)、ポリ (メチルメタクリレート)、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、および、デキストランの中から選択される粘膜付着性ポリマーを随意に含む。

【0743】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、局所的に投与され、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、鎮痛剤、クリーム、または、軟骨剤などの様々な局所投与可能な組成物へと調剤される。そのような医薬品化合物は、可溶化剤、安定剤、浸透圧増強剤、緩衝剤、および、保存剤を随意に含む。

20

【0744】

<投与方法および処置レジメン>

1つの実施形態において、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) の化合物、または、表1の化合物) またはその薬学的に許容可能な塩は、エストロゲン受容体活性の低下から利益を得る、哺乳動物の疾患または疾病の処置のための薬物の調製に使用される。そのような処置を必要とする哺乳動物の本明細書に記載の疾患または疾病のいずれかを処置する方法は、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物は、(例えば、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) の化合物、または、表1の化合物)、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、または、その薬学的に許容可能な溶媒和物を含む医薬組成物を、前記哺乳動物に、治療上有効な量、投与することを含む。

30

【0745】

特定の実施形態において、本明細書に記載されている化合物を含む組成物は、予防的および／または治療的な処置のために投与される。特定の治療用途では、組成物は、既に疾患や疾病に苦しんでいる患者に、その疾患または疾病の症状の少なくとも1つを治す、または、少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与される。このような使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重および薬への反応性、ならびに処置を行う医師の判断に左右される。治療上有効な量は、投与量増加臨床試験などを含むがこれらに限定されない方法により、任意に定められる。

40

【0746】

予防的な用途において、本明細書に記載されている化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、もしくは疾病の影響を受け易く、またはその危険に曝されている患者に投与される。このような量は、「予防に有効な量または用量」と定義される。このような使用において、正確な量は、同様に患者の健康状態、体重などにも左右される。患者に使用されると、この使用に有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態および薬への反応性、ならびに処置を行う医師の判断に左右される。1つ

50

の態様では、予防的処置は、処置されている疾患の少なくとも1つの症状をかつて経験したことがあり、現在は小康状態にある哺乳動物に対して、疾患または疾病の症状の戻りを防ぐために、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）または、その薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0747】

特定の実施形態において、患者の状態が改善しない場合、疾患または疾病の症状を改善するために、あるいは、それ以外の方法で制御または制限するために、医師の裁量によって、化合物が慢性的に、つまり、患者の寿命全体を含む長期間にわたって、投与される。

10

【0748】

特定の実施形態において、患者の症状が改善した場合、投与される薬の投与量は、一時的に減らすか、一定時間の間一時的に停止させる（すなわち休薬期間）。特定の実施形態では、休薬期間の長さは、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日または28日以上を含む、2日から1年の間である。休薬期間中の投与量の減少は、ほんの一例ではあるが、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、および100%といった一例を含む、10%から100%の間である。

【0749】

20

ひとたび患者の状態が改善すると、必要に応じて維持量が投与される。続いて、具体的な実施形態において、投与量もしくは投与頻度、またはその両方が、その症状の機能として、改善された疾患、障害、または疾病が持続する量まで減らされる。しかし、特定の実施形態において、任意の症状の再発により、患者は断続的な処置を長期的に必要とする。

【0750】

このような量に対応する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患の状態およびその重症度、処置を必要とする被験体または宿主のアイデンティティ（例えば体重、性別）などの要因次第で変わるが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、処置される疾病、および、処置される被験体または宿主を含む、症例を取り囲む特定の環境に応じて定められる。

30

【0751】

しかしながら、一般的に、成人の処置に利用される投与量は、典型的には1日当たり0.01mg－5000mgの範囲である。1つの態様では、成人に使用される投与量は、1日当たり約1mg－約1000mgである。1つの実施形態において、投与量は、単回投与で、あるいは、同時に、または、適切な間隔を置いて、例えば、一日に2回、3回、4回、またはそれ以上の下位用量で投与される分割投与で、提供される。

【0752】

1つの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩に適した一日の投与量は、体重1kg当たり約0.01－約50mgである。いくつかの実施形態において、剤形における活性成分の1日の投与量または量は、個々の処置レジメンに関する多くの変数に基づいて、本明細書で示される範囲よりも少なく、または、多い。様々な実施形態において、一日における単位ごとの投与量は、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の形態、個々の被験体の必要条件、処置される疾患または疾病の重症度、および医師の判断などを含むが、これらに限定されない多くの変数に依存して変更される。

40

【0753】

そのような処置レジメンの毒性および治療効能は、限定されないが、LD50とED50の決定を含む、細胞培養または実験動物での標準的な製薬の手順によって決定される。

50

毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、LD50とED50との間の比率として表現される。特定の実施形態において、細胞培養アッセイと動物実験から得たデータは、ヒトを含む哺乳動物に使用する治療上有効な1日の用量範囲および／または治療上有効な単回投与量での処方の際に用いられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物の1日の投与量は、最小限の毒性を持つED50を含む血中濃度の範囲内にある。特定の実施形態において、1日の投与量および／または単回投与量は、利用される剤形および使用される投与経路次第で、この範囲内で変動する。

【0754】

<併用処置>

特定の例において、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩を、1つ以上の他の治療薬と組み合わせて投与することが適している。特定の実施形態では、医薬組成物は1つ以上の抗癌剤をさらに含む。

【0755】

1つの実施形態において、本明細書に記載されている化合物の1つの治療効果は、アジュバントの投与により増強される（すなわち、アジュバントそれ自体は最小限の治療的効果を備えているが、別の治療薬剤と組み合わせると、患者に対する総合的な治療的有用性が増強される）。あるいは、いくつかの実施形態では、患者が受ける効果は、治療的効果を備える別の治療薬（処置レジメンも含む）と一緒に、本明細書に記載されている化合物の一つを投与することでも増幅する。

【0756】

1つの特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、第2の治療薬とともに投与され、ここで、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩、および、第2の治療薬は、処置されている疾患、障害、または、疾病の異なる態様を調節し、それによって、治療薬担体の投与よりも大きな総合的な利点を与えられる。

【0757】

あらゆる場合において、処置される疾患、障害、または疾病に関わらず、患者が受ける総合的な効果は、単に2つの治療薬剤を加えたものであるか、あるいは、患者は相乗的な効果を受ける。

【0758】

特定の実施形態において、本明細書で開示される化合物の様々な治療上有効な投与量は、医薬組成物の処方で、および／または、本明細書に開示されている化合物が、治療上有効な追加の薬、アジュバントなどの1以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される際の処置レジメンで、利用される。併用処置レジメンで使用される薬と他の薬剤の治療上有効な投与量は、活性自体に関して本明細書で上に説明されたものに類似した手段によって随意に決定される。更に、本明細書に記載されている予防／処置方法は、メトロノミック投与の使用、すなわち、中毒性副作用を最小限に抑えるためにより低用量をより頻繁に提供することを含む。いくつかの実施形態では、併用療法レジメンは、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩の投与が、本明細書に記載の第2の薬剤による処置の前、最中、後に行われ、第2の薬剤による処置の間の任意の時間まで、または第2の薬剤による処置の終了後まで、継続される、処置レジメンを含んでいる。併用療法レジメンは、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1

の化合物) またはその薬学的に許容可能な塩、および、組み合わせて使用されている第2の薬剤が、同時に、または、異なる時間に、および/または、処置期間中に短いまたは長い間隔において、投与される処置も含んでいる。併用処置は、更に、患者の臨床管理を援助するために様々な時点で開始および停止される定期的処置も含む。

【0759】

解放することが求められている疾病を処置する、予防する、または、改善する投与レジメンは、様々な因子(例えば、被験体が苦しんでいる疾患、障害、または疾病、被験体の年齢、体重、性別、食事、および病状)に従って修正される。従って、いくつかの例において、実際に利用される投与レジメンは本明細書説明の投与レジメンとは異なり、いくつかの実施形態において本明細書説明の投与レジメンから逸脱する。

10

【0760】

本明細書で記載されている併用療法に関して、同時投与される化合物の投与量は、併用される薬、利用される特定の薬、処置される疾患または疾病などによって異なる。さらなる実施形態において、1以上の他の治療薬とともに同時投与されるとき、本明細書で提供される化合物は、1以上の治療薬と同時に投与されるか、あるいは、連続して投与される。

【0761】

併用療法において、多くの治療剤(その1つは、本明細書に記載されている化合物の1つである)は、あらゆる順序で、または、同時に投与される。投与が同時である場合、多数の治療剤は、ほんの一例ではあるが、単一の統一形態で、または、多数形態で(例えば、単一丸薬として、または、2つの別個の丸薬として)提供される。

20

【0762】

本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩は、併用療法と同様に、疾患または疾病が発症する前、最中、または、後に投与され、化合物を包含する組成物を投与するタイミングは変動する。従って、いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、予防薬として使用され、疾患や疾病の発症を防ぐため、疾病や疾患を発症させる傾向のある被験体に連続的に投与される。別の実施形態において、化合物および組成物は、症状発症の間、または発症後可能な限り早急に、被験体に投与される。具体的な実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、疾患または疾病の発症が検出された後または疑われた後に実施可能になるとすぐに、かつ、疾患の処置に必要なとされる時間にわたって、投与される。いくつかの実施形態において、処置に必要な時間の長さは異なり、処置の長さはそれぞれの被験体の特定の必要性に合うよう調節される。例えば、具体的な実施形態において、本明細書に記載される化合物または化合物を含む製剤は、少なくとも2週間、約1カ月から約5年の間、投与される。

30

【0763】

<併用療法で使用される典型的な薬剤>

いくつかの実施形態では、癌を含む増殖性障害などのエストロゲン受容体依存性またはエストロゲン受容体媒介性の疾病または疾患を処置するための方法は、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩を、少なくとも1つの追加の治療薬と組み合わせて、哺乳動物に投与する工程を含む。

40

【0764】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩は、ホルモン阻害治療、化学療法、放射線治療、モノクローナル抗体、または、これらの組み合わせと併用される。

50

【0765】

ホルモン阻害治療は、エストロゲンの産生を防ぐ、または、エストロゲン受容体をブロックする、薬剤の使用を含んでいる。いくつかの実施形態では、ホルモン阻害治療は、エストロゲン受容体モジュレーターおよび／アロマターゼ阻害剤の使用を含んでいる。エストロゲン受容体モジュレーターは、トリフェニルエチレン誘導体（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン、3-ヒドロキシタモキシフェン、イドキシフェン、TAT-59（4-ヒドロキシタモキシフェンのリン酸化誘導体）、および、GW5638（タモキシフェンのカルボン酸誘導体）、非ステロイド性のエストロゲン受容体モジュレーター（例えば、ラロキシフェン、LY353381（SERM3）、および、LY357489）、ステロイド性のエストロゲン受容体モジュレーター（例えば、ICI-182,780）を含んでいる。アロマターゼ阻害剤は、ステロイド性のアロマターゼ阻害剤と非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤を含んでいる。ステロイド性のアロマターゼ阻害剤は、限定されないが、エキセメスタンなどを含む。非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤は、限定されないが、アナストロゾールやレトロゾールなどを含んでいる。

10

【0766】

化学療法は抗癌剤の使用を含んでいる。

【0767】

モノクローナル抗体は、限定されないが、トラスツズマブ（ハーセプチン）を含んでいる。

20

【0768】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用される少なくとも1つの追加の治療薬は、以下の1つ以上を含んでいる：アビラテロン；アバレリックス、アドリアマイシン、アクチノマイシン；アシビシン、アクラルピシン、アコダゾール塩酸塩、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アロプリノール、アリトレチノイン、アルトレタミン、アムボマイシン、酢酸アメタントロン（ametantrone acetate）、アミノグルテチミド、アミノレブリン酸、アミホスチン、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アプレピタント、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテーパー、アズトマイシン、バチマスタット、ベンダムスチン塩酸塩、ベンゾデパ、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ビスアントレン塩酸塩、ビスナフィドジメシレート（bisnafide dimesylate）、ピセレシン、ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブレキナルナトリウム（brequinar sodium）、プロピリミン、プスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベティマー、カルボプラチン、カルムスチン；カルビシン塩酸塩、カルゼルシン、カペシタビン、セデフィンガル、セツキシマブ、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、メシル酸クリスナトール（crisnatolmesylate）、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダサチニブ、塩酸ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、デシタビン、デガレリクス、デニロイキン、デクソロマプラチン、塩酸デクスラゾキサン、デザグアミン、メシル酸デザグアニン（dezaguanine mesylate）、ジアジコン、ドセタキセル、ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン（droloxifenecitrate）、プロピオン酸ドロモスタノロン、ドゥアゾマイシン、エダトレキセート、塩酸エフロルニチン（eflornithine hydrochloride）、エルサミトルシン、エルترونボパグ、オラミン、エンロプラチン、エンプロメイト、エピプロピジン、塩酸エピルビシン、エポエチンアルファ、エルプロゾール、塩酸エルロチニブ、エソルビシン塩酸塩（esorubicin hydrochloride）、エストラムスチン、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、リン酸エトポシド、エトプリン、エベロリムス

30

40

50

、エキセメスタン、塩酸ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルオシタビン、フォスキダン、フォストリエシンナトリウム、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、塩酸ゲムシタビン、ゲムシタビン-シスプラチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、塩酸イダルビシン、イホスファミド、イイモフォスティン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、イミキモド；インターロイキン I 1（組み換え型のインターロイキン I 1、または、r 1 L 2を含む）、インターフェロンアルファ-2 a、インターフェロンアルファ-2 b、インターフェロンアルファ-n 1、インターフェロンアルファ-n 3、インターフェロン・ベクター-1 a、インターフェロンガンマー-1 b、イプロプラチン、塩酸イリノテカン、イクサベピロン、ランレオチド酢酸塩、ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、ロイコポリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、リボソームシタラビン、塩酸リアロゾール、ロメテレキサールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン、マソプロコール、メイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトキサレン、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリ、ミトマルシン、マイトマイシン C、ミトスベル、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、ニロチニブ、ノコダゾイ、ノフェツモマブ、ノガラマイシン、オフアツムマブ、オブレルベキン、オルマプラチン、オキサリプラチン、オクシスラン、パクリタキセル、パリフェルミン、パロノセトロン塩酸塩、パミドロネート、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、パニツムマブ、パゾパニブ塩酸塩、ペメトレキセドナトリウム、プレリキサホル、プララトレキサート、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫酸ペプロマイシン、ペルフォスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、ピロキサントロン塩酸塩、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニマスチン、塩酸プロカルバジン、プロマイシン、塩酸ピューロマイシン、ピラゾフリン、キナクリン、塩酸ラロキシフェン、ラスブリカーゼ、組み換え型の HPV 二価ワクチン、組み換え型の HPV 四価ワクチン、リボプリン、ログレチミド、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、サフィンガル、塩酸サフィンゴール、サルグラモスチム、セムスチン、シムトラゼーネ、シプロイセル-T、ソラフェニブ、スパルホサートナトリウム（sparfosate sodium）、スパルソマイシン、塩酸スピログエルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌール（sulofenur）リンゴ酸スニチニブ、タリソマイシン、クエン酸タモキシフェン、テコガラナトリウム、テガフル、塩酸テロキサントロン、テモゾロミド、テモポルフィン、テムシロリムス、テニボシド、テロキシロン、テストラクトン、サリドマイド、チアミプリン；チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、塩酸トポテカン（topotecan hydrochloride）、トレミフェン、トシツモマブ、および、I 131 ヨードトシツモマブ、トラスツズマブ、酢酸トレストロン（trestolone acetate）、トレチノイン、リン酸トリシビリン、トリメトレキサート、グルクロン酸トリメトレキサート（trimetrexate glucuronate）、トリプトレリン、塩酸ツブゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、バルルビシン、バブレオチド、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシネート、硫酸ビンレウロジン、酒石酸ビノレルビン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾキジン、ポリノスタット、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、アルギン酸、および、ゾルビシン塩酸塩から選択された少なくとも 1 つの追加の治療薬を哺乳動物に投与する工程をさらに含む。

【0769】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの追加の化学療法剤は、ほんの一例として、

10

20

30

40

50

アレムツズマブ、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ（ペグ化または非ペグ化）、ベバシズマブ、セツキシマブ、シスプラチンなどの白金ベースの化合物、クラドリビン、ダウノルビシン／ドキシソルビシン／イダルビシン、イリノテカン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、ゲムツズマブ、メトトレキサート、タキソール、テモゾロミド、チオグアニン、または、ホルモン（抗エストロゲン、抗アンドロゲン、または、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ）を含む薬物のクラス、 α インターフェロンなどのインターフェロン、ブスルファンまたはメルファランまたはメクロレタミンのようなナイトロジェンマスタード、トレチノインなどのレチノイド、イリノテカンまたはトポテカンのようなトポイソメラーゼ阻害剤、ゲフィニチニブ（gefinitinib）またはイマチニブのようなチロシンキナーゼ阻害剤、あるいは、アロプリノール、フィルグラスチム、グラニセトロン／オンダンセトロン／パロノセトロン、ドロナビノールを含む、上記のような治療によって引き起こされた兆候または症状を処置するための薬剤から選択される。

10

【0770】

1つの態様において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の抗癌剤と組み合わせて投与されるまたは調剤される。いくつかの実施形態では、1以上の抗ガン剤はアポトーシス促進剤である。抗ガン剤の例としては、限定されないが、以下のいずれかが挙げられる：ゴシポール、ゲネセンズ、ポリフェノールE、クロロフシン、全トランス型レチノイン酸（ATRA）、ブリオスタチン、腫瘍壊死因子関連のアポトーシス誘発リガンド（TRAIL）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、全トランス型レチノイン酸、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ、ゲルダナマイシン、17-N-アシルアミノ-17-デメトキゲルダナマイシン（17-AAG）、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY11-7082、PKC412、または、PD184352、パクリタキセル、および、パクリタキセルのアナログ。共通の構造特徴として基本的なタキサン骨格を有している化合物は、安定した微小管によりG2M期で細胞を阻止する能力を有していることも示されており、本明細書に記載の化合物と組み合わせて癌を処置するのに随意に役立つ。

20

【0771】

本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて用いられる抗癌剤のさらなる例としては、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ウォルトマンニン、または、LY294002、Syk阻害剤、mTOR阻害剤、および、抗体（例えば、リツキサン）が挙げられる。

30

【0772】

本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて用いられる抗癌剤のさらなる例としては、アロマターゼ阻害剤が挙げられる。アロマターゼ阻害剤は、ステロイド性アロマターゼ阻害剤と非ステロイド性アロマターゼ阻害剤を含む。ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、エキセメスタンを含む。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤は、限定されないが、アナストロゾールとレトロゾールを含む。

40

【0773】

本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩化合物と組み合わせて用いられるさらに他の抗癌剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然物またはホルモン、例えば、

50

ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（例えば、ブルスファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチンなど）、トリアゼン（デカルバジンなど）が挙げられる。代謝拮抗薬の例としては、限定されないが、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）、または、ピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）、プリンアナログ（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）が挙げられる。

【0774】

本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて用いられる天然物の例としては、限定されないが、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン）、エポドフィロトキシシン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、または、生体応答修飾物質（例えば、インターフェロンアルファ）が挙げられる。

【0775】

本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて用いられるアルキル化剤の例としては、限定されないが、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブルスファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）、または、トリアゼン（デカルバジンなど）が挙げられる。

【0776】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩は、第2の抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン）、抗アンドロゲン（例えば、ビカルタミド、フルタミド）、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ（例えば、ロイプロリド）と組み合わせて癌を処置するために用いられる。

【0777】

癌の処置または予防のために本明細書に記載された方法および組成物に随意に使用される他の薬剤としては、白金配位化合物（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換された尿素（例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制薬（例えば、ミトタン、アミノグルエチミド）が挙げられる。

【0778】

安定した微小管によりG2M期で細胞を阻止することにより作用する抗癌剤の例としては、限定なしで以下の市販の薬物および開発中の薬物を含んでいる：エルブロゾール、ドラスチン10、ミボブリン（Mivobulin）イセチオネート、ビンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド、ABT-751、アルトリルチン（Altorhyrtins）（アルトリルチンAおよびアルトリルチンCなど）、スポンジスタチン（Spongistatin）（スポンジスタイン1、スポンジスタイン2、スポンジスタイン3、スポンジスタイン4、スポンジスタイン5、スポンジスタイン6、スポンジスタイン7、スポンジスタイン8、および、スポンジスタイン9など）、セマドチン（Cemadotin）塩酸塩、エポチロン（エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロン B、21-ヒドロキシエポチロン D、26-フルオロエポチロンなど）、オーリスタチン（Auristatin）PE、ソブリドチン（Soblidotin）、硫酸ビンクリスチン、

10

20

30

40

50

クリプトファイシン 52、ピチレプアミド (V i t i l e v u a m i d e)、ツブリシン (T u b u l y s i n) A、カナデンソール (C a n a d e n s o l)、センタウレイジン (C e n t a u r e i d i n)、オンコシジン (O n c o c i d i n) A1 フィジアノリド (F i j j i a n o l i d e) B、ラウルルマリド (L a u l i m a l i d e)、ナルコシン、ナスカピン (N a s c a p i n e)、ヘミアステルリン (H e m i a s t e r l i n)、バナドセンアセチルアセトネート (V a n a d o c e n e a c e t y l a c e t o n a t e)、インダノシン エリュテロピン (I n d a n o c i n e E l e u t h e r o b i n s) (デスメチルエリュテロピン、デスアセチル エリュテロピン、イソエリュテロピン A、および、Z-エリュテロピンなど)、カリベオシド (C a r i b a e o s i d e)、カリベオリン (C a r i b a e o l i n)、ハリコンドン (H a l i c h o n d r i n) B、ジアゾナミド A、タッカロノリド (T a c c a l o n o l i d e) A、ジオゾスタチン (D i o z o s t a t i n)、(一)ーフェニルアヒスチン (P h e n y l a h i s t i n)、ミオセベリン (M y o s e v e r i n) B、リン酸レスベラスタチンナトリウム。

【0779】

1つの態様において、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) の化合物、または、表1の化合物) またはその薬学的に許容可能な塩は、血栓溶解剤 (例えば、アルテプラーゼアニストレプラーゼ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、または、組織プラスミノゲン活性化因子)、ヘパリン、チンザパリン、ワルファリン、
ダビガトラン (例えば、ダビガトランエテキシレート)、Xa因子阻害剤 (例えば、フォンダパリヌクス、ドラパリヌクス、リバロキサバン、DX-9065a、オタミキサバン、LY517717、または、YM150)、チクロピジン、クロピドグレル、CS-747 (プラスグレル、LY640315)、キシメラガトラン、または、BIBR 1048とともに同時投与される。

【0780】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) の化合物、または、表1の化合物) またはその薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) の化合物、または、表1の化合物) またはその薬学的に許容可能な塩、抗癌剤、および/または、放射線治療の使用により生じる吐き気または嘔吐を処置するために、抗嘔吐剤と組み合わせて用いられる。

【0781】

制吐剤は、限定されないが、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニスト (オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、および、ザチセトロン (z a t i s e t r o n) など)、GABAB受容体アゴニスト (バクロフェンなど)、コルチコステロイド (デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、または、それ以外のもの)、ドーパミンアンタゴニスト (限定されないが、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロメタジン、プロクロルペラジン、メトクロプラミドなど)、抗ヒスタミン剤 (限定されないが、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジンなどのH1ヒスタミン受容体アンタゴニスト)、カンナビノイド (限定されないが、インドアサ、マリノール、ドロナビノールなど)、および、それ以外のもの (限定されないが、トリメトベンズアミド; ショウガ、エメトロール (e m e t r o l)、プロポフォル) を含む。

【0782】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)

10

20

30

40

50

、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩は、貧血の処置に役立つ薬剤と組み合わせて使用される。そのような貧血処置剤は、例えば、連続的な赤血球生成(e y t h r o p o i e s i s)受容体活性化因子(エポエチン(e p o e t i n)-αなど)である。

【0783】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩は、好中球減少症の処置に役立つ薬剤と組み合わせて使用される。好中球減少症の処置に役立つ薬剤の例としては、限定されないが、ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-C S F)のような好中球の産生と機能を規制する造血成長因子を含んでいる。G-C S Fの例はフィルグラスチムを含んでいる。

10

【0784】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩は、コルチコステロイドとともに投与される。コルチコステロイドは、限定されないが、ベタメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデゾニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デクサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、アセボン酸ヒドロコルチゾン(h y d r o c o r t i s o n e a c e p o n a t e)、ヒドロコルチゾンブテプラート(h y d r o c o r t i s o n e b u t e p r a t e)、酪酸ヒドロコルチゾン(h y d r o c o r t i s o n e b u t y r a t e)、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、アセボン酸メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルバート、プレドニゾン/プレドニゾロン、リメキシロン、チキシコルトール、トリアムシノロン、および、ウロベタゾールを含む。

20

30

【0785】

1つの実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩は、非ステロイド性抗炎症薬(N S A I D)と組み合わせて哺乳動物に投与される。N S A I Dは、限定されないが、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルロビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン、ケトロラック、ケトロラックトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、C O X-2特異的インヒビター(限定されないが、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、C S-502、J T E-522、L-745、337、および、N S 398など)を含む。

40

【0786】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(

50

X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩は、鎮痛薬とともに同時投与される。

【0787】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩は、放射線治療(放射線治療)と組み合わせて用いられる。放射線治療は電離放射線による癌および他の疾患の処置である。放射線治療は、皮膚、舌、喉頭、脳、胸、前立腺、結腸、子宮、および/または、子宮頸部の癌といった局所的な固形腫瘍を処置するために随意に使用される。放射線治療は、白血病やリンパ腫(それぞれ造血細胞およびリンパ系の癌)を処置するために随意に使用される。

10

【0788】

癌細胞に放射線を送達するための技術は、腫瘍または体腔に放射性の移植片を直接置くことである。これは内部放射線治療(近接照射療法、組織内放射線治療、および、腔内照射は、内部放射線治療の一種である。)と呼ばれる。内部放射線治療を用いると、放射線量は小さな領域に集中し、患者は数日間、病院にとどまる。内部放射線治療は、舌、子宮、前立腺、結腸、および、子宮頸部の癌に頻繁に使用される。

【0789】

用語「放射線治療」または「電離放射線」は、限定されないが、 α 、 β 、および γ の放射線と紫外線を含む放射線のすべての形態を含んでいる。

20

【0790】

<キット／製品>

本明細書に記載の治療的な使用方法で使用するために、キットおよび製品も本明細書に記載される。このようなキットは、バイアル、チューブなどの1以上の容器を収容するために仕切られた運搬装置、包装、あるいは、容器を含み、容器の各々は、本明細書に記載の方法で使用される個別の要素の1つを含む。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、注射器、および、試験管を含む。1つの実施形態において、容器は、ガラスまたはプラスチックのような様々な材料から形成される。

【0791】

製品は包装材料を含む。医薬品を包装する際に用いられる包装材料は、例えば、米国特許第5,323,907号、第5,052,558号、および、第5,033,252号を含む。医薬包装材料の例としては、限定されないが、ブリスターパック、瓶、チューブ、バッグ、容器、瓶、および、選択された製剤や意図された投与および処置の様式に適切な任意の包装材料が挙げられる。本明細書で提供される化合物および組成物の様々な製剤は、アンドロゲン受容体の拮抗作用によって効果を得る任意の疾患、障害、または疾病の様々な処置として企図される。

30

【0792】

例えば、容器は、本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)の化合物、または、表1の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩を、本明細書に開示されるように、随意に組成物中に、または、別の薬剤と組み合わせて含んでいる。このようなキットは、本明細書に記載の方法での使用に関して、特定する記載、ラベル、または取扱説明書を随意に含む。

40

【0793】

キットは一般に、内容物を列挙したラベル、および/または、使用説明書、および、使用説明書付きの添付文書を含んでいる。一般には一連の説明書も含まれる。

【0794】

1つの実施形態では、ラベルは容器上にあるか、容器に付いている。1つの実施形態において、ラベルを形づくる文字、数字、または他の表示が、容器自体に貼り付けられるか、成形されるか、または刻まれている場合には、ラベルは容器上にあり、ラベルは、添付

50

文書として、容器を同様に保持する入れ物または運搬装置（例えば、パッケージインサート）内部にある場合、容器に付いている。1つの実施形態において、ラベルは、内容物が特定の治療用途に用いられるべきものであるということを示すために用いられる。ラベルはさらに、本明細書に記載されるような方法で内容物を使用することについての指示を示す。

【0795】

特定の実施形態において、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含む1以上の単位剤形を含む、パックまたはディスペンサー装置で与えられる。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属またはプラスチックホイルを含む。1つの実施形態において、パックまたはディスペンサー装置は、投与に関する説明書が添付してある。1つの実施形態において、パックまたはディスペンサーには、医薬品の製造、使用、または、販売を規制する政府機関によって規定された形態の容器に付属の通知書が添付してあり、この通知書は、ヒトまたは動物の投与に関する薬物の形態に関する政府機関の承認を反映するものである。このような通知書は、例えば、処方薬または承認された生成物の挿入に関して、米国食品医薬品局により承認されたラベルである。1つの実施形態において、適合する医薬担体で処方された本明細書で提供される化合物を含む組成物は、指示された疾病の処置のために、調製され、適切な容器に入れられ、および、ラベル付けされる。

10

【実施例】

【0796】

これらの実施例は説明目的でのみ提供され、以下に提供される請求項の範囲を限定するものではない。

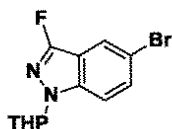
20

【0797】

中間物1 5-ブロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0798】

【化252】

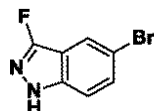


30

工程1：5-ブロモ-3-フルオロ-1H-インダゾール

【0799】

【化253】



【0800】

セレクトフルオル（72 g、203 mmol）を、N₂ 下で5-ブロモ-1H-インダゾール（20.0 g、102 mmol）とN,N-ジメチルアセトアミド（500 mL）の溶液に加えた。混合物を18時間60 °Cで加熱し、室温に冷まし、酢酸エチル（1.5 L）で希釈し、水（150 mL×3）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（1：10；酢酸エチル：石油エーテル）によって精製し、10.8 gの不純な生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（1：20；酢酸エチル：石油エーテル）による再精製により、淡黄色固体として9 gの5-ブロモ-3-フルオロ-1H-インダゾールを得た。¹H NMR（400 MHz；DMSO-d₆）：δ 12.77（s、1H）、7.96（s、1H）、7.54（d、1H）、7.48（d、1H）。

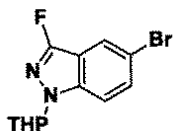
40

工程2：5-ブロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

50

【0801】

【化254】



【0802】

5-ブロモ-3-フルオロ-1H-インダゾール (9.5 g、44.2 mmol) pトルエンスルホン酸 (840 mg、4.4 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (4.83 g、57.5 mmol)、および、ジクロロメタン (150 mL) の混合物を、18時間室温で攪拌し、ジクロロメタン (200 mL) で希釈し、その後、水 (150 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮し、および、シリカゲルクロマトグラフィー (1:100→1:50; 酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、黄色固体として11 gの5-ブロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールを得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.96 (s、1H)、7.70 (d、1H)、7.60 (d、1H)、5.76 (dd、1H)、3.84–3.80 (m、1H)、3.71–3.64 (m、1H)、2.20–2.15 (m、1H)、1.97–1.87 (m、2H)、1.69–1.64 (m、1H)、1.53–1.47 (m、2H)。

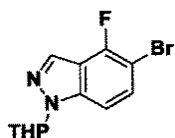
10

20

中間物2 5-ブロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0803】

【化255】



工程1：4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルアニリン

30

【化256】



【0804】

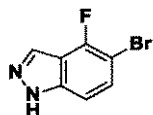
CH_3CN (500 mL) 中の3-フルオロ-2-メチルアニリン (20 g、0.16 mol) の溶液に、NBS (31.3 g、0.176 mol) を10°Cで少しずつ加えた。結果として生じた混合物を30分間室温で攪拌した。完了後、飽和した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 mL) を、10°Cで反応混合物にゆっくりと加えた。有機層を分離させ、水層をEtOAcで抽出した。結合した有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を石油エーテルで洗浄し、表題化合物 (20 g) を得た。これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (t、1H)、6.40 (dd、1H)、5.35 (br、2H)、1.98 (d、3H)。

40

工程2：5-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール

【0805】

【化 2 5 7】



【0 8 0 6】

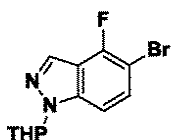
CH₃CO₂H (600 mL) 中の4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルアニリン (20 g、98.0 mmol) の溶液に、NaNO₂ (8.1 g、118 mmol) を10 °Cで加えた。結果として生じた混合物を4時間室温で攪拌した。完了後、pHが〜7-8になるまで、水性のNaOH (50%) を反応混合物に加えた。その混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (石油エーテル中の0-40% EtOAc) 上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (16 g) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 13.58 (br, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.53 (t, 1H)、7.38 (d, 1H)。

10

工程3：5-ブロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0 8 0 7】

【化 2 5 8】



20

【0 8 0 8】

乾燥したジクロロメタン (1000 mL) 中の5-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール (50 g、0.23 mol) と3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (23 g、0.28 mol) の混合物に、p-TsOH (2.2 g、11.5 mmol) を室温で加えた。結果として生じた混合物をその温度で一晩中攪拌した。完了後、飽和した水性のNaHCO₃ (100 mL) を、反応混合物にゆっくりと加えた。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (石油エーテル中の0-2% EtOAc) 上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、その後、石油エーテルから再結晶させて、表題化合物 (55 g) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.28 (s, 1H)、7.58-7.66 (m, 2H)、5.89 (dd, 1H)、3.90-3.85 (m, 1H)、3.79-3.70 (m, 1H)、2.42-2.29 (m, 1H)、2.06-1.94 (m, 2H)、1.77-1.68 (m, 1H)、1.60-1.53 (m, 2H); LCMS: 299 (M+H)⁺。

30

中間物3 5-ブロモ-3,4-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0 8 0 9】

【化 2 5 9】



40

【0 8 1 0】

DMF (30 mL) 中のセレクトフルオール (10.5 g、29.7 mmol) の懸濁液を、N₂下で、60 °CでDMF (10 mL) 中の5-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール (5.15 g、24.0 mmol、中間物2、工程2) の溶液に液滴で加えた

50

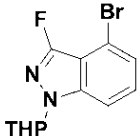
。結果として生じた混合物を18時間60°Cで加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(3x90mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、シリカゲル(1:10 EA/PE)上でカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体(1.13g)として5-ブロモ-3,4-ジフルオロ-1H-インダゾールを得た。 ^1H NMR(400MHz、 CDCl_3): δ 9.72 (s、1H)、7.52 (dd、1H)、7.16 (dd、1H)。基本手順Aに従って、5-ブロモ-3,4-ジフルオロ-1H-インダゾールは、5-ブロモ-3,4-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールを与えた: ^1H NMR(400MHz、 CDCl_3): δ 7.49 (dd、1H)、7.22 (dd、1H)、5.56 (dd、1H)、3.99-3.55 (m、1H)、3.73-3.67 (m、1H)、2.45-2.36 (m、1H)、2.16-2.22 (m、2H)、1.76-1.63 (m、3H)。

【0811】

表2の中間物は中間物3について概説された手順に従って4-ブロモインダゾール(bromoindazole)から調製された。

【0812】

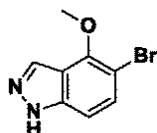
【表2】

中間物 4	4-ブロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	

【0813】

中間物5 5-ブロモ-4-メトキシ-1H-インダゾール

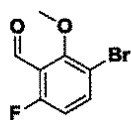
【化260】



工程1: 3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド

【0814】

【化261】



【0815】

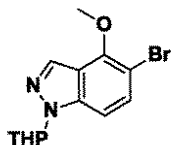
ジイソプロピルアミン(9.6mL、69mmol)を、窒素雰囲気下でTHF(100mL)に溶解させた。その溶液を-78°Cに冷まし、 $n\text{-BuLi}$ (21.6mL、ヘキサン中の2.5M)は10分間かけて加えた。結果として生じた溶液をさらに20分間-78°C攪拌した。その後、THF(20mL)中の1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン(10g、49mmol)の溶液を15分間かけて液滴で加えた。その混合物を1時間-78°Cで攪拌した。DMF(4.2mL、54mmol)を5分間かけて液滴で加え、反応混合物をもう45分間-78°Cで攪拌した。飽和した水性の NH_4Cl (50mL)を加え、混合物を室温に暖め、その後、 Et_2O (200mL)と2N HCl (100mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を Et_2O (2x50mL)で抽出した。結合した有機物を塩水(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、シリカゲル(1:50 EA/PE)上でカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体(9.7g)として表題化合物を得た。 ^1H NMR

(400 MHz、CDCl₃) : δ 10.35 (s、1H)、7.77–7.74 (m、1H)、6.92–6.87 (m、1H)、3.97 (s、3H)。

工程2：5-ブロモ-4-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0816】

【化262】



10

【0817】

3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド (9.7 g、42 mmol)、メトキシアミン塩酸塩 (3.65 g、43.7 mmol)、K₂CO₃ (6.61 g、47.9 mmol)、および、DME (50 mL) の混合物を、N₂雰囲気下で4時間室温で攪拌した。反応混合物をろ過し、濾液を濃縮した。残留物をDME (20 mL) に溶かし、ヒドラジン水和物 (20 mL) を加えた。その混合物を16時間100 °Cに加熱した。冷却後、EtOAc (100 mL) を加え、反応混合物を2層に分離させた。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲル (1:5 EA/PE) 上でカラムクロマトグラフィーによって精製して、茶色の固体 (2.5 g) として5-ブロモ-4-メトキシ-1H-インダゾールを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 13.29 (s、1H)、8.38 (s、1H)、7.43 (d、1H)、7.12 (d、1H)、4.21 (s、3H)。基本手順Aに従って、5-ブロモ-4-メトキシ-1H-インダゾールは、5-ブロモ-4-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールを与えた：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.43 (s、1H)、7.52 (d、1H)、7.32 (d、1H)、5.84–5.81 (m、1H)、4.21 (s、3H)、3.88–3.85 (m、1H)、3.77–3.71 (m、1H)、2.42–2.33 (m、1H)、2.06–1.93 (m、2H)、1.77–1.72 (m、1H)、1.60–1.54 (m、2H)。

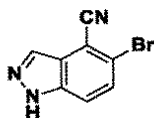
20

30

中間物6 5-ブロモ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル

【0818】

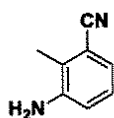
【化263】



工程1：3-アミノ-2-メチルベンゾニトリル

【0819】

【化264】



40

【0820】

NMP (100 mL) 中の3-クロロ-2-メチルアニリン (45 g、0.32 mol) の溶液に、CuCN (56 g、0.64 mol) を加えた。その混合物を8時間N₂下で225 °Cで攪拌した。50 °Cまで冷ました後、反応混合物を濃縮した水酸化アンモニウム (500 mL) に注ぎ、1時間室温で攪拌し、EtOAc (3 x 100 mL) で抽

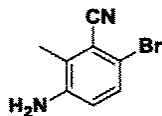
50

出した。結合した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (5 : 1 PE/EA) によって精製して、表題化合物 (29 g) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ 7.13–7.04 (m、2H)、6.87 (dd、1H)、3.82 (br s、2H)、2.36 (s、3H)。

工程2：3-アミノ-6-ブロモ-2-メチルベンゾニトリル

【0821】

【化265】



10

【0822】

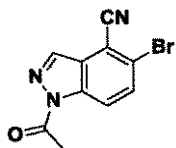
500 mL の三つ首の丸底フラスコを、3-アミノ-2-メチルベンゾニトリル (39 g、0.30 mol)、MeOH (800 mL)、および、AcOH (400 mL) で満たした。Br₂ (47.3 g、0.30 mol) を 0 °C で液滴で加え、混合物を 15 分間 0 °C で攪拌した。反応混合物を水性の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (1.5 L、0.30 mol 中の 74 g) で希釈し、30 分間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残留物を EtOAc (1 L) で希釈し、飽和した水性の Na_2CO_3 (200 mL) で洗浄し、塩水 (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、シリカゲル (1 : 10 EA/PE) 上でカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体 (43 g) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7.28 (d、1H)、6.73 (d、1H)、3.82 (br s、2H)、2.38 (s、3H)。

20

工程3：1-アセチル-5-ブロモ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル

【0823】

【化266】



30

【0824】

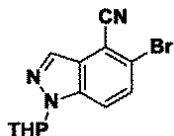
温度計と機械的な攪拌機を装備した 500 mL の三つ首の丸底フラスコを、3-アミノ-6-ブロモ-2-メチルベンゾニトリル (10.8 g、51.2 mmol) と無水のトルエン (150 mL) で満たした。80–85 °C で内部温度を維持しつつ (オイルバスを用いて反応を開始させて、その後、取り除いた)、無水酢酸 (17.1 g、0.167 mol) を N_2 雰囲気下で液滴で加えた。追加 (TLC によって消費された量) の約 10 分後に、亜硝酸イソアミル (8.52 g、72.8 mmol) を N_2 雰囲気下で 80–90 °C で液滴で加えた。結果として生じた混合物を 45 分間逆流で加熱した (注意：ガス発生)。反応混合物を室温に冷まし、乾燥するまで濃縮した。残留物を冷たい MeOH (–5 °C (2 x 100 mL)) で洗浄し、真空中で乾燥させて、黄色の固体 (8.8 g) として表題化合物を得た。

40

工程4：5-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル

【0825】

【化 2 6 7】



【0 8 2 6】

水性の K_2CO_3 （水20mL中の3.39g）を、1-アセチル-5-ブロモ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル（8.8g、33mmol）とMeOH（100mL）の勢いよく攪拌した混合物（-30℃）に液滴で加えた（1滴/3s）。その懸濁液は徐々に透明になっていった。30分後、水（250mL）を-5℃でゆっくりと加えた。沈殿物を濾過によって集め、水（2x200mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色の固体（5.2g）として5-ブロモ-1H-インダゾール-4-カルボニトリルを得た。 ^1H NMR（400MHz、 $CDCl_3$ ）： δ 10.36（br s、1H）、8.24（s、1H）、7.64（s、2H）；LCMS：222（M+H）⁺。基本手順Aに従って、5-ブロモ-1H-インダゾール-4-カルボニトリルは、5-ブロモ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-4-カルボニトリルを与えた： ^1H NMR（400MHz、 $CDCl_3$ ）： δ 8.15（s、1H）、7.76（d、1H）、7.60（d、1H）、5.76（dd、1H）、3.98-3.94（m、1H）、3.77-3.71（m、1H）、2.52-2.44（m、1H）、2.17-2.09（m、2H）、1.80-1.69（m、3H）。

中間物7 5-ブロモ-3-フルオロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-4-カルボニトリル

【0 8 2 7】

【化 2 6 8】



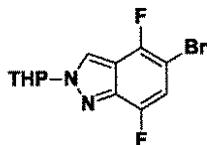
温度計を装備した500mLの三つ首の丸底フラスコを、5-ブロモ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル（3.33g、15mmol、中間物6、工程4a）、 CH_3CN （160mL）、およびAcOH（40mL）で満たした。セレクトフルオール（10.62g、30mmol）を加え、結果として生じた混合物を80℃で加熱した。1日後、より多くのセレクトフルオール（5.31g）を加えた。さらに1日後、より多くのセレクトフルオール（5.31g）を加えた。さらに1日後（合計で3日）、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を水溶液（150mL）に注ぎ、EtOAc（150mLおよび2x50mL）で抽出した。結合した有機層を、飽和した水性の $NaHCO_3$ （250mL）で洗浄し、塩水（3x200mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空中で濃縮し、シリカゲル（1/10-1/3 EA/PE）でカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体（1.51g）として5-ブロモ-3-フルオロ-1H-インダゾール-4-カルボニトリルを得た。 ^1H NMR（400MHz、 $CDCl_3$ ）： δ 9.72（br s、1H）、7.61（d、1H）、7.46（d、1H）；LCMS：240（M+H）⁺。基本手順Aに従って、5-ブロモ-3-フルオロ-1H-インダゾール-4-カルボニトリルは、5-ブロモ-3-フルオロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-4-カルボニトリルを与えた： ^1H NMR（400MHz、 $CDCl_3$ ）： δ 7.68-7.63（m、2H）、5.66-5.63（m、1H）、3.96-3.92（m、1H）、3.77-3.73（m、1H）、2.44-2.37（m、1H）、2.14-2.06（m、2H）、1.77-1.68（m、3H）。

中間物8 5-ブロモ-4,7-ジフルオロ-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-4-カルボニトリル

イル) - 2H-インダゾール

【0828】

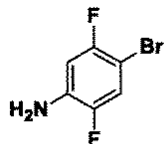
【化269】



工程1：4-ブロモ-2,5-ジフルオロアニリン

【0829】

【化270】



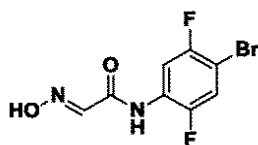
【0830】

N-ブロモスクシンイミド (178 g、1.0 mol) を、0 °C でアセトニトリル (1 L) 中の 2,5-ジフルオロアニリン (129 g、1.0 mol) の溶液に 20 分間かけて加えた。結果として生じた混合物を 3 時間室温で攪拌し、真空中で濃縮し、水 (2 L) に注ぎ入れた。その混合物を酢酸エチル (2 x 500 mL) で抽出し、洗浄し (200 mL の塩水)、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を PE (1 L) から再結晶させて、灰色の固体 (200 g) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.54-7.50 (m、1H)、6.79-6.74 (m、1H)、5.44 (s、2H)。

工程2：N-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシイミノ)アセトアミド

【0831】

【化271】



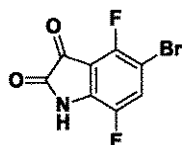
【0832】

4-ブロモ-2,5-ジフルオロアニリン (200 g、0.96 mol)、抱水クロール (191 g、1.16 mol)、および、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (135 g、1.92 mol) を水性の硫酸 (2%、1225 mL) に加えた。結果として生じた混合物を 2 時間 95 °C で加熱し、室温に冷まし、氷水 (5 L) へ注いだ。結果として生じた沈殿物を集め、乾燥させて、表題化合物 (178 g、収量 66%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.51 (s、1H)、9.54 (s、1H)、8.01-7.94 (m、2H)、7.68 (s、1H)。

工程3：5-ブロモ-4,7-ジフルオロインドリン-2,3-ジオン

【0833】

【化272】



10

20

30

40

50

【0834】

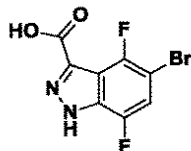
N-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシイミノ)アセトアミド(178g、0.64mol)を、2Lの丸底フラスコ中の濃縮したH₂SO₄(500mL)に加えた。その混合物を2時間90℃で加熱し、室温に冷まし、氷水(5L)に注いだ。沈殿物を濾過によって集めて、~200gの未精製の生成物を得た。精製材料の一部(~100g)をカラムクロマトグラフィー(PE/EA=2:1)によって精製して、表題化合物(18g)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 11.50(s、1H)、8.09(dd、1H)。

工程4: 5-ブロモ-4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸

【0835】

10

【化273】



【0836】

0℃の水(25mL)中のNaNO₂(4.8g、68.7mmol)の溶液を、0℃の水(30mL)中の5-ブロモ-4,7-ジフルオロインドリン-2,3-ジオン(18g、68.7mmol)とNaOH(3g、68.7mmol)の溶液に加えた。

20

【0837】

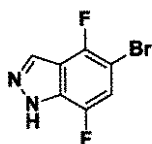
混合物を20分間0℃で維持し、0℃の水(20mL)中のHBF₄(14mL、0.14mol)の溶液にゆっくりと加え、その後、30分間0℃で撹拌した。反応混合物を、SnCl₂·2H₂O(39g、0.17mol)と濃縮したHCl(65mL)の混合物にゆっくりと加え、その後、室温で一晩中撹拌した。沈殿物をろ過によって集め、乾燥させて、表題化合物(13g、純度70-80%)を得た。これをそれ以上精製することなく、以下の工程で直接使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 14.55(b r s、1H)、12.35(b r s、1H)、8.01-7.87(m、1H)。

工程5: 5-ブロモ-4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール

30

【0838】

【化274】



【0839】

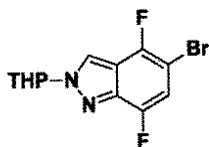
ジフェニルエーテル(200mL)中の5-ブロモ-4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(13g、47mmol)の混合物を、4時間205℃で加熱し、室温に冷まし、その後、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10:1)によって精製して、黄色の固体(2g)として表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 13.94(b r s、1H)、8.42(d、1H)、7.89(dd、1H)。

40

工程6: 5-ブロモ-4,7-ジフルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-インダゾール

【0840】

【化 2 7 5】



【0 8 4 1】

5-ブロモ-4, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール (1.9 g、8.2 mmol)、pトルエンスルホン酸 (154 mg、0.81 mmol)、および、DCM (20 mL) の混合物に、DHP (2.7 g、33 mmol) を室温でN₂雰囲気下で加えた。結果として生じた混合物を18時間室温で攪拌し、DCM (300 mL) で希釈した。有機層を洗浄し (200 mL、H₂O)、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (PE:EA=20:1-5:1) 上でカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブロモ-4, 7-ジフルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-インダゾール (1.4 g) を得た。¹H NMR (400 MHz、DM SO-d₆): δ 8.44 (s、1H)、7.97 (dd、1H)、6.34 (dd、1H)、3.92-3.89 (m、1H)、3.77-3.71 (m、1H)、2.47-2.40 (m、1H)、2.10-2.03 (m、2H)、1.75-1.67 (m、1H)、1.59-1.53 (m、2H)。

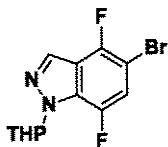
10

中間物9 5-ブロモ-4, 7-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

20

【0 8 4 2】

【化 2 7 6】



【0 8 4 3】

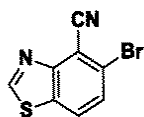
表題化合物を、中間物8の精製の間 (工程6) に分離させた。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 8.14 (s、1H)、7.49 (dd、1H)、6.42 (dd、1H)、4.05-4.01 (m、1H)、3.84-3.77 (m、1H)、2.66-2.62 (m、1H)、2.20-2.12 (m、2H)、1.79-1.70 (m、2H)、1.67-1.58 (m、1H)。

30

中間物10 5-ブロモベンゾ [d] チアゾール-4-カルボニトリル

【0 8 4 4】

【化 2 7 7】

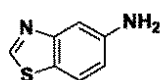


40

工程1: ベンゾ [d] チアゾール-5-アミン

【0 8 4 5】

【化 2 7 8】



【0 8 4 6】

EtOAc (150 mL) 中の5-ニトロベンゾ [d] チアゾール (3.0 g、16.7 mmol) とSnCl₂·2H₂O (19 g、84.2 mmol) の混合物を逆流で

50

晩中攪拌した。pHが8になるまで反応混合物をEt₃Nで塩基化し、沈殿物をろ過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル(EtOAc/DCM=2:1)上でカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体(2.1g)として表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 8.92(s、1H)、7.69(d、1H)、7.41(d、1H)、6.86(dd、1H)、3.82(br s、2H); LCMS: 151(M+H)⁺。

工程2: 4-ブロモベンゾ[d]チアゾール-5-アミン

【0847】

【化279】



10

【0848】

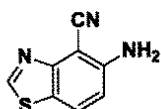
CHCl₃(10mL)中のBr₂(2.3g、14.4mmol)の溶液を、10°CでCHCl₃(100mL)中のベンゾ[d]チアゾール-5-アミン(2.1g、14.0mmol)の溶液に液滴で加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。反応混合物を飽和した水性のNa₂CO₃(100mL)で塩基化され、DCM(3x30mL)で抽出した。結合した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル(EtOAc/石油エーテル=1:8-1:4)上でカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体(2.3g)として表題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ 9.01(s、1H)、7.66(d、1H)、6.95(d、1H)、4.33(s、2H)。

20

工程3: 5-アミノベンゾ[d]チアゾール-4-カルボニトリル

【0849】

【化280】



30

【0850】

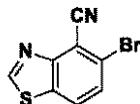
マイクロ波反応チューブを、4-ブロモベンゾ[d]チアゾール-5-アミン(500mg、2.2mmol)、CuCN(260mg、2.9mmol)、および、NMP(10mL)で満たした。窒素を10分間反応溶液へ泡立たせて入れ、混合物をマイクロ波リアクター内で1.5時間170°Cで加熱した。反応混合物を濃縮した水酸化アンモニウム(50mL)で希釈し、1時間室温で攪拌し、シーライトを通してろ過した。濾液をEtOAc(4x20mL)で抽出した。結合した有機層を塩水(20mL)で洗浄し、無水のNa₂SO₄で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残留物を石油エーテル中の35%EtOAcを含むシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによってさらに精製し、黄色の固体(190mg)として表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 9.07(s、1H)、7.84(d、1H)、6.88(d、1H)、4.69(s、2H)。

40

工程4: 5-ブロモベンゾ[d]チアゾール-4-カルボニトリル

【0851】

【化281】



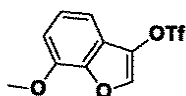
【0852】

50

水 (1.0 mL) 中の NaNO_2 (350 mg、5.38 mmol) の溶液を、氷浴内の水性の HBr (40%、10 mL) 中の 5-アミノベンゾ[d]チアゾール-4-カルボニトリル (1.0 g、5.70 mmol) の溶液に液滴で加えた。1時間 0 °C で攪拌した後に、混合物を 10 °C で水性の HBr (40%、10 mL) 中の CuBr (980 mg、6.85 mmol) の溶液に液滴で加えた。結果として生じた混合物を 1時間室温で攪拌した。精密検査 (Work-up) : 反応混合物を濃縮したアンモニア (50 mL) によって塩基化し、 EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。結合した有機層を無水の Na_2SO_4 で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残留物を、石油エーテル中の 20% EtOAc を含むシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製し、黄色の固体 (800 mg) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 9.21 (s、1H)、8.05 (d、1H)、7.74 (d、1H)。

10

中間物 11 7-メトキシベンゾフラン-3-イル トリフルオロメタンスルフォナート
【0853】
【化282】



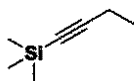
【0854】

20

トリフルオロメタンスルホン無水物 (4.6 g、16.3 mmol) を、-20 °C で、7-メトキシベンゾフラン-3 (2H)-オン (1.8 g、10.9 mmol)、トリエチルアミン (2.2 g、21.8 mmol)、および、ジクロロメタン (40 mL) の溶液に液滴で加えた。結果として生じた混合物を 2時間 -20 °C で攪拌した。反応混合物を、飽和した水性の NaHCO_3 (22 mL) で中和した。有機層を分離させ、水 (40 mL) と塩水 (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、石油エーテルを用いてシリカゲルカラム上で精製して、黄色の油 (2.3 g、収量 71%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz) : δ 8.67 (s、1H)、7.36 (t、1H)、7.21 (d、1H)、7.20 (d、1H)、3.96 (s、3H)。

30

中間物 12 ブト-1-イン (yn) -1-イルトリメチルシラン
【0855】
【化283】



【0856】

3 L の三つ首丸底フラスコを、(トリメチルシリル) アセチレン (116 g、1.19 mol) と乾燥した THF (400 mL) で満たした。その溶液を -78 °C に冷ました。この溶液に、ヘキサン (2.5 M、500 mL、1.25 mol) 中のブチルリチウムを 2時間かけて液滴で加えた。結果として生じた混合物を 10分間 0 °C に暖め、その後、-78 °C に再度冷ました。HMPA (234 g、1.31 mol) を加え、混合物を 30分間 -78 °C で攪拌した。この溶液に、ヨードエタン (200 g、1.28 mol) を加えた。反応混合物を室温まで暖め、一晩中攪拌した。完了後、反応混合物を水 (4 x 600 mL) で、その後、塩水 (2 x 500 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させてろ過した。ヘキサンと THF を 75-110 °C で蒸留した。But-1-イン-1-イルトリメチルシランを、125-135 °C の間で蒸留させて、91 g の無色の液体 (61%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20 (q、2H)、1.05 (t、3H)、0.11 (s、9H) ; ^{13}C NMR (100 MHz、 CDCl_3) : δ 108.8、83.3、13.7、13.4、0.0

40

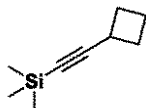
50

。

中間物 13 (シクロブチルエチニル) トリメチルシラン

【0857】

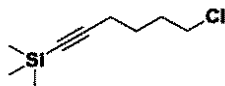
【化284】



工程 1: (6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル) トリメチルシラン

【0858】

【化285】



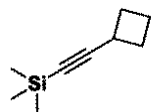
【0859】

−78 °C の無水の Et₂O (500 mL) 中の 6-クロロヘキサ-1-イン (10 mL、94.6 g、0.82 mol) の溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、360 mL、0.90 mol) を 40 分間かけて加えた。結果として生じた混合物を −78 °C で 30 分間攪拌した。その後、クロロトリメチルシラン (125 mL、1.0 mol) を加えた。その混合物を室温に暖め、16 時間攪拌した。反応混合物を、室温で飽和した水性の NH₄Cl (300 mL) で注意深くクエンチし、Et₂O (2 x 200 mL) で抽出した。結合した有機層を塩水 (200 mL) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (144 g、収量 93%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) : δ 3.65 (t、2H)、2.25 (t、2H)、1.82–1.75 (m、2H)、1.58–1.51 (m、2H)、0.12 (s、9H)。

工程 2: (シクロブチルエチニル) トリメチルシラン

【0860】

【化286】



【0861】

0 °C の無水の THF (1.0 L) 中のジイソプロピルアミン (153 g、1.52 mol) 溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、608 mL、1.52 mol) を液滴で加えた。その混合物を 0 °C で 20 分間攪拌し、その後、−78 °C に冷ました。この混合物に、無水の THF (200 mL) 中の (6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル) トリメチルシラン (144 g、0.76 mol) の溶液を液滴で加えた。結果として生じた混合物を室温に暖め、16 時間攪拌した。反応混合物を、飽和した水性の NH₄Cl (500 mL) で室温に注意深くクエンチし、その後、ペンタン (2 x 200 mL) で抽出した。結合した有機層を塩水 (500 mL) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレータ上で蒸発させた。残留物を 160–162 °C / 760 トルで蒸留して、無色の液体 (81 g、収量 70%) として表題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : δ 3.05–3.01 (m、1H)、2.26–2.20 (m、2H)、2.17–2.10 (m、2H)、1.93–1.84 (m、2H)、0.11 (s、9H)。

中間物 14 5- (シクロブチルエチニル) -3-フルオロ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール

【0862】

10

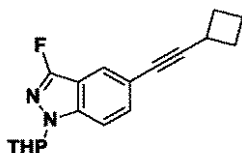
20

30

40

50

【化 2 8 7】



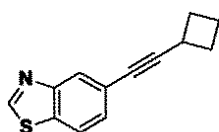
【0 8 6 3】

窒素を、5-ブロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)1H-インダゾール(11g、36.8mmol、中間物1)とDMA(40mL)の溶液を介して5分間泡立たせた。引き続きN₂を泡立たせながら、CuI(699mg、3.68mmol)、Pd(OAc)₂(826mg、3.68mmol)、dppf(2.04g、3.68mmol)、Cs₂CO₃(16.8g、51.5mmol)、および、(シクロブチルエチニル)トリメチルシラン(7.3g、47.8mmol、中間物13)を順に加えた。反応混合物を10時間N₂下で80°Cで加熱し、酢酸エチル(400mL)と水溶液(200mL)で希釈し、その後、ろ過した。水層は酢酸エチル(50mL×2)で抽出し、有機抽出物を濾液の有機層と結合させた。結合した有機物を塩水(100mL×3)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(1:70; 酢酸エチル:石油エーテル)によって精製して、黄色の固体として、7.4gの5-(シクロブチルエチニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)1H-インダゾールを得た。¹H NMR(400MHz; DMSO-d₆): δ 7.77(s, 1H)、7.73(d, 1H)、7.49(dd, 1H)、5.80-5.78(m, 1H)、3.88-3.86(m, 1H)、3.75-3.68(m, 1H)、3.31-3.25(m, 1H)、2.35-2.27(m, 2H)、2.24-2.10(m, 3H)、2.01-1.85(m, 4H)、1.74-1.65(m, 1H)、1.57-1.51(m, 2H); LCMS: 299(M+H)⁺。

中間物15 5-(シクロブチルエチニル)ベンゾ[d]チアゾール

【0 8 6 4】

【化 2 8 8】



【0 8 6 5】

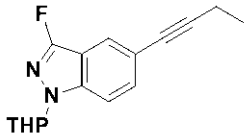
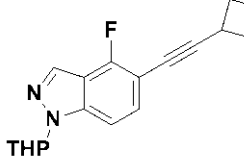
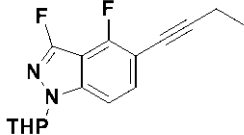
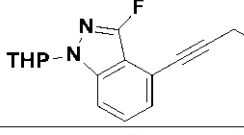
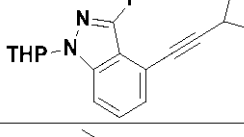
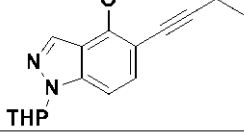
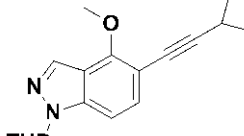
5-ブロモベンゾチアゾール(5g、23.4mmol)、(シクロブチルエチニル)トリメチルシラン(5.3g、35.1mmol、中間物13)、Pd(OAc)₂(261mg、1.2mmol)、dppf(647mg、1.2mmol)、CuI(222mg、1.2mmol)、炭酸セシウム(11.4g、35.1mmol)、および、DMA(60mL)の混合物を、90分間N₂下で90°Cで加熱し、その後、室温まで冷ました。反応混合物をEtOAcとH₂Oで希釈し、シーライトを介してろ過した。濾液の有機層を分離させ、水層をEtOAc(3x)で抽出した。結合した有機層を塩水(2x)で洗浄し、無水のNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して、黄色の固体として、4gの5-(シクロブチルエチニル)ベンゾ[d]チアゾールを得た。¹H NMR(400MHz; DMSO-d₆): δ 9.42(s, 1H)、8.14(d, 1H)、8.06(s, 1H)、7.46(dd, 1H)、3.31(m, 1H)、2.36-2.28(m, 2H)、2.21-2.11(m, 2H)、1.99-1.86(m, 2H); LCMS: 214(M+H)⁺。

【0 8 6 6】

中間物14と15について概説された、または、基本手順Bにおける手順に従って、本明細書に記載されたヘテロアリアルブロミド中間物から表3の中間物を調製した。

【 0 8 6 7 】

【表 3 - 1】

中間物 16	5-(ブト-1-イン-1-イル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	
中間物 17	5-(シクロブチルエチニル)-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	
中間物 18	5-(ブト-1-イン-1-イル)-3,4-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	
中間物 19	4-(ブト-1-イン-1-イル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	
中間物 20	4-(シクロブチルエチニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	
中間物 21	5-(ブト-1-イン-1-イル)-4-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	
中間物 22	5-(シクロブチルエチニル)-4-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	

10

20

30

【 0 8 6 8 】

【表 3 - 2】

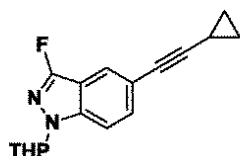
中間物 23	5-(ブト-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル	
中間物 24	5-(シクロブチルエチニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル	
中間物 25	5-(シクロブチルエチニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル	
中間物 26	5-(ブト-1-イン-1-イル)-4,7-ジフルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-インダゾール	
中間物 27	5-(シクロブチルエチニル)-4,7-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	
中間物 28	5-(ブト-1-イン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボニトリル	
中間物 29	5-(シクロブチルエチニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボニトリル	
中間物 30	3-(シクロブチルエチニル)-7-メトキシベンゾフラン	

【0869】

中間物 31 5-(シクロプロピルエチニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0870】

【化289】



【0871】

5-ブromo-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (3.86 g、12.9 mmol、中間物 1)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.91 g、1.3 mmol)、CuI (0.25 g、1.3 mmol)、および、トリエチルアミン (65 mL) の混合物を、3つの真空/N₂ サイクルでガス抜きした。エチニルシクロプロパン (2.56 g、38.7 mmol) を加え、反応混合物を 8 時間 N

10

20

30

40

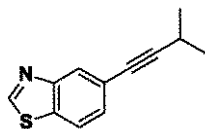
50

2 下で 80 °C で攪拌した。反応混合物は酢酸エチル (200 mL) で希釈し、洗浄し (2 x 100 mL H₂O)、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製して、茶色の油として表題化合物 (3.53 g) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.72 (s、1H)、7.65 (dd、1H)、7.46 (dd、1H)、5.78 (m、1H)、3.89–3.82 (m、1H)、3.73–3.67 (m、1H)、2.37–2.18 (m、1H)、2.03–1.90 (m、2H)、1.78–1.65 (m、1H)、1.60–1.50 (m、3H)、0.90–0.85 (m、2H)、0.68–0.70 (m、2H) ; LCMS : 201 [(M–THP+H) + H]⁺。

中間物 32 5-(3-メチルブト (Methylbut) -1-イン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール

【0872】

【化290】



【0873】

トリエチルアミン (9 mL) 中の 5-ブロモベンゾチアゾール (1 g、4.7 mmol)、3-メチルブト-1-イン (2.9 mL、28.0 mmol)、および、CuI (177 mg、0.9 mmol) の混合物を、密封したチューブ内に配し、その後、PdCl₂(PPh₃)₂ (327 mg、0.5 mmol) を加えた。結果として生じた混合物を 90 °C に一晩中加熱し、その後、室温に冷ました。反応混合物を EtOAc と H₂O で希釈し、シーライトによってろ過した。濾液の有機層を分離させ、水層を EtOAc (3 x) で抽出した。結合した有機層を塩水 (2 x) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製して、茶色の固体として 750 mg の 5-(シクロブチルエチニル) ベンゾ [d] チアゾールを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.42 (s、1H)、8.13 (d、1H)、8.04 (s、1H)、7.45 (dd、1H)、2.84 (m、1H)、1.24 (d、6H) ; LCMS : 202 (M+H)⁺。

【0874】

中間物 31 と 32 について概説された手順に従って、本明細書に記載されたヘテロアリールプロミド中間物から表 4 の中間物を調製した。

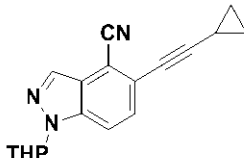
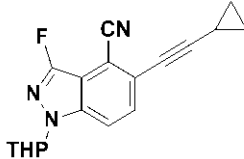
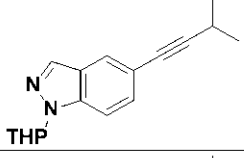
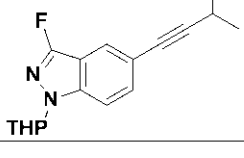
【0875】

10

20

30

【表 4】

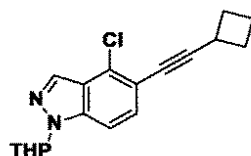
中間物 33	5-(シクロプロピルエチニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル	
中間物 34	5-(シクロプロピルエチニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル	
中間物 35	5-(3-メチルブト-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	
中間物 36	3-フルオロ-5-(3-メチルブト-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール	

【0876】

中間物 37 4-クロロ-5-(シクロブチルエチニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0877】

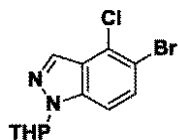
【化291】



工程 1 : 5-ブロモ-4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0878】

【化292】



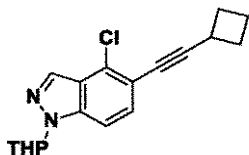
【0879】

基本手順 A に従って、5-ブロモ-4-クロロ-1H-インダゾールから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.20 (s、1H)、7.75-7.69 (m、2H)、5.89 (dd、1H)、3.90-3.84 (m、1H)、3.79-3.69 (m、1H)、2.42-2.32 (m、1H)、2.07-1.95 (m、2H)、1.80-1.66 (m、1H)、1.62-1.54 (m、2H)。

工程 2 : 4-クロロ-5-(シクロブチルエチニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0880】

【化 2 9 3】



【0 8 8 1】

テトラブチルアンモニウムフルオリド（6 mL；THF中の1 M溶液）とTHF（6 mL）の溶液を、3つの真空／N₂ サイクルでガス抜きした。（シクロブチルエチニル）トリメチルシラン（972 mg、6.38 mmol、中間物13）を加え、混合物を10 10
分間室温で攪拌した。この溶液を、5-ブロモ-4-クロロ-1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-インダゾール（1.00 g、3.18 mmol）、Pd（PPh₃）₄（736 mg、0.64 mmol）、および、CuI（243 mg、1.28 mmol）の混合物に加え、その後、3つの真空／N₂ サイクルでガス抜きした。その反応物を19時間80 °Cで加熱し、室温に冷まし、その後、EtOAc（～100 mL）で希釈した。EtOAcを水（2×75 mL）で洗浄し、塩水（75 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、濃縮し、および、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～10%のEtOAc）によって精製して、黄褐色の固体（929 mg）としての表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.18（s、1 H）、7.71（d、1 H）、7.48（d、1 H）、5.87（d、1 H）、20
3.91～3.82（m、1 H）、3.80～3.69（m、1 H）、3.39～3.32（m、1 H）、2.45～2.29（m、3 H）、2.25～2.10（m、2 H）、2.08～1.88（m、4 H）、1.81～1.68（m、1 H）、1.63～1.54（m、2 H）。LCMS：231 [(M-THP+H)+H]⁺。

中間物 38 3-ヨード-4-メチルチオフエン

【0 8 8 2】

【化 2 9 4】



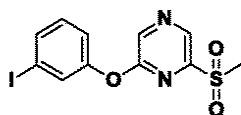
【0 8 8 3】

n-BuOH（200 mL）中の3-ブロモ-4-メチルチオフエン（25 g、141 mmol）、NaI（46.6 g、310 mmol）、銅ヨウ化物（2.68 g、14 mmol）、および、N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン（3 mL、28 mmol）の混合物を40時間130 °Cに加熱した。その反応をNMRでモニターした。その混合物を冷まし、NH₄OHに注ぎ、その後、ヘキサン（3 x）で抽出した。ヘキサンすべてとn-BuOHのの一部を取り除くために、有機相を結合させ、乾燥させ、蒸発させた（生成物の損失を防ぐために水浴を35 °C以下に維持した）。残留物（n-BuOHの半分をまだ含んでいる）をカラムクロマトグラフィー（100%ヘキサン）によって精製して、n-BuOH（著しく減少した量のn-BuOH）中の所望のものの溶液を得た。40
この溶液をシリカによって再度クロマトグラフィーで分離させて、無色の油として25 gの3-ヨード-4-メチルチオフエンを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.72（s、1 H）、7.27（s、1 H）、2.15（s、3 H）。

中間物 39 2-（3-ヨードフェノキシ）-6-（メチルスルホニル）ピラジン

【0 8 8 4】

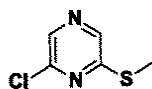
【化 2 9 5】



工程 1：2-クロロ-6-(メチルチオ)ピラジン

【0885】

【化296】



【0886】

メチルメルカプタンナトリウム塩 (4.4 mL、9.4 mmol、H₂O 中 15%) を、室温で 2,6-ジクロロピラジン (1.57 g、10.5 mmol)、K₂CO₃ (1.32 g、9.5 mmol)、および、無水の DMF (24 mL) の混合物に加えた。その反応物を 19.5 時間攪拌し、H₂O (50 mL) で希釈し、その後、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機抽出物を結合させ、H₂O (50 mL) で洗浄し、塩で洗浄した。Na₂SO₃ (50 mL) を塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、および、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0%–5% EtOAc) によって精製して、澄んだ液体 (1.2 g) として 2-クロロ-6-(メチルチオ)ピラジンを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.62 (s、1H)、8.45 (s、1H)、2.57 (s、3H)。LCMS : 161 (M+H)⁺。

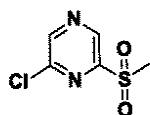
10

工程 2：2-クロロ-6-(メチルスルホニル)ピラジン

20

【0887】

【化297】



【0888】

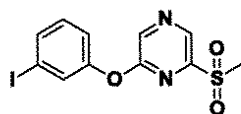
2-クロロ-6-(メチルチオ)ピラジン (1.2 g、7.6 mmol) と DCM (60 mL) の溶液を、-3 °C (内部温度は ≤ -1 °C で維持された) で、mCPBA (3.9 g、17.5 mmol、77%) と DCM (415 mL) の溶液に加えた。その反応を 0 °C まで暖めて、氷浴を取り除いた。反応物をさらに 2 時間まで室温で攪拌し、NaHCO₃ (400 mL) で洗浄し、塩水 (400 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。未精製材料を DCM に溶かし、NaHCO₃ (3 x 75 mL) で洗浄し、塩水 (75 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮して、白い固体 (1.2 g) としての未精製の 2-クロロ-6-(メチルスルホニル)ピラジンを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.23 (s、1H)、9.21 (s、1H)、3.39 (s、3H)。LCMS : 193 (M+H)⁺。

30

工程 3：2-(3-ヨードフェノキシ)-6-(メチルスルホニル)ピラジン

【0889】

【化298】



【0890】

2-クロロ-6-(メチルスルホニル)ピラジン (569 mg、2.95 mmol)、K₂CO₃ (818 mg、5.92 mmol)、3-ヨードフェノール (789 mg、3.58 mmol)、および、DMF (7.4 mL) の混合物を、3 時間 90 °C で加熱し、その後、室温に冷ました。その反応物を EtOAc で希釈し、H₂O (2 x 50 mL) で洗浄し、塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、およ

50

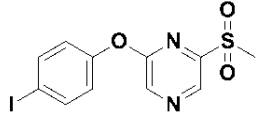
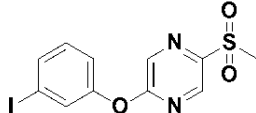
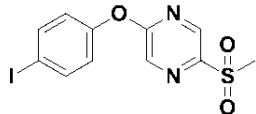
び、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中10%–30% EtOAc）によって精製して、白い固体（465mg）として2-（3-ヨードフェノキシ）-6-（メチルスルホニル）ピラジンを得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.93（s、1H）、8.92（s、1H）、7.80–7.79（m、1H）、7.71–7.68（m、1H）、7.40–7.37（m、1H）、7.32–7.27（m、1H）、3.19（s、3H）。LCMS：377（M+H）⁺。

【0891】

中間物39、工程3について概説された手順に従って、2-クロロ-6-（メチルスルホニル）ピラジン、または、2-ブロモ-5-（メチルスルホニル）ピラジン、および、適切なヨードフェノールから、表5の中間物を調製した。

【0892】

【表5】

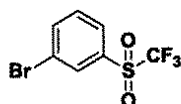
中間物 40	2-(4-ヨードフェノキシ)-6-(メチルスルホニル)ピラジン	
中間物 41	2-(3-ヨードフェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン	
中間物 42	2-(4-ヨードフェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン	

【0893】

中間物43 1-ブロモ-3-（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼン

【0894】

【化299】



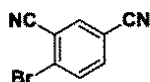
【0895】

クロム（VI）酸化物（1.56g、15.6mmol）を、（3-ブロモフェニル）（トリフルオロメチル）スルファン（1.56g、6.1mmol）、H₂O（13mL）、および、H₂SO₄（8mL）の混合物に加えた。結果として生じた混合物を16時間室温で攪拌し、氷水（200mL）に注ぎ、EtOAc（3x50mL）で抽出した。結合した有機層を、飽和した水性のNaHCO₃（50mL）で洗浄し、塩水（50mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。残留物をprep-HPLCによって精製して、表題化合物（310mg）を得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.31–8.27（m、2H）、8.18（d、1H）、7.82（t、1H）。

中間物44 4-ブロモイソフタロニトリル

【0896】

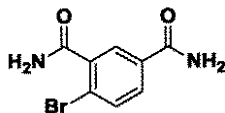
【化300】



工程1：4-ブロモイソフタルアミド

【0897】

【化 3 0 1】



【0 8 9 8】

塩化チオニル（5 mL）と1滴のDMFを、4-ブロモイソフタル酸（b r o m o i s o p h t h a l i c a c i d）（1.22 g、5.0 mmol）に加えた。白い懸濁液を4時間65℃で加熱し、室温に冷ました。その混合物をトルエンで2度共沸混合物化（a z e o t r o p e d）し、高真空下で乾燥させた。ジオキサン（3 mL）中の残留物の溶液を、ジオキサン（5 mL）中の水酸化アンモニウム（2 mL）の溶液に加えた。〔注意：発熱！ 内部温度は63℃に上昇した〕。結果として生じた混合物を室温で（LCMSによって完了するまで）で攪拌し、10℃に冷まし、水（20 mL）で希釈し、ろ過した。濾過ケーキを高真空下で乾燥させて、白い固体（874 mg）として4-ブロモイソフタルアミドを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.09（bs、1H）、7.93（bs、1H）、7.89（d、1H）、7.80（dd、1H）、7.73（d、1H）、7.64（bs、1H）、7.50（bs、1H）；LCMS：243（M+H）⁺。

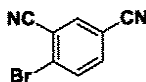
10

工程2：4-ブロモイソフタロニトリル

20

【0 8 9 9】

【化 3 0 2】



【0 9 0 0】

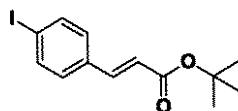
オキシ塩化リン（4 mL）と1滴のDMFを4-ブロモイソフタルアミド（868 mg、3.6 mmol）に加えた。反応物を1.5時間90℃で加熱し、室温に冷まし、氷上にピペットで移し、その後、10分間攪拌した。固体をろ過し、水ですすぎ、高真空下で乾燥させて、白い固体（671 mg）として表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.59–8.56（m、1H）および8.15–8.08（m、2H）。

30

中間物45 (E)-tert-ブチル 3-(4-ヨードフェニル)アクリレート

【0 9 0 1】

【化 3 0 3】



40

【0 9 0 2】

DBU（7.1 mL、47.4 mmol）と無水のアセトニトリル（14 mL）の溶液を、4-ヨードベンズアルデヒド（10.0 g、43.1 mmol）、tert-ブチル ジエチルホスホノアセテート（diethylphosphonoacetate）（12.1 mL、51.7 mmol）、塩化リチウム（3.7 g、86.2 mmol）、および、無水のアセトニトリル（86 mL）の混合物に、追加用漏斗によって液滴でゆっくりと加えた。1.5時間室温で攪拌した後に、反応物を濃縮し、DCMと水に再度溶解させた。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。未精製材料をシリカゲルカラムで精製し、ヘキサン中の0–5%酢酸エチルで溶出して、浅黄色気泡（13.2 g）として表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz

50

z、DMSO-d₆) :

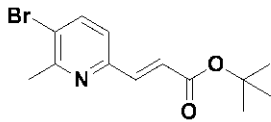
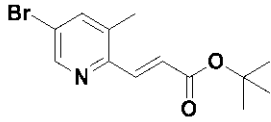
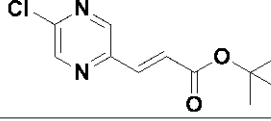
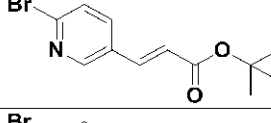
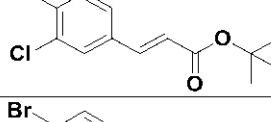
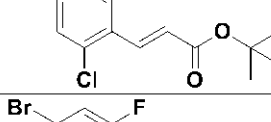
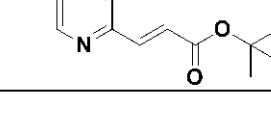
δ 7.76 (d、2H)、7.50–7.46 (m、3H)、6.54 (d、1H)、1.47 (s、9H)。

【0903】

中間物45について概説された手順、または、基本手順Eの手順に従って、市販のアルデヒドまたはケトンから表6の中間物を調製した。

【0904】

【表6-1】

中間物 46	(E)-tert-ブチル 3-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)アクリレート		10
中間物 47	(E)-tert-ブチル 3-(5-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)アクリレート		
中間物 48	(E)-tert-ブチル 3-(5-クロロピラジン-2-イル)アクリレート		
中間物 49	(E)-tert-ブチル 3-(6-ブロモピリジン-3-イル)アクリレート		20
中間物 50	(E)-tert-ブチル 3-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アクリレート		
中間物 51	(E)-tert-ブチル 3-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アクリレート		
中間物 52	(E)-tert-ブチル 3-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)アクリレート		30

【0905】

【表 6 - 2】

中間物 53	(E)-tert-ブチル 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)アクリレート	
中間物 54	(E)-tert-ブチル 3-(5-ブロモ-3-メトキシピリジン-2-イル)アクリレート	
中間物 55	(E)-tert-ブチル 3-(5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)アクリレート	
中間物 59	(E)-tert-ブチル 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)アクリレート	
中間物 60	(E)-tert-ブチル 3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アクリレート	
中間物 61	(E)-tert-ブチル 3-(4-ヨードフェニル)ブト-2-エノエート	
中間物 62	(E)-エチル 3-(4-ヨードフェニル)-2-メチルアクリレート	

10

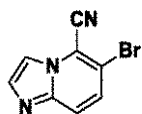
20

【0906】

中間物 63 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボニトリル

【0907】

【化304】



30

【0908】

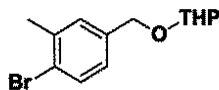
2-クロロアセトアルデヒド（水中の50重量%；0.20mL、1.6mmol）を、エタノール（1mL）中の6-アミノ-3-ブロモ-2-シアノピリジン（111mg、0.561mmol）の懸濁液に加えた。その反応物を5時間逆流で加熱し、室温に冷まし、その後、濃縮した。残留物を酢酸エチル、水溶液、その後、5M NaOHで希釈した。層を分離させ、水層は酢酸エチル（2×40mL）で抽出した。酢酸エチル抽出物を結合させ、水溶液（50mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の20%～60%酢酸エチル）によって精製して、黄色の固体として、86mgの6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボニトリルを得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.18（s、1H）、7.95（d、1H）、7.85（dd、1H）、7.33（d、1H）；LCMS：222（M+H）⁺。

40

中間物 64 2-（（4-ブロモ-3-メチルベンジル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン

【0909】

【化 3 0 5】



【0 9 1 0】

ジクロロメタン（7 mL）中の（4-ブロモ-3-メチルフェニル）メタノール（774 mg、3.85 mmol）、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（0.69 mL、7.7 mmol）、および、ピリジニウム p-トルエンスルホナート（290 mg、1.15 mmol）の混合物を、4時間室温で攪拌した。反応混合物はシリカゲル上で吸収され、0～50%酢酸エチル／ヘキサンを用いたフラッシュクロマトグラフィー溶出により精製して、透明な油として1 gの2-（（4-ブロモ-3-メチルベンジル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピランを得た。¹H NMR（400 MHz；DMSO-d₆）：δ 7.53（d、1H）、7.31（s、1H）、7.10（dd、1H）、4.65（m、1H）、4.60（d、1H）、4.38（d、1H）、3.76（m、1H）、3.45（m、1H）、2.34（s、3H）、1.98–1.45（m、6H）。中間物64に関して概説された手順に従って、（4-ブロモ-3-クロロフェニル）メタノールから表7の中間物を得た。

10

【0 9 1 1】

【表 7】

中間物 65	2-((4-ブロモ-3-クロロベンジル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン	

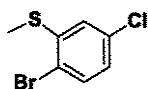
20

【0 9 1 2】

中間物 66 （2-ブロモ-5-クロロフェニル）（メチル）スルファン

【0 9 1 3】

【化 3 0 6】



30

60 °Cのアセトニトリル（17 mL）中の2-ブロモ-5-クロロアニリン（1.53 g、7.40 mmol）と1,2-ジメチルジスルファン（0.63 mL、7.00 mmol）の溶液に、tert-ブチルニトリル（1.1 mL、8.1 mmol）を加えた。その混合物を3時間60 °Cで加熱し、室温に冷まし、減圧下で濃縮した。未精製材料をシリカゲルカラムで精製して、ベージュの固体として、所望の化合物（1.25 g、71%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.59（d、1H）、7.24（d、1H）、7.13（dd、1H）、2.52（s、3H）。

基本手順A：ハロー複素環のOHまたはNHの保護基の設置。

40

【0 9 1 4】

最も一般的な保護基は、特にインダゾールのためのTHPであった。

3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（1.02–1.0同等物）を、室温で適切なハロー複素環（1.0同等物）、PPTS（またはpTsOH、0.05–0.3同等物）、および、ジクロロメタン（～2 mL/mmole）の溶液に加えた。その反応物を6–48時間（TLCまたはLCMSによって完了するまで）N₂下で攪拌し、水でクエンチし、その後、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥させ、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、保護されたハロー複素環を得た。THPが適切な保護基でない場合、BOCまたはトリチルは一般に設置された。BOC：ジ-tert-ブチルジカーボネート（1.1–2.0同等物）を、適切なハロー複素環（1.0同等物）、DM

50

AP (0.01–0.2 同等物)、および、ジクロロメタンの溶液に加えた。TLCまたはLCMSによって完了するまで、その反応物を室温で攪拌した。その反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、保護されたハロー複素環を得た。トリチル：トリチルクロライド (1.05–1.5 同等物) を、適切なハロー複素環 (1.0 同等物)、トリエチルアミン (または他の適切な塩基、1.1–2.0 同等物)、および、ジクロロメタンの溶液に加えた。TLCまたはLCMSによって完了するまで、その反応を室温で攪拌した。その反応物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮し、および、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、保護されたハロー複素環を得た。さほど一般には使用されない他の保護基は、アセチル、MOM、SEMを含んでいる。

10

基本手順B：ハロー複素環のアルキニルトリメチルシランとのカップリング。

【0915】

【化307】



【0916】

適切なハロー複素環 (1.0 同等物)、Cs₂CO₃ (1.2–3.0 同等物)、CuI (0.05–0.2 同等物)、Pd(OAc)₂ (0.05–0.2 同等物)、dppf (0.05–0.2 同等物)、および、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA、1–2 mL/mmole) の混合物を、3つの真空/窒素サイクルでガス抜きした。適切なアルキニルトリメチルシラン (1.3–2.0 同等物) を加え、その反応物を1–24時間 (TLCまたはLCMSによって完了するまで) N₂ 下で80 °Cで加熱した。その反応物を室温に冷まし、酢酸エチル (またはジエチルエーテル) と水で希釈し、その後、セライトによってろ過した。水層を分離させ、酢酸エチル (またはジエチルエーテル) で抽出した。有機物を結合させ、乾燥させ、ろ過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、アルキニル複素環を得た。

20

【0917】

注記：使用した代替的な塩基はK₂CO₃とCsFを含む。使用した代替的なリガンドは、1,3-Bis (2,4,6-トリメチルフェニル) イミダゾリウム塩化物およびPh₃Pを含む。使用した代替的な触媒は、Pd(PPh₃)₄とPdCl₂(PPh₃)₂を含む。使用した代替的な溶媒は、THFとピロリジンを含む。使用した代替的な温度は、70–100 °Cを含む。場合によっては、水 (溶媒に対して1% v/v) を加えた。

30

【0918】

代替的な手順は、とりわけヨード複素環を用いて使用された。適切なアルキニルトリメチルシラン (2.1 同等物) を、TBAF (2.0 同等物、THF中0.5 M) のガス抜きした溶液に加えた。5–30分後、適切なハロー複素環 (1.0 同等物)、CuI (0.05–0.3 同等物)、および、Pd(PPh₃)₄ (0.05–0.2 同等物) を加えた。その反応物を2–24時間 (TLCまたはLCMSによって完了するまで) N₂ 下で室温で攪拌し、その後、水で希釈し、適切な溶媒で抽出した。抽出物を結合させ、乾燥させ、ろ過し、濃縮し、および、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、アルキニル複素環を得た。

40

【0919】

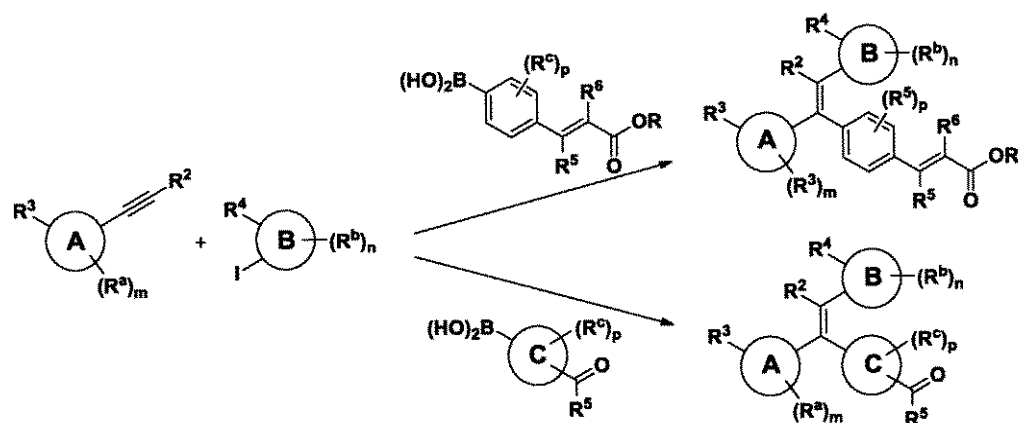
注記：使用した代替的な触媒は、PdCl₂(PPh₃)₂を含む。使用した代替的な共溶媒は、トリエチルアミンとピロリジンを含む。ブromo複素環を使用すると、反応温度は増加した (80–120 °C)。

基本手順C：アルキニル複素環の多成分クロスカップリング。

50

【0920】

【化308】



10

【0921】

適切なアルキニル-複素環（1.0 同等物）、アリールまたはヘテロアリール-ヨウ化物（3.0 同等物）、アリールまたはヘテロアリール-ボロン酸（3.0 同等物）、K₂CO₃（3.0 同等物）、および、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）／水（2：1；50 mL/mm ol）の混合物を、3つの真空／N₂ サイクルでガス抜きし、その後、45-50 °C で加熱した。10 分後（または均質の場合）、DMF 中の Pd (PhCN)₂Cl₂（0.01-0.02 同等物）の溶液を加えた（注記 1）。その反応物を 4-24 時間（TLC または LCMS によって完了するまで。注記 2）45-50 °C で攪拌し、室温に冷まし、水でクエンチし、その後、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、塩水で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望のテトラ-置換アルケンを得た。

20

【0922】

注記 1：場合によっては、Pd 触媒を固体として加えた。他の例では、すべての化学物質を室温で単に混合し、ガス抜きし、その後、加熱した。さらに別の例では、ボロン酸を DMF／水溶液として最後に加えた。

【0923】

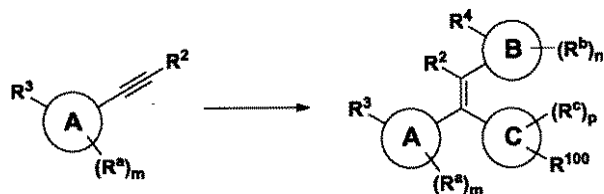
注記 2：アルキニル-複素環の不完全な変換が観察されると（特にオルト-置換されたアリール-ヨウ化物で）、さらなるアリールヨウ化物、アリールボロン酸、および、K₂CO₃（それぞれ 1-3 同等物）を加え、さらに 8-24 時間加熱を続けた。場合によっては、これを複数回繰り返した。

30

基本手順 D：アルキニル-複素環の代替的な多成分クロスカップリング。

【0924】

【化309】

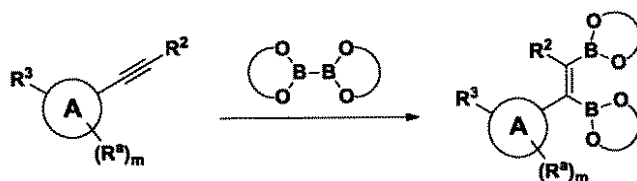


40

工程 1：bis（ジオキサボリル（dioxaboryl））-アルケンの形成。

【0925】

【化 3 1 0】



【0 9 2 6】

適切なアルキニル-複素環（1. 0 同等物）、b i s（ネオペンチルグリコラート（n e o p e n t y l g l y c o l a t o））ジボロン（1. 1-1. 2 同等物；注記 1）、
（ $\eta^2-C_2H_4$ ）P t（P P h₃）₂（0. 0 2 同等物；注記 2）、および、溶媒（2
m L / m m o l；ジオキサンまたは 2-M e T H F；注記 3）の溶液を 3 つの真空 / N₂
サイクルでガス抜きし、その後、1-8 時間（T L C または L C M S によって完了するま
で）N₂ 下で還流した（注記：4）。その反応物を室温まで冷まし、その後、i）工程 2
に直接入るか、または、i i）濃縮して、未精製の残留物を得るか、または、i i i）濃
縮して、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、純粋な b i s（ジオキサボリ
ル）-アルケンを得た。

10

【0 9 2 7】

注記 1：エチルのような小さな R₂ 基により、b i s（ピナコラート）ジボロンはより
広く用いられた。

20

【0 9 2 8】

注記 2：場合によっては、P t 触媒の 0. 0 0 2-0. 0 5 同等物を使用した。P t（
P P h₃）₄ は代替的な触媒である。P d（P P h₃）₄ を含む P t（P P h₃）₄ は、
代替的な触媒系である。

【0 9 2 9】

注記 3：使用した代替的な溶媒は、D M E、P h M e、または、D M A を含む。

【0 9 3 0】

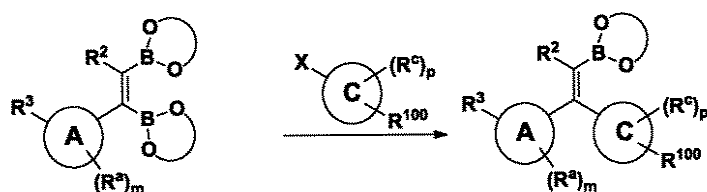
注記 4：使用した代替的な反応温度は 8 0-1 2 0 ° C を含む。

工程 2：b i s（ジオキサボリル）-アルケンのクロスカップリング。

【0 9 3 1】

30

【化 3 1 1】



【0 9 3 2】

b i s（ジオキサボリル）-アルケン（1. 0 同等物）、適切なアリール-、または
、ヘテロアリール-ハロゲン化物（1. 0 同等物）、P d C l₂（P P h₃）₂（0. 1
同等物；注記 1）、C s₂ C O₃（2 同等物；注記 2）、溶媒（4 m L / m m o l；ジオ
キサンまたは 2-M e T H F；注記 3 & 4）、および、水（1 % v / v；注記 5）の混合
物を、1-2 4 時間（T L C または L C M S によって完了するまで）N₂ 下で（注記 7）
室温で（注記 6）勢いよく攪拌した。その反応物を i）直接工程 3 に入れるか、あるいは
、i i）1-アリール-2-ジオキサボリル-アルケンを単離させるように処理した。〔
反応物をエチルエーテル（または酢酸エチル）で希釈し、水で（1-3 度）で洗浄した。
水相をエチルエーテル（または酢酸エチル）で逆抽出した。抽出物を結合させ、乾燥させ
、ろ過され、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した〕。

40

【0 9 3 3】

注記 1：場合によっては、P d 触媒 0. 0 2-0. 2 同等物を使用した。使用した代替

50

的な触媒は $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ を含む。

【0934】

注記2：場合によっては、 Cs_2CO_3 の1.2–3同等物を使用した。

【0935】

注記3：使用した代替的な溶媒は、DME、PhMe、DMAを含んでいる。

【0936】

注記4：bis（ジオキサボリル）ーアルケンを工程1からの溶液としてこの工程に持ち込むとき、溶媒（2 mL/mm ol）を加えて、溶媒の最終的な体積をおよそ4 mL/mm olにした。

【0937】

注記5：場合によっては、追加の水（溶媒に対して0.5–1% v/v）を加えた。他の例では、0.5–3%の水（溶媒に対するv/v）を用いた。

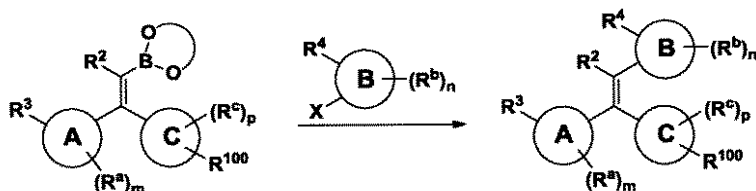
【0938】

注記6：一般にハロゲン化物がブromoまたはクロロであった場合、使用された代替的な反応温度は20–70°Cを含んでいる。

【0939】

注記7：場合によっては、この反応を3つの真空/ N_2 サイクルでガス抜きした。
工程3：1ーアリールー2ージオキサボリルーアルケンのクロスカップリング。

【化312】



【0940】

1ーアリールー2ージオキサボリルーアルケン（1.0同等物）、適切なアリールまたはヘテロアリールーハロゲン化物（1.5同等物；注記：1）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （0.1同等物；注記：2）、溶媒（4 mL/mm ol：ジオキサンまたは2 Me THF；注記：3&4）、および、KOH（4M、6同等物；注記：5）の混合物を、3つの真空/ N_2 サイクルでガス抜きし、その後、1–24時間（TLCまたはLCMSによって完了するまで） N_2 下で還流された（注記：6）。反応物を室温に冷まし、エチルエーテル（または酢酸エチル）で希釈し、水（1–3回）で洗浄した。水相をエチルエーテル（または酢酸エチル）で逆抽出した。抽出物を結合させ、乾燥させ、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望のテトラ置換アルケンを得た。

【0941】

注記1：場合によっては、アリールーまたはヘテロアリールーハロゲン化物の1.2–2.5同等物を用いた。

【0942】

注記2：場合によっては、Pd触媒の0.02–0.2同等物を使用した。使用した代替的な触媒は、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を含んでいる。

【0943】

注記3：使用した代替的な溶媒は、DME、DMF、DMA、DMSOを含んでいる。

【0944】

注記4：1ーアリールー2ージオキサボリルーアルケンを工程2からこの工程に直接持ち込む場合、追加の溶媒または $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ は加えなかった。アリールーまたはヘテロアリールーハロゲン化物とKOHのみを加えた。

【0945】

注記5：場合によっては、KOHの4–7同等物を使用して、KOHの水溶液は3–6Mであった。いくつかの化合物、とりわけ、高感度な機能性を備えた化合物については、

10

20

30

40

50

KOHの代わりに K_2CO_3 （6同等物、4M水性）を使用し、単独の溶媒、または、共溶媒（一般に、1:1; 2-MeTHF:DMSO）として、DMSOを使用した。

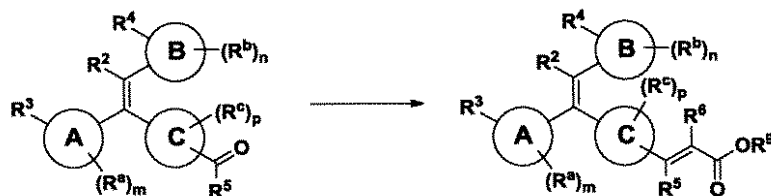
【0946】

注記6：使用した代替的な反応温度は70-120°Cを含んでいる。

基本手順E：四置換-アルケン、アリール-、または、ヘテロアリール-アルデヒドのオレフィン化

【0947】

【化313】



10

【0948】

1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU、1. 1-1. 4同等物）を、室温で適切なアリール-アルデヒド（1. 0同等物）、トリエチルホスホアセテート（1. 1-1. 5同等物；注記：1）、塩化リチウム（2. 0同等物）、および、無水のアセトニトリル（2 mL/mm o l）の混合物に液滴で加えた。結果として生じた混合物を1-4時間（TLCまたはLCMSによって完了するまで。注記：2）攪拌し、濃縮し、その後、i）シリカゲルクロマトグラフィーによって精製するか、または、ii）ジクロロメタン（または酢酸エチルまたはエーテル）中に再懸濁させ、水で洗浄し、塩水で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望のアクリル酸エステルを得た。

20

【0949】

注記1：場合によっては、代替的なホスホネート試薬を用いて所望のアルケンを得た。例えば、tert-ブチル ジエチルホスホアセテート；ジエチル（（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）メチル）ホスホネート；ジエチル（シアノメチル）ホスホネート；ジエチル（ピリジン-2-イルメチル）ホスホネート。

【0950】

注記2：代替的な反応条件：-78°Cまたは0°CのTHF中のホスホネートの1-2同等物を、n-BuLi、t-BuOK、または、NaH（1-2同等物）で処理した。その後、アルデヒド（1同等物）を加え、TLCおよび／またはLCMSによって完了するまで、-78°C、0°C、または、室温で反応を続けた。

基本手順F：保護基の除去。

【0951】

THPの除去：変更形態I：HCl（注記1）の溶液を、室温でエタノール（2-5 mL/mm o l；注記2）中の保護複素環（1. 0同等物）の溶液に加えた。混合物を2-24時間（TLCまたはLCMSによって完了するまで）70-90°Cで加熱した。

【0952】

変更形態II：ジオキサン（4-10 mL/mm o l；注記3）中のHClの4M溶液を、室温で保護複素環（1. 0同等物）に加えた。混合物を2-18時間（TLCまたはLCMSによって完了するまで）50-90°C（注記4）で加熱した。

【0953】

変更形態III：トリフルオロ酢酸とジクロロメタン（1:1；4-10 mL/mm o l）の溶液を、室温で保護複素環（1. 0同等物；注記5）に加えた。混合物を1-4時間（TLCまたはLCMSによって完了するまで）室温で攪拌した。

【0954】

それぞれの変更形態（注記6）について、反応物を室温に冷まし、その後、i）単に濃縮し、または、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し（1-3回）、乾燥させ、ろ過し、濃縮

30

40

50

した。未精製の生成物をその後、i) 次の工程に直接進め、あるいは、ii) シリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相HPLCによって精製した。

【0955】

注記1：最も一般には、ジエチルエーテル中の2M HClとエタノール中の1.25M HClを用いて、HCl溶液の体積は溶媒の体積の10%であった。

【0956】

注記2：いくつかの例においては、メタノールまたはイソプロパノールを用いた。

【0957】

注記3：いくつかの例では、4M HCl溶液を水で2Mに希釈した。

【0958】

注記4：使用した代替的な反応温度は50-100°Cを含んでいる。

【0959】

注記5：いくつかの例では、保護された複素環は、TFA/DCM溶液に加えた。

【0960】

注記6：保護複素環がt-ブチルエステルを包含していた場合、変更形態Iはエチルエステルをもたらし、変更形態IIとIIIはカルボン酸をもたらした。

【0961】

トリチルの除去：2-8時間、室温でTFA/DCM(1:2)

【0962】

BOCの除去：0.5-4時間、室温でTFA/DCM(1:4)

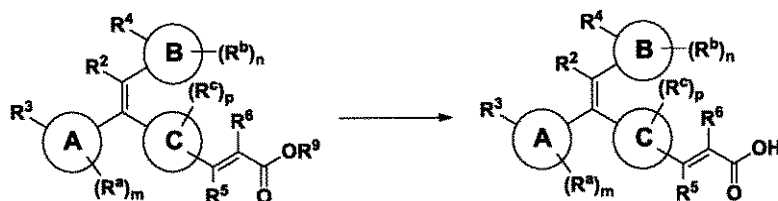
【0963】

他の保護基(アセチル、MOM、SEM)を標準条件下で除去した。

基本手順G：アクリル酸へのアクリル酸エステルの加水分解

【0964】

【化314】



【0965】

LiOH(10同等物；注記1)の2M水溶液を、室温でエタノール/テトラヒドロフラン(1:1、10mL/mmole；注記2)中の適切なエステル(1.0同等物)の溶液に加え、混合物を4-24時間(TLCまたはLCMSによって完了するまで)攪拌した。HCl(水性の1M)の溶液をpHが3になるまで加えた(注記：3)。混合物を水溶液で希釈し、酢酸エチル(またはジクロロメタンまたはエーテル)で抽出した。有機層を水で洗浄し、塩水で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相HPLCによって精製して、所望のアクリル酸を得た。

【0966】

注記1：いくつかの例においては、LiOHの2.0-3.0の同等物を使用した。いくつかの例では、LiOHを最小量の水に溶かした。いくつかの例においては、NaOHまたはKOHを使用した。

【0967】

注記2：いくつかの例では、単一の溶媒(エタノール、ジオキサン、または、テトラヒドロフラン)を使用した。

【0968】

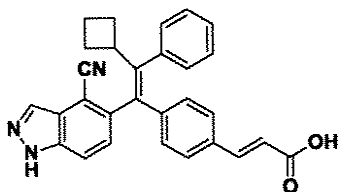
注記3：代替的な精密検査手順は、以下のものを含めて使用された：i) 水性のHClの代わりにsat'd NH₄Clの使用、および、ii) 酸によるクエンチの前に回転蒸発による有機溶媒の除去。

【0969】

<実施例1> (E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸

【0970】

【化315】

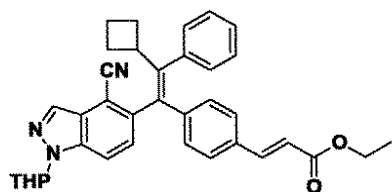


10

工程1: (E)-エチル3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリレート

【0971】

【化316】



20

【0972】

5-(シクロブチルエチニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-カルボニトリル(201mg、0.66mmol、中間物24)、(E)-(4-(3-エトキシ-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル)フェニル)ボロン酸(440mg、2.0mmol)、ヨードベンゼン(0.20mL、1.8mmol)、 K_2CO_3 (276mg、2.0mmol)、および、DMF/ H_2O (2:1、33mL)の溶液を、3つの真空/ N_2 サイクルでガス抜きし、その後、 $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (5.2mg、0.014mmol)を加えた。反応物を6時間の50°Cで加熱し、室温に冷まし、EtOAc(~100mL)で希釈した。この混合物を水溶液(3×100mL)で洗浄し、塩水(100mL)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の0%-20%EtOAc)によって精製して、(E)-エチル3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリレート(270mg)。 ^1H NMR(400MHz、 $DMSO-d_6$): δ 8.36(s、1H)、8.16(d、1H)、7.53(d、1H)、7.43(d、1H)、7.38(d、2H)、7.34-7.28(m、2H)、7.25-7.18(m、3H)、7.00(d、2H)、6.44(d、1H)、5.98(d、1H)、4.13(q、2H)、3.94-3.85(m、1H)、3.82-3.72(m、1H)、3.29-3.18(m、1H)、2.47-2.35(m、1H)、2.10-2.00(m、2H)、1.94-1.70(m、4H)、1.70-1.51(m、4H)、1.40-1.30(m、1H)、1.21(t、3H)。LCMS: 474 [(M-THP+H)+H] $^+$ 。

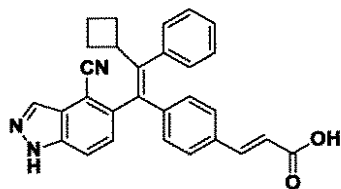
30

40

工程2: (E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸

【0973】

【化 3 1 7】



【0974】

ジエチルエーテル（0.70 mL）中のHClの2 M溶液を、EtOH（7 mL）中の（E）－エチル3－（4－（（E）－1－（4－シアノ－1－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イル）－1 H－インダゾール－5－イル）－2－シクロブチル－2－フェニルビニル）フェニル）アクリレート（270 mg、0.48 mmol）に加えた。その溶液を75分間70 °Cで加熱し、室温に冷まし、濃縮し、真空下で乾燥させた。この未精製の材料に、THF（2 mL）、EtOH（2 mL）、および、2 M LiOH（2 mL、4 mmol）を加えた。結果として生じた混合物を、5.5時間室温で攪拌し、その後、さらなる2 M LiOH（0.6 mL、1.2 mmol）を加えた。反応物をさらに1.5時間攪拌し、EtOAcと水で希釈し、その後、1 M HClでpHが5になるまで酸性化した。層を分離し、EtOAc抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、濃縮し、逆相HPLCによって精製して、白い固体（105 mg）として表題化合物を得た。¹H

NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 13.73（bs、1 H）、12.28（bs、1 H）、8.31（s、1 H）、7.95（d、1 H）、7.44（d、1 H）、7.41－7.27（m、5 H）、7.24－7.18（m、3 H）、7.00（d、2 H）、6.34（d、1 H）、3.29－3.18（m、1 H）、1.90－1.49（m、5 H）、1.40－1.31（m、1 H）。LCMS：446（M+H）⁺。

【0975】

表8の実施例を、基本手順C、F（随意に）およびGに従って、アルキン中間物から調製した。アルキン中間物は、i）本明細書に記載されているか、あるいは、ii）基本手順A（随意に）およびBに従って、既知のまたは市販のハロー複素環から調製した。

【0976】

10

20

30

【表 8 - 1】

例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
2	(E)-3-(4-((E)-1-(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		455
3	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		420
4	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1-オキソイソインドリン-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		436
5	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(1-オキソイソインドリン-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		488
6	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		472
7	(E)-3-(4-((E)-1-(3,4-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		431

【 0 9 7 7 】

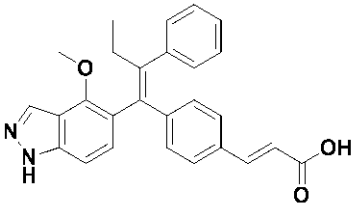
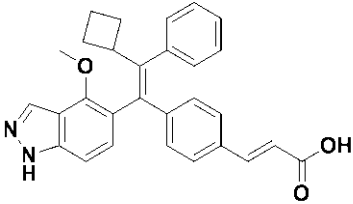
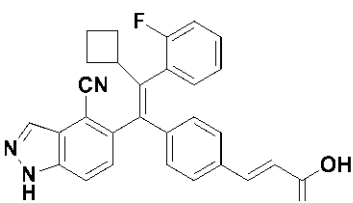
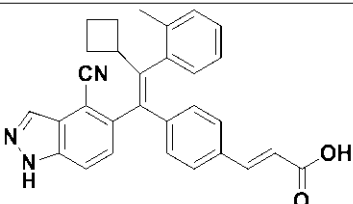
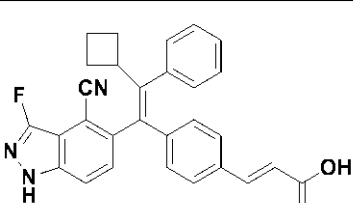
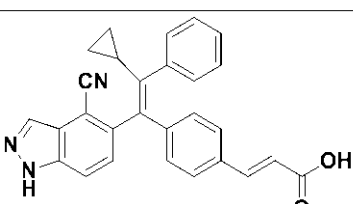
10

20

30

40

【表 8 - 2】

8	(E)-3-(4-((E)-1-(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプロ-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		425
9	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		451
10	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-フルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		464
11	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸		460
12	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		464
13	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		432

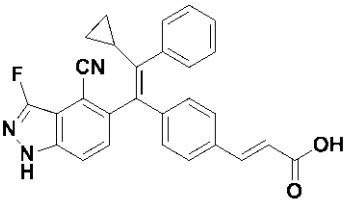
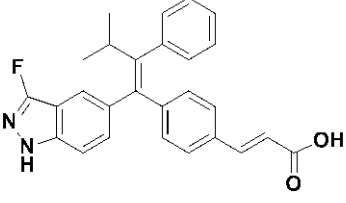
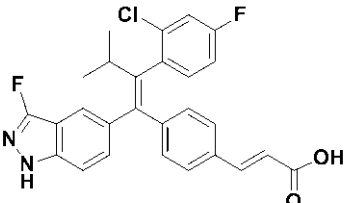
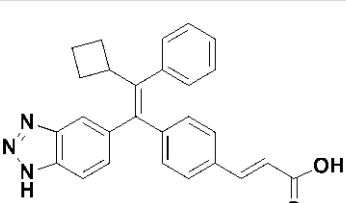
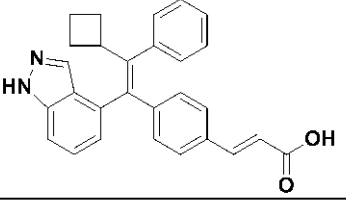
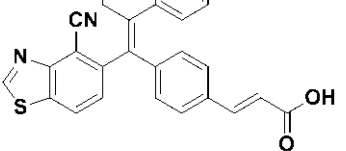
【0978】

10

20

30

【表 8 - 3】

14	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シア ノ-3-フルオロ-1H-イン ダゾール-5-イル)-2- シクロプロピル-2-フ ェニルビニル)フェニル)アクリル酸		450
15	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フル オロ-1H-インダゾール -5-イル)-3-メチル-2- フェニルブト-1-エン- 1-イル)フェニル)アク リル酸		425 [M-H] ⁻
16	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロ ロ-2-フルオロフェニ ル)-1-(3-フルオロ-1H- インダゾール-5-イル)- 3-メチルブト-1-エン- 1-イル)フェニル)アク リル酸		477 [M-H] ⁻
17	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-ベ ンゾ[d][1,2,3]トリアゾ ール-5-イル)-2-シクロ ブチル-2-フェニルビ ニル)フェニル)アクリ ル酸		422
18	(E)-3-(4-((E)-2-シクロ ブチル-1-(1H-インダ ゾール-4-イル)-2-フェ ニルビニル)フェニル) アクリル酸		421
19	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シア ノベンゾ[d]チアゾール -5-イル)-2-フェニルブ ト-1-エン-1-イル)フェ ニル)アクリル酸		437

【表 8 - 4】

20	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-3-メチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		446
21	(E)-3-(4-((E)-1-(4-シアノベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		463
22	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		457
23	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		467 [M-H] ⁻
24	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		467 [M-H] ⁻
25	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		439

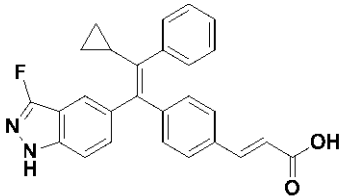
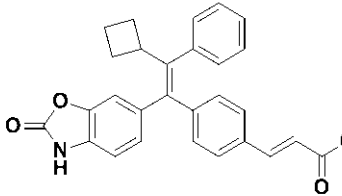
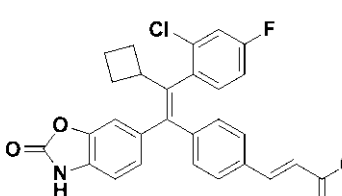
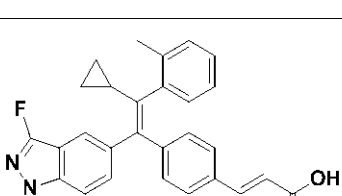
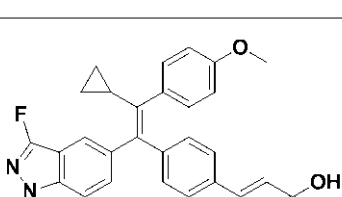
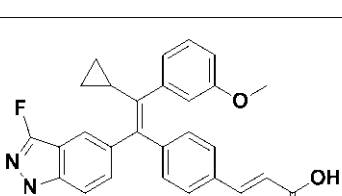
【0980】

10

20

30

【表 8 - 5】

26	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		425
27	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		436 [M-H] ⁻
28	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		488 [M-H] ⁻
29	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸		437 [M-H] ⁻
30	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		455
31	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		453 [M-H] ⁻

【表 8 - 6】

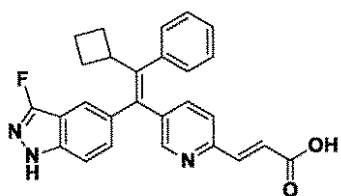
32	(E)-3-(4-((E)-1-(4,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		431
33	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-フェニル-1-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		422
34	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		474
35	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-3-メチルブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		443

【0982】

<実施例 36> (E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸

【0983】

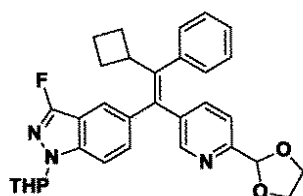
【化 318】



工程 1: (Z)-5-(1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【0984】

【化 319】



【0985】

10

20

30

40

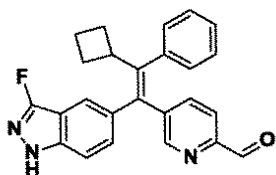
50

基本手順Cに従って、表題化合物を、5-(シクロブチルエチニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(中間物14)、ヨードベンゼン、および(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。LCMS: 526 (M+H)⁺。

工程2: (Z)-5-(2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピコリンアルデヒド (picolin aldehyde)

【0986】

【化320】



10

【0987】

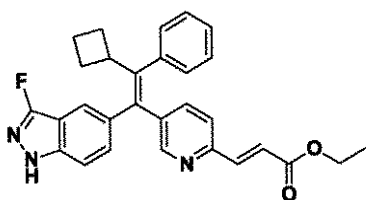
(Z)-5-(1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (0.5 g, 0.95 mmol) をジオキサン (2.5 mL) 中の 4M HCl に懸濁し、水 (2.5 mL) で希釈した。この混合物を 4 時間 80 °C で加熱し、室温に冷まし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。未精製の生成物をシリカゲルカラム (0-50% のヘキサン酢酸エチル) 上で精製して、黄色の膜として表題化合物を得た。LCMS: 398 (M+H)⁺。

20

工程3: (E)-エチル 3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリジン-2-イル)アクリレート

【0988】

【化321】



30

【0989】

純粋な (Neat) DBU (0.11 mL, 0.73 mmol) を、(Z)-5-(2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピコリンアルデヒド (0.13 g, 0.33 mmol)、トリエチルホスホノアセテート (0.16 mL, 0.785 mmol)、塩化リチウム (0.056 g, 1.32 mmol)、および、無水のアセトニトリル (3.3 mL) の混合物に液滴で加えた。結果として生じた混合物を 30 分間室温で攪拌し、濃縮し、DCM 中で再懸濁し、水で洗浄し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。

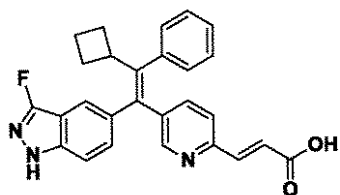
40

LCMS: 468 (M+H)⁺。

工程4: (E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸

【0990】

【化 3 2 2】



【0 9 9 1】

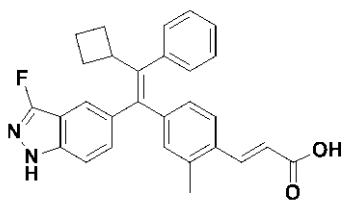
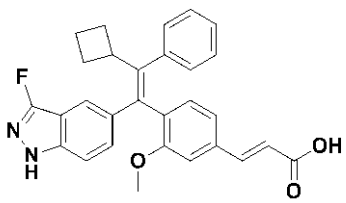
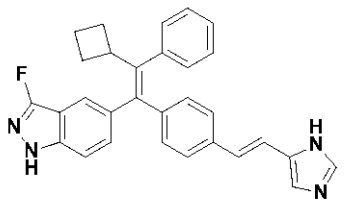
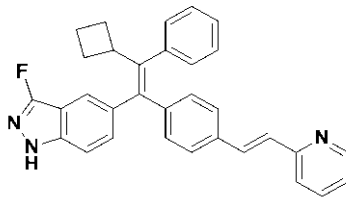
LiOH (0.8 mL、1.6 mmol) の 2 M 水溶液を、THF-EtOH (1 : 1、6.4 mL) 中の (E)-エチル 3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリジン-2-イル)アクリレート (0.15 g、0.32 mmol) の溶液に室温で加えた。結果として生じた混合物を 6 時間攪拌し、その後、pH が 3 になるまで、1 N の水性の HCl でクエンチした。この混合物を水で希釈し、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。未精製の生成物をエチルエーテル (3 mL) 中に溶かし、その後、HCl (0.5 mL、Et₂O 中の 2 M 溶液) を加えた。超音波処理の数分後に、固体をろ過し、乾燥させて、HCl 塩として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.65 (s、1H)、8.20 (d、1H)、7.61 (s、1H)、7.52 (dd、1H)、7.46-7.33 (m、3H)、7.30-7.26 (m、3H)、7.20-7.10 (m、3H)、6.66 (d、1H)、3.47-3.35 (m、1H)、1.88-1.75 (m、4H)、1.65-1.60 (m、1H)、1.39-1.33 (m、1H) ; LCMS : 440 (M+H)⁺。

【0 9 9 2】

表 9 の実施例は、実施例 36 について概説された手順、または、基本手順 C、E、F、および、G (随意に) で概説された手順にしたがって、適切なボロン酸とホスホネートから調製した。

【0 9 9 3】

【表 9】

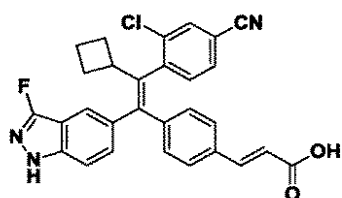
例	名称	構造	LCMS [M+H] +
37	(E)-3-(4-((E)-2-シクロ ブチル-1-(3-フルオロ- 1H-インダゾール-5-イル) 2-フェニルビニル)- 2-メチルフェニル)ア クリル酸		453
38	(E)-3-(4-((Z)-2-シクロ ブチル-1-(3-フルオロ- 1H-インダゾール-5-イル) 2-フェニルビニル)- 3-メトキシフェニル) アクリル酸		469
39	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H- イミダゾール-5-イル) ビニル)フェニル)-2-シ クロブチル-2-フェニル ビニル)-3-フルオロ-1H -インダゾール		461
215	(5-((E)-2-シクロブチル -2-フェニル-1-(4-((E)- 2-(ピリジン-2-イル)ビ ニル)フェニル)ビニル)- 3-フルオロ-1H -イン ダゾール		472

【0994】

＜実施例 40＞ (E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【0995】

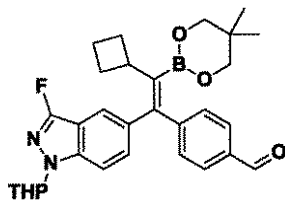
【化 323】



工程 1: (Z)-4-(2-シクロブチル-2-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン(dioxaborinan)-2-イル)-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ベンズアルデヒド

【0996】

【化 3 2 4】



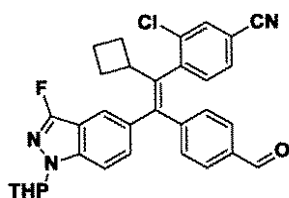
【0 9 9 7】

5-(シクロブチルエチニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (1.19 g、4.0 mmol、中間物14)、bis (ネオペンチルグリコラート)ジボロン (0.94 g、4.17 mmol)、Pt (PPh₃)₄ (0.10 g、0.08 mmol)、および、2-メチルテトラヒドロフラン (16 mL) の溶液を、3つの真空/N₂ サイクルでガス抜きし、3.5時間N₂ 下で85 °Cで加熱し、その後、室温に冷ました。4-ヨードベンズアルデヒド (0.945 g、4.07 mmol)、炭酸セシウム (2.7 g、8.3 mmol)、および、PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.25 g、0.36 mmol) を加え、反応物を室温で勢いよく攪拌した。1.5時間後、水 (0.08 mL、0.5 % v/v) を加えた。さらに15時間後、反応物をエーテル (25 mL) で希釈し、水 (40 mL) で洗浄した。水性の洗浄物をエチルエーテル (40 mL) で抽出した。抽出物を結合させ、乾燥させ、ろ過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマトグラフィー (1:0→3:2; ヘキサン:酢酸エチル) によって精製して、位置異性体の混合物として、(Z)-4-(2-シクロブチル-2-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ベンズアルデヒドを得た。主な位置異性体のデータ: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.95 (s、1H)、7.81 (d、2H)、7.73 (d、1H)、7.37-7.30 (m、3H)、7.17 (dd、1H)、5.79 (dd、1H)、3.92-3.85 (m、1H)、3.77-3.68 (m、1H)、3.52 (s、4H)、3.18-3.08 (m、1H)、2.32-2.18 (m、1H)、2.18-2.05 (m、2H)、2.05-1.92 (m、2H)、1.92-1.80 (m、2H)、1.80-1.60 (m、3H)、1.60-1.48 (2H)、0.86 (s、6H)

工程2: (E)-3-クロロ-4-(1-シクロブチル-2-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-ホルミルフェニル)ビニル)ベンゾニトリル

【0 9 9 8】

【化 3 2 5】



【0 9 9 9】

(Z)-4-(2-シクロブチル-2-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ベンズアルデヒド (303 mg、0.59 mmol)、4-ブロモ-3-クロロベンゾニトリル (196 mg、0.91 mmol)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (49 mg、0.070 mmol)、2-メチルTHF (1.2 mL)、DMSO (1.2 mL)、および、4Mの水溶性のK₂CO₃ (0.9 mL、3.6 mmol) の混合物を、3つの真空/N₂ サイクルでガス抜きし、2.5時

10

20

30

40

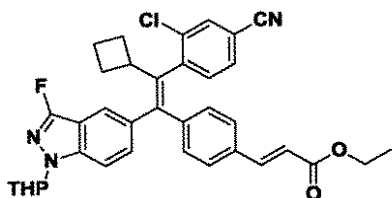
50

間 85 °C で加熱した。その反応物を室温に冷まし、Et₂O で希釈し、水 (30 mL) で洗浄し、塩水 (30 mL) で洗浄した。それぞれの水層を Et₂O で逆抽出した。結合した Et₂O 抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% - 25% EtOAc) によって精製して、黄色の気泡 (171 mg) として、(E)-3-クロロ-4-(1-シクロブチル-2-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-ホルミルフェニル)ビニル)ベンゾニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.81 (s, 1H)、7.99 (d, 1H)、7.82-7.76 (m, 2H)、7.64-7.58 (m, 4H)、7.42-7.37 (m, 1H)、7.24 (d, 2H)、5.80 (d, 1H)、3.91-3.85 (m, 1H)、3.77-3.68 (m, 1H)、3.49-3.38 (m, 1H)、2.34-2.20 (m, 1H)、2.06-1.91 (m, 3H)、1.90-1.78 (m, 3H)、1.69-1.60 (m, 2H)、1.60-1.51 (m, 2H)、1.45-1.34 (m, 1H)。LCMS: 540 (M+H)⁺。

工程 3 : (E) - エチル 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリレート

【 1 0 0 0 】

【化 3 2 6】



【 1 0 0 1 】

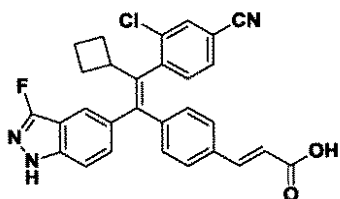
1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (0. 070 mL、0. 47 mmol) を、(E)-3-クロロ-4-(1-シクロブチル-2-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-ホルミルフェニル) ビニル) ベンズニトリル (167 mg、0. 31 mmol)、トリエチルホスホノアセテート (0. 12 mL、0. 62 mmol)、塩化リチウム (31 mg、0. 73 mmol)、および、アセトニトリル (1. 5 mL) の混合物に液滴で加えた。その反応物を3時間室温で攪拌し、DCMで希釈し、水 (20 mL) で洗浄し、その後、塩水 (20 mL) で洗浄した。それぞれの水層をDCMで逆抽出した。結合したDCM抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0%-20% EtOAc) によって精製して、灰白色の固体 (142 mg) として、(E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル) ビニル) フェニル) アクリレートを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8. 00 (d、1H)、7. 78 (dd、2H)、7. 62-7. 56 (m、2H)、7. 48-7. 39 (m、3H)、7. 39-7. 34 (m、1H)、7. 03 (d、2H)、6. 47 (d、1H)、5. 81 (d、1H)、4. 13 (q、2H)、3. 91-3. 85 (m、1H)、3. 78-3. 68 (m、1H)、3. 46-3. 34 (m、1H)、2. 35-2. 19 (m、1H)、2. 06-1. 91 (m、3H)、1. 87-1. 77 (m、3H)、1. 67-1. 51 (m、4H)、1. 44-1. 33 (m、1H)、1. 21 (t、3H)。LCMS : 610 (M+H)⁺。

工程4：(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

) アクリル酸

【 1 0 0 2 】

【化 3 2 7】



【 1 0 0 3 】

ジエチルエーテル (0.32 mL) 中の HCl の 2 M 溶液を、(E)-エチル 3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリレート (138 mg, 0.23 mmol) とエタノール (3.2 mL) の溶液に加えた。その反応物を 24.5 時間 70 °C で加熱し、室温に冷まし、濃縮し、真空下で乾燥させた。この未精製材料に、THF (1 mL)、EtOH (1 mL)、および、2 M LiOH (0.6 mL, 1.2 mmol) を加えた。結果として生じた混合物を 5 時間室温で攪拌し、EtOAc と水で希釈し、その後、1 M HCl で、pH が 2 になるまで酸性化した。層を分離し、EtOAc 抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、逆相 HPLC によって精製して、灰白色の固体 (39 mg) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.64 (s, 1H)、7.99 (d, 1H)、7.77 (dd, 1H)、7.59-7.54 (m, 2H)、7.51 (dd, 1H)、7.43-7.35 (m, 3H)、7.27 (dd, 1H)、7.03 (d, 2H)、6.37 (d, 1H)、3.48-3.37 (m, 1H)、1.90-1.75 (m, 3H)、1.69-1.56 (m, 2H)、1.44-1.33 (m, 1H)。LCMS : 498 (M+H)⁺。

【 1 0 0 4 】

表 10 の実施例は、基本手順 D、E、F（随意に）および G に従って、アルキン中間物から調製した。アルキン中間物は、i）本明細書に記載されているか、あるいは、ii）基本手順 A（随意に）および B に従って、既知のまたは市販のハロー複素環から調製した。

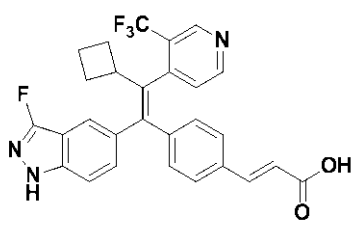
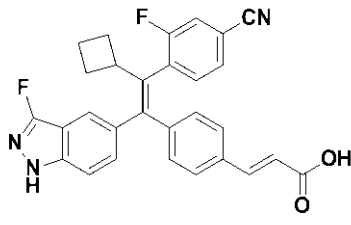
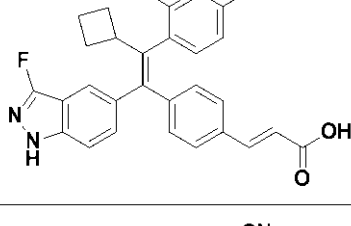
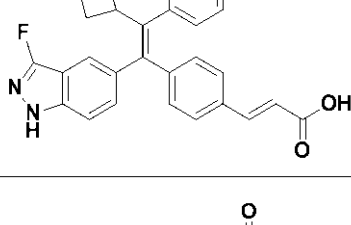
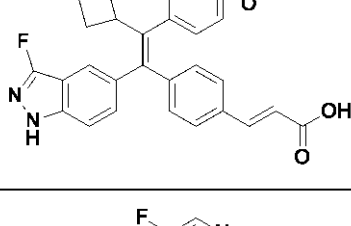
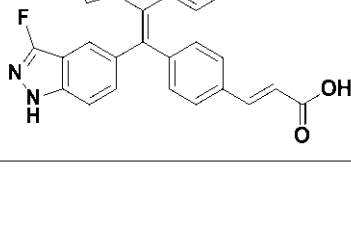
【 1 0 0 5 】

【表 10-1】

例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
41	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		527
42	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		476
43	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		480
44	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		494
45	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		569 [M-H] ⁻
46	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		454

【1006】

【表 10-2】

47	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		508
48	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		482
49	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		482
50	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		478
51	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		535
52	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		458

【1007】

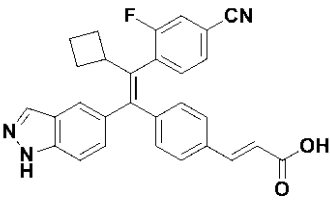
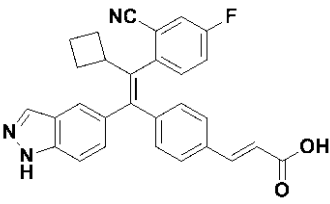
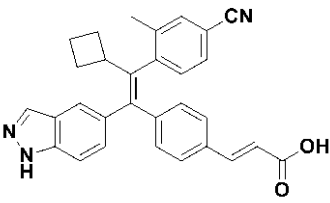
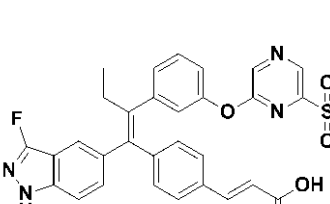
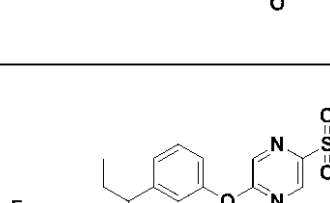
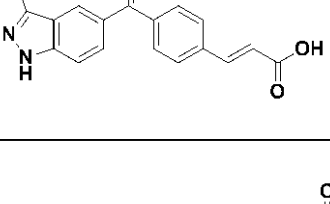
10

20

30

40

【表 10-3】

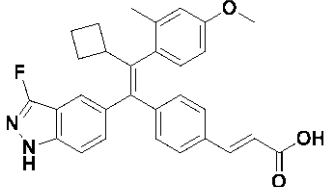
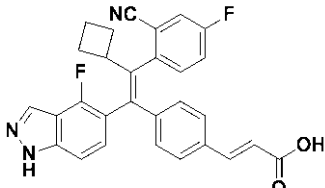
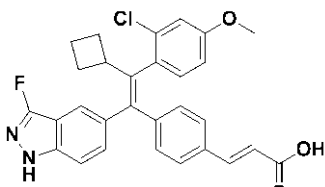
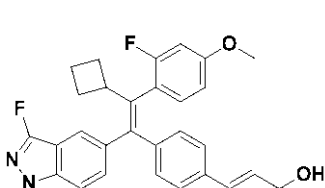
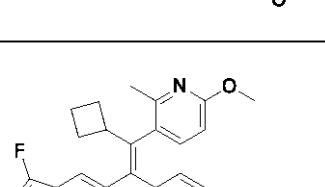
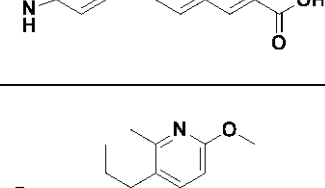
53	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シア ノ-2-フルオロフェニル) -2-シクロブチル-1-(1 H-インダゾール-5-イ ル)ビニル)フェニル)ア クリル酸		464
54	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シア ノ-4-フルオロフェニル) -2-シクロブチル-1-(1 H-インダゾール-5-イ ル)ビニル)フェニル)ア クリル酸		464
55	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シア ノ-2-メチルフェニル)- 2-シクロブチル-1-(1H -インダゾール-5-イル) ビニル)フェニル)アク リル酸		460
56	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フル オロ-1H-インダゾール -5-イル)-2-(3-((6-(メ チルスルホニル)ピラジ ン-2-イル)オキシ)フェ ニル)ブト-1-エン-1-イ ル)フェニル)アクリル 酸		585
57	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フル オロ-1H-インダゾール -5-イル)-2-(3-((5-(メ チルスルホニル)ピラジ ン-2-イル)オキシ)フェ ニル)ブト-1-エン-1-イ ル)フェニル)アクリル 酸		585
58	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フル オロ-1H-インダゾール -5-イル)-2-(4-((6-(メ チルスルホニル)ピラジ ン-2-イル)オキシ)フェ ニル)ブト-1-エン-1-イ ル)フェニル)アクリル 酸		585

【表 10-4】

59	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル)オキシ)フェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		585
60	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		480 [M-H] ⁻
61	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		498
62	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジシアノフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		487 [M-H] ⁻
63	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		457
64	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		465

【1009】

【表 10-5】

65	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		483
66	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		482
67	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		503
68	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		487
69	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		484
70	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		458

【1010】

10

20

30

40

【表 10-6】

71	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		458
72	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルチオ)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		497 [M-H] ⁻
73	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(メチルチオ)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		517 [M-H] ⁻
74	(E)-3-(4-((E)-2-(3-シアノピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		465
75	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		471 [M-H] ⁻
76	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(7-メトキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		501 [M-H] ⁻

【1011】

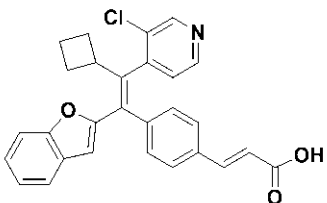
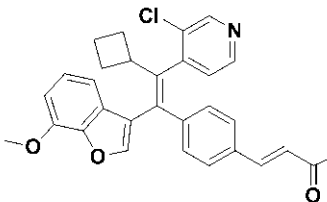
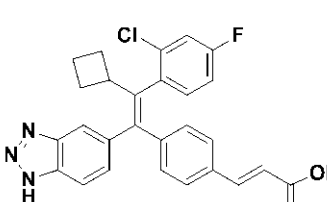
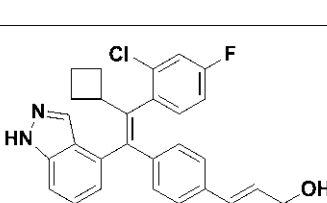
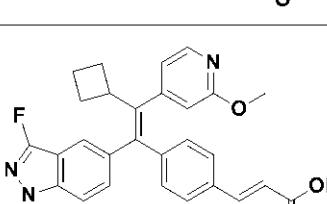
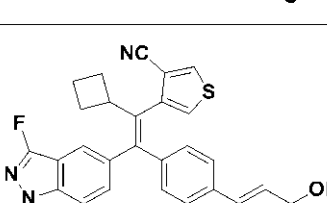
10

20

30

40

【表 10-7】

77	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		456
78	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(7-メトキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		486
79	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		474
80	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		473
81	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		470
82	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノチオフェン-3-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		470

【1012】

10

20

30

40

【表 10-8】

83	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		453
84	(E)-3-(4-((E)-2-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		505
85	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		483
86	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		458
87	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		508
88	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(4-シアノチオフェン-3-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		469

【1013】

10

20

30

40

【表 10-9】

89	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		484
90	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		481
91	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		468
92	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(3-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		468
93	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		469
94	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-フルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		456

【1014】

10

20

30

【表 10-10】

95	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		481
96	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		477
97	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		493
98	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		453
99	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		457
100	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		473

【1015】

10

20

30

40

【表 10-11】

101	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		472
102	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		456
103	((E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		506
104	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		456
105	((E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		452
106	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		472

【1016】

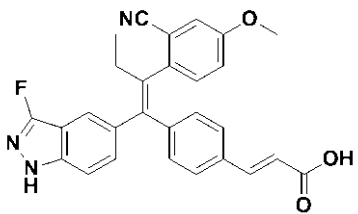
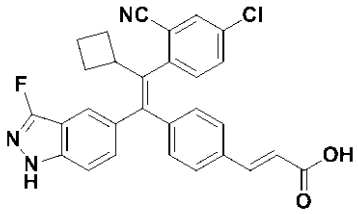
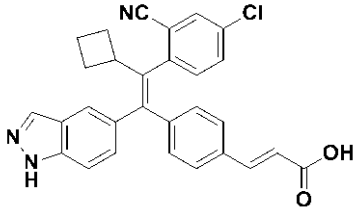
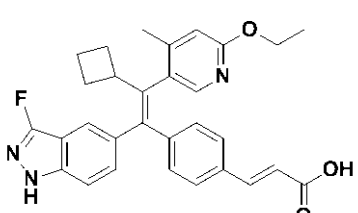
10

20

30

40

【表 10-12】

107	((E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		468
108	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		498
109	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		480
110	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(6-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		498

【1017】

10

20

30

【表 10-13】

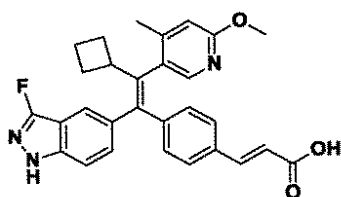
111	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		539
216	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		485
217	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		481 [M-H] ⁻
218	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		497
219	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		497

【1018】

<実施例 112> (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【1019】

【化 328】



工程 1: (E)-tert-ブチル 3-(4-((Z)-2-シクロブチル-2-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1

10

20

30

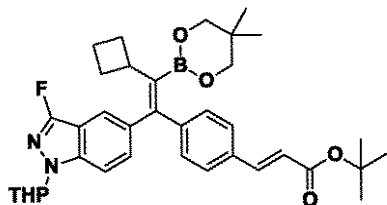
40

50

ー（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ビニル）フェニル）アクリレート

【１０２０】

【化３２９】



10

【１０２１】

５－（シクロブチルエチニル）－３－フルオロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（３．５１ｇ、１１．８ｍｍｏｌ；中間物１４）、*bis*（ネオペンチルグリコラート）ジボロン（２．８１ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）、エチレンビス（トリフェニルホスフィン）白金（１７６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、および、無水のジオキサン（２３．５ｍＬ）の溶液を、３つの真空／ N_2 サイクルでガス抜きし、その後、３．５時間１００℃で加熱した。さらなる*bis*（ネオペンチルグリコラート）ジボロン（２６９ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１．５時間１００℃で加熱し、その後、室温に冷ました。（*E*）－*tert*－ブチル ３－（４－ヨードフェニル）アクリレート（３．９２ｇ、１１．９ｍｍｏｌ；中間物４５）、 Cs_2CO_3 （７．６７ｇ、２３．５ｍｍｏｌ）、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ （８３１ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ジオキサン（２３．５ｍＬ）、および、水（０．４７ｍＬ）を加えた。その反応物を３つの真空／ N_2 サイクルでガス抜きし、３時間室温で攪拌し、*EtOAc*で希釈し、水（１００ｍＬ）で洗浄し、その後、塩水（１００ｍＬ）で洗浄した。それぞれの水層を*EtOAc*で逆抽出し、結合した有機抽出物を乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０％－１２％ *EtOAc*）によって精製して、位置異性体の混合物として、（*E*）－*tert*－ブチル ３－（４－（（*Z*）－２－シクロブチル－２－（５，５－ジメチル－１，３，２－ジオキサボリナン－２－イル）－１－（３－フルオロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ビニル）フェニル）アクリレートを得た。主な位置異性体のデータ： ^1H NMR（４００ＭＨｚ、 $DMSO-d_6$ ）： δ ７．７１（*d*、１Ｈ）、７．５７（*d*、２Ｈ）、７．４９（*d*、１Ｈ）、７．３２（*s*、１Ｈ）、７．１７－７．１２（*m*、３Ｈ）、６．４４（*d*、１Ｈ）、５．７８（*d*、１Ｈ）、３．９２－３．８４（*m*、１Ｈ）、３．７７－３．６７（*m*、１Ｈ）、３．５１（*s*、４Ｈ）、３．１５－３．０３（*m*、１Ｈ）、２．３２－２．２０（*m*、１Ｈ）、２．１６－１．９０（*m*、４Ｈ）、１．９０－１．７９（*m*、２Ｈ）、１．７９－１．６０（*m*、３Ｈ）、１．６０－１．５２（*m*、２Ｈ）、１．４７（*s*、９Ｈ）、０．８６（*s*、６Ｈ）。

20

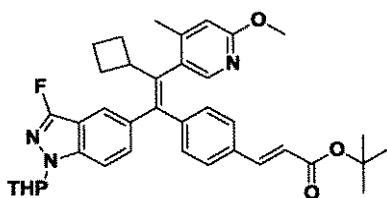
30

工程２：（*E*）－*tert*－ブチル ３－（４－（（*E*）－２－シクロブチル－１－（３－フルオロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（６－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）ビニル）フェニル）アクリレート

40

【１０２２】

【化３３０】



50

【1023】

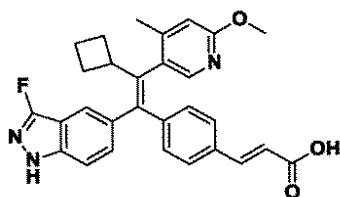
(E)-tert-ブチル 3-(4-((Z)-2-シクロブチル-2-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリレート (2.04 g、3.33 mmol)、5-ブロモ-2-メトキシ-4-メチルピリジン (1.34 g、6.64 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (234 mg、0.33 mmol)、2-メチルTHF (13 mL)、および、4 Mの水溶性のKOH (4.7 mL、18.8 mmol)の混合液を、3つの真空/N₂サイクルでガス抜きし、その後、8時間85°Cで加熱した。その反応物を室温に冷まし、EtOAc (50 mL)で希釈し、水 (50 mL)で洗浄し、その後、塩水 (50 mL)で洗浄した。それぞれの水層をEtOAc (50 mL)で逆抽出し、結合した有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中0%-2.5% EtOAc)によって精製して、黄色気泡 (964 mg)として、(E)-tert-ブチル 3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリレートを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.90 (s、1H)、7.77 (d、1H)、7.60 (bs、1H)、7.39-7.33 (m、4H)、6.97 (d、2H)、6.57 (s、1H)、6.35 (d、1H)、5.49 (d、1H)、3.92-3.86 (m、1H)、3.79 (s、3H)、3.77-3.70 (m、1H)、3.43-3.33 (m、1H)、2.34-2.20 (m、1H)、2.12 (s、3H)、2.06-1.91 (m、3H)、1.91-1.83 (m、1H)、1.83-1.67 (m、3H)、1.61-1.51 (m、4H)、1.43 (s、9H)。LCMS : 624 (M+H)⁺。

【1024】

工程3 : (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【1025】

【化331】



【1026】

(E)-tert-ブチル 3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリレート (480 mg、0.77 mmol)を、室温でTFA/DCM (1:1、7.5 mL)の溶液に少量ずつ加えた。その反応物を6時間室温で攪拌し、濃縮し (10°Cのバスで回転蒸発させ)、その後、真空下で乾燥させた。未精製の生成物を逆相HPLCによって精製して、黄色の固体 (279 mg)として、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.61 (s、1H)、7.91 (s、1H)、7.57 (bs、1H)、7.50 (dd、1H)、7.43-7.35 (m、3H)、7.26 (dd、1H)、6.99 (d、2H)、6.60 (s、1H)、6.36 (d、1H)、3.80 (s、3H)、3.46-3.35 (m、1H)、2.14 (s、3H)、1.92-1.70 (m、3H)、1.68-1.50 (m、2H)、1.43-1

. 34 (m, 1H). LCMS: 484 (M+H)⁺.

【1027】

表11の実施例は、基本手順D、F（随意に）、および、G（随意に）に従って、アルキン中間物およびアクリル酸エステル中間物から調製した。アルキン中間物は、i）本明細書に記載されているか、あるいは、ii）基本手順A（随意に）およびBにしたがって、既知のまたは市販のハロー複素環から調製した。アクリル酸エステル中間物は本明細書に記載されている。

【1028】

【表 1 1 - 1】

例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
113	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		473
114	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		489
115	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		469
116	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		470
117	(E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-2-(6-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		484
118	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		464

【1029】

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

119	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		484
120	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		484
121	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		480
122	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル)オキシ)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		611
123	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フルオロフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		457
124	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		473

【1 0 3 0】

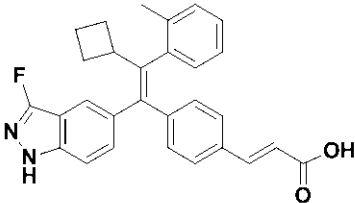
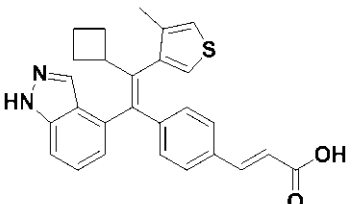
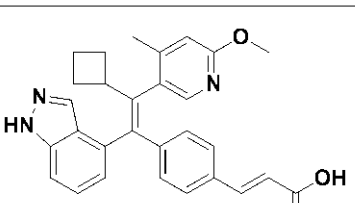
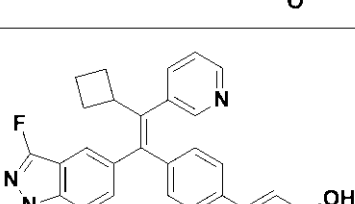
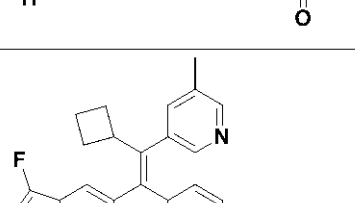
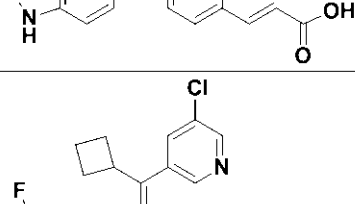
10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

125	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸		453
126	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-4-イル)-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		441
127	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-4-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		466
128	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		440
129	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		454
130	(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		474

【表 1 1 - 4】

131	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		458
132	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		470
133	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		484
134	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-6-メチルピリジン-2-イル)アクリル酸		454
135	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-3-メチルピリジン-2-イル)アクリル酸		454
136	(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		504

【1 0 3 2】

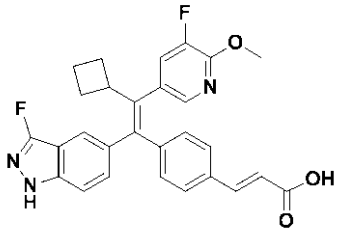
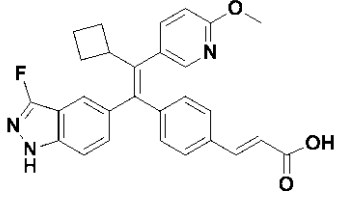
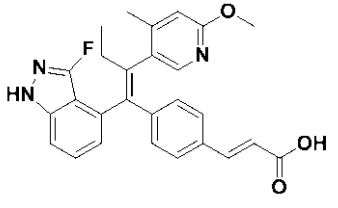
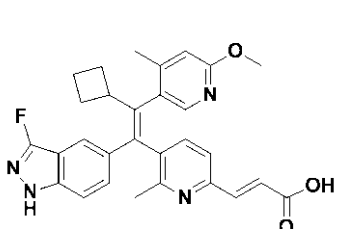
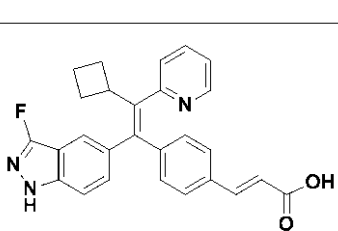
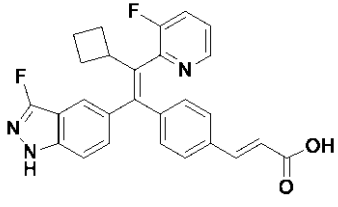
10

20

30

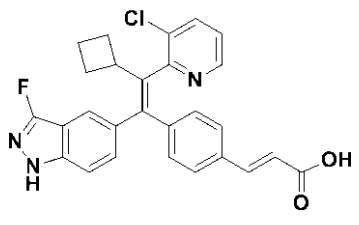
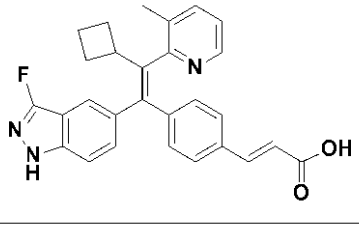
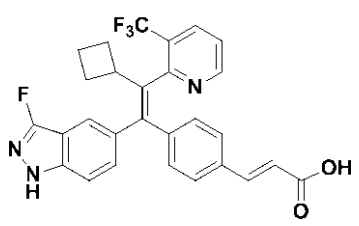
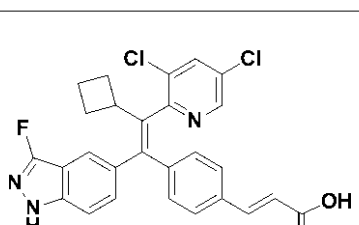
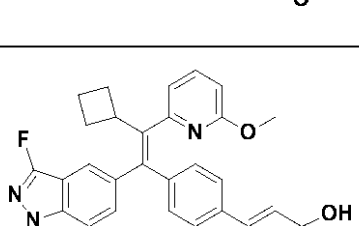
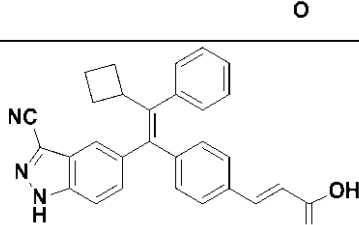
40

【表 1 1 - 5】

137	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		488
138	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		470
139	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		458
140	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)-6-メチルピリジン-2-イル)アクリル酸		499
141	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		440
142	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		458

【1033】

【表 1 1 - 6】

143	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		474
144	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		454
145	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		508
146	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		508
147	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		470
148	(E)-3-(4-((E)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		444 [M-H] ⁻

【1 0 3 4】

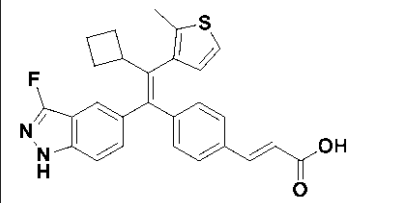
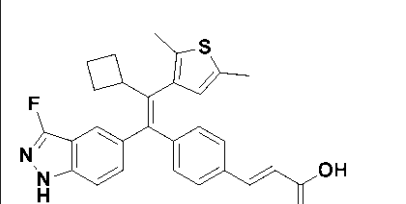
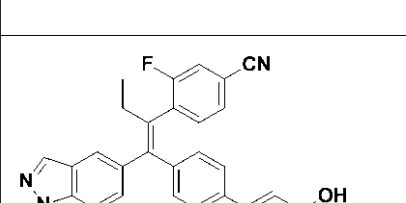
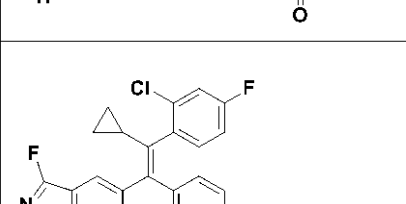
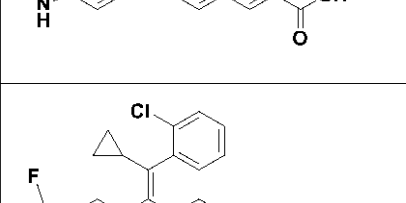
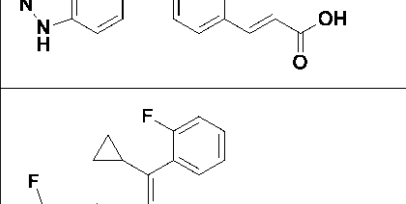
10

20

30

40

【表 1 1 - 7】

149	(E)-3-(4-((E)-2-シクロ ブチル-1-(3-フルオロ- 1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチルチオフ ェン-3-イル)ビニル)フ ェニル)アクリル酸		459
150	(E)-3-(4-((E)-2-シクロ ブチル-2-(2,5-ジメチ ルチオフェン-3-イル)- 1-(3-フルオロ-1H-イン ダゾール-5-イル)ビ ニル)フェニル)アクリ ル酸		473
151	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シア ノ-2-フルオロフェニル))-1-(1H-インダゾール- 5-イル)プト-1-エン-1- イル)フェニル)アクリ ル酸		438
152	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロ ロ-4-フルオロフェニル))-2-シクロプロピル-1- (3-フルオロ-1H-イン ダゾール-5-イル)ビニ ル)フェニル)アクリル 酸		477
153	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロ ロフェニル)-2-シクロ プロピル-1-(3-フルオ ロ-1H-インダゾール-5 -イル)ビニル)フェニル) アクリル酸		459
154	(E)-3-(4-((E)-2-シクロ プロピル-1-(3-フルオ ロ-1H-インダゾール-5 -イル)-2-(2-フルオロ フェニル)ビニル)フェ ニル)アクリル酸		443

【1 0 3 5】

10

20

30

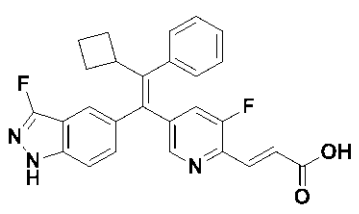
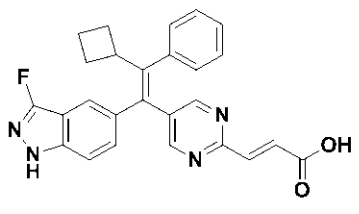
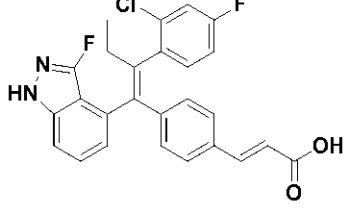
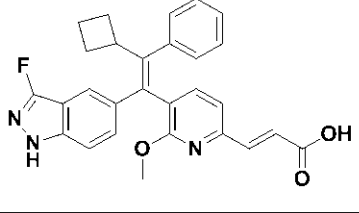
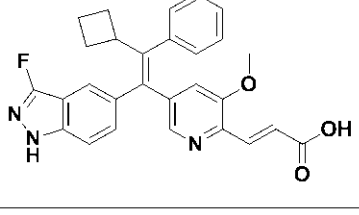
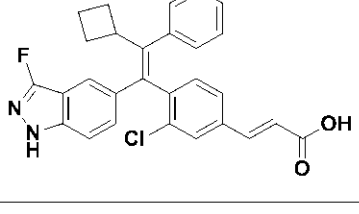
40

【表 1 1 - 8】

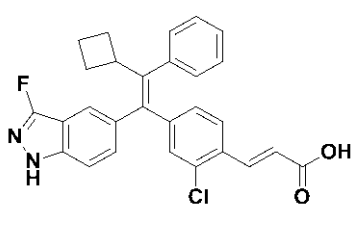
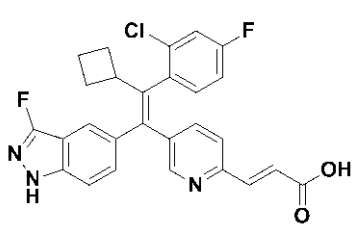
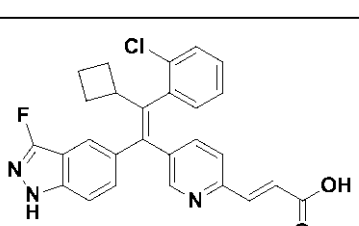
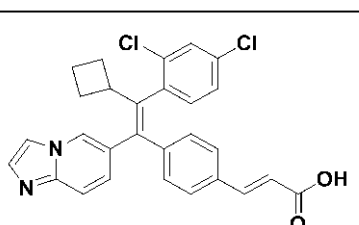
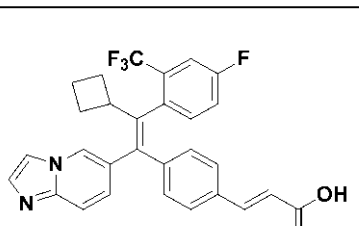
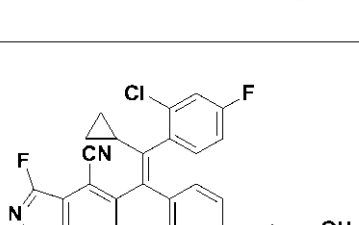
155	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シア ノ-4-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-1- (3-フルオロ-1H-イン ダゾール-5-イル)ビニ ル)フェニル)アクリル 酸		468
156	(E)-3-(4-((E)-2-(4-シア ノ-2-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-1- (3-フルオロ-1H-イン ダゾール-5-イル)ビニ ル)フェニル)アクリル 酸		466 [M-H] ⁻
157	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロ ロピリジン-4-イル)-2- シクロプロピル-1-(3- フルオロ-1H-インダゾ ール-5-イル)ビニル)フ ェニル)アクリル酸		460
158	(E)-3-(4-((E)-2-シクロ プロピル-1-(3-フルオ ロ-1H-インダゾール-5 -イル)-2-(5-メトキシ 3-メチルピリジン-2-イ ル)ビニル)フェニル)ア クリル酸		470
159	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロ ブチル-1-(3-フルオロ 1H-インダゾール-5-イ ル)-2-フェニルビニル) ピラジン-2-イル)アク リル酸		441
160	(E)-3-(6-((Z)-2-シクロ ブチル-1-(3-フルオロ 1H-インダゾール-5-イ ル)-2-フェニルビニル) ピリジン-3-イル)アク リル酸		440

【 1 0 3 6 】

【表 1 1 - 9】

161	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アクリル酸		458
162	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリミジン-2-イル)アクリル酸		441
163	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		465
164	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-6-メトキシピリジン-2-イル)アクリル酸		470
165	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-3-メトキシピリジン-2-イル)アクリル酸		470
166	(E)-3-(3-クロロ-4-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		473

【表 1 1 - 1 0】

167	(E)-3-(2-クロロ-4-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		473
168	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸		492
169	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸		474
220	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		489
221	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		507
222	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロプロピルビニル)フェニル)アクリル酸		502

【表 1 1 - 1 1】

223	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		523
224	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(5-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		498
225	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-シアノ-3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		516
226	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		480
227	(E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		480
228	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		485

【1 0 3 9】

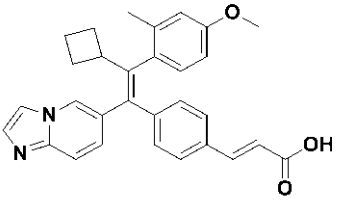
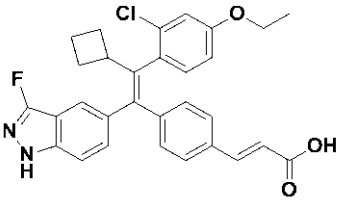
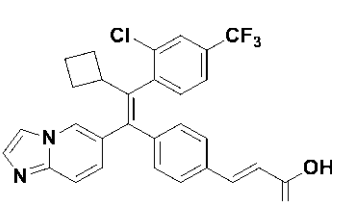
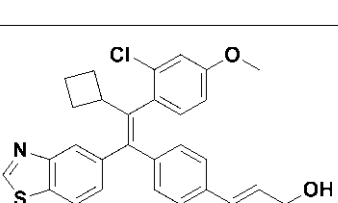
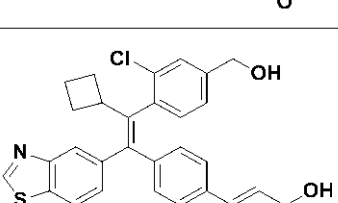
10

20

30

40

【表 1 1 - 1 2】

229	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		465
230	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		517
231	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		523
232	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		502
233	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		502

【 1 0 4 0 】

10

20

30

【表 1 1 - 1 3】

234	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		472
235	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		490
236	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		490
237	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		482
238	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(o-トリル)ビニル)フェニル)アクリル酸		452

10

20

30

【1 0 4 1】

【表 1 1 - 1 4】

239	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		470
240	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		482
241	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		556
242	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		531
243	(E)-3-(4-((E)-2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		532
244	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		541

【 1 0 4 2 】

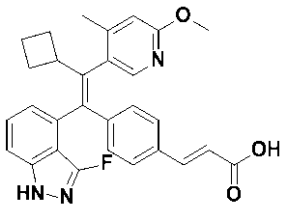
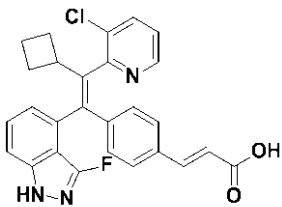
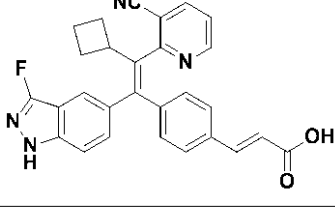
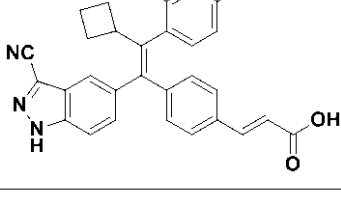
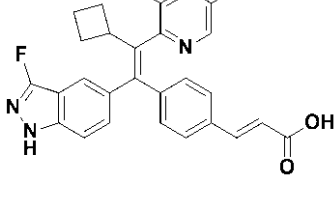
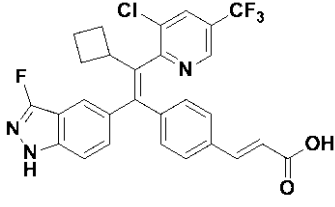
10

20

30

40

【表 1 1 - 1 5】

245	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		484
246	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		474
247	(E)-3-(4-((E)-2-(3-シアノピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		465
248	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-シアノ-1H-インダゾール-5-イル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		496 [M-H] ⁻
249	(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロ-3-シアノピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		499
250	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		542

【 1 0 4 3 】

10

20

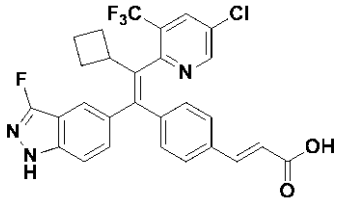
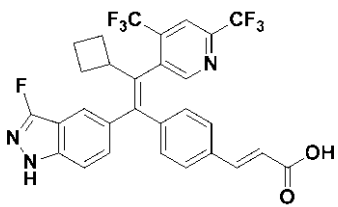
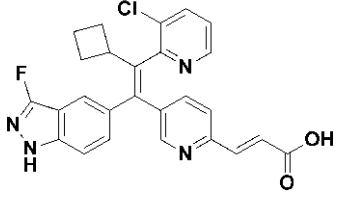
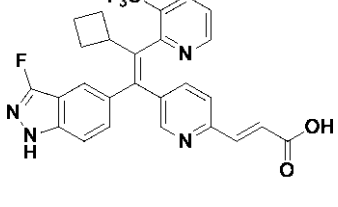
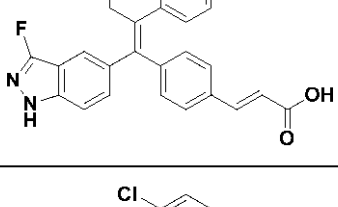
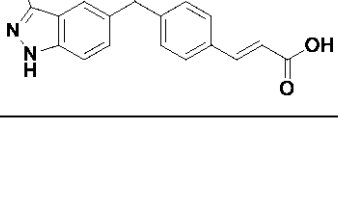
30

40

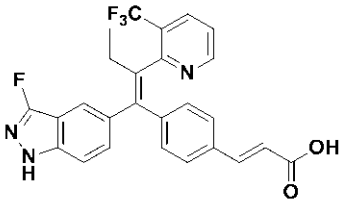
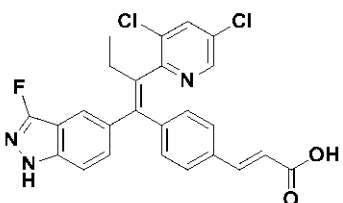
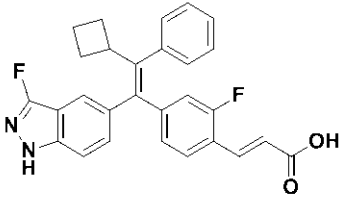
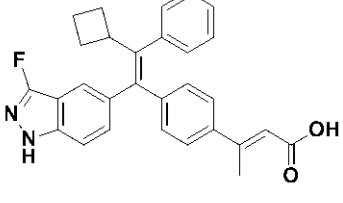
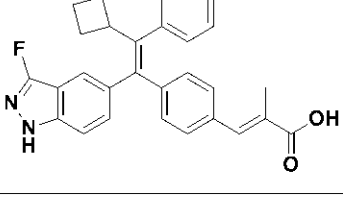
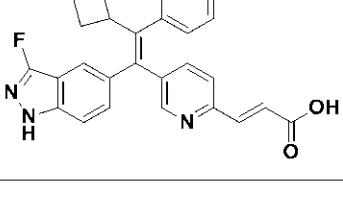
【表 1 1 - 1 6】

251	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		492
252	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		539 [M-H] ⁻
253	(E)-3-(4-((Z)-2-(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸		510
254	(E)-3-(4-((Z)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸		526
255	(E)-エチル 3-(4-((Z)-2-シクロブチル-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリレート		554
256	(E)-3-(4-((Z)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸		521

【表 1 1 - 1 7】

257	(E)-3-(4-((E)-2-(5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		542
258	(E)-3-(4-((E)-2-(4,6-bis(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		576
259	(E)-3-(5-((Z)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸		475
260	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸		509
261	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		447
262	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		448

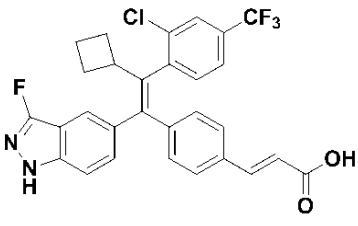
【表 1 1 - 1 8】

263	(E)-3-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		482
264	(E)-3-(4-((E)-2-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸		482
265	(E)-3-(4-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸		457
266	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)ブト-2-エン酸		453
267	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-2-メチルアクリル酸		453
268	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸		508

【表 1 1 - 1 9】

269	(E)-3-(5-((Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸		526
270	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸		504
271	(E)-3-(4-((Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)-2-フルオロフェニル)アクリル酸		509
272	(E)-3-(5-((Z)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリル酸		558
273	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		557
274	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸		540

【表 1 1 - 2 0】

275	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		541

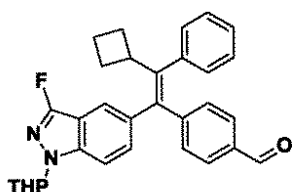
10

【1048】

中間物 56 (E)-4-(2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ベンズアルデヒド

【1049】

【化 3 3 2】



20

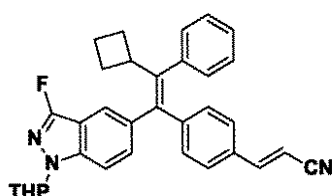
【1050】

表題化合物は、基本手順 C に従って、中間物 14、(4-ホルミルフェニル)ボロン酸、および、ヨードベンゼンから調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.78 (s、1H)、7.87 (dd、1H)、7.60 (s、1H)、7.53 (d、2H)、7.37 (dd、1H)、7.28-7.22 (m、2H)、7.19-7.12 (m、5H)、5.79 (m、1H)、3.87 (m、1H)、3.74 (m、1H)、3.40 (m、1H)、2.35-2.20 (m、1H)、2.06-1.90 (m、2H)、1.90-1.70 (m、5H)、1.67-1.50 (m、3H)、1.40-1.30 (m、1H) ; LCMS : 397 [(M+H-THP)+H]⁺。
 中間物 57 (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリロニトリル

30

【1051】

【化 3 3 3】



40

【1052】

表題化合物は、基本手順 E に従って、中間物 56 とジエチル (シアノメチル) ホスホネートから調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.75 (dd、1H)、7.57 (s、1H)、7.43 (d、1H)、7.33 (dd、1H)、7.30-7.22 (m、4H)、7.20-7.12 (m、3H)、6.96 (d、2H)、6.26 (d、1H)、5.80 (m、1H)、3.87 (m、1H)、3.74 (m、1H)、3.38 (m、1H)、2.31 (m、1H)、2.06-1.90 (m、2H)、1.90-1.70 (m、5H)、1.67-1.50 (m、3H)、1.40

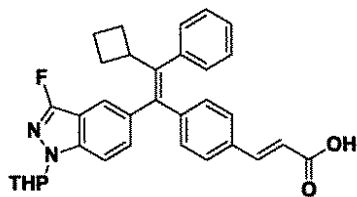
50

− 1. 30 (m, 1H) ; LCMS : 504 (M+H)⁺。

中間物 58 (E) − 3 − (4 − ((E) − 2 − シクロブチル − 1 − (3 − フルオロ − 1 − (テトラヒドロ − 2H − ピラン − 2 − イル) − 1H − インダゾール − 5 − イル) − 2 − フェニルビニル) フェニル) アクリル酸

【1053】

【化334】



10

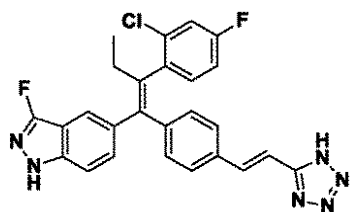
【1054】

表題化合物は、基本手順 C および G に従って、中間物 14 から調製した。LCMS : 523 (M+H)⁺。

<実施例 170> 5 − ((E) − 1 − (4 − ((E) − 2 − (2H − テトラゾール − 5 − イル) ビニル) フェニル) − 2 − (2 − クロロ − 4 − フルオロフェニル) ブト − 1 − エン − 1 − イル) − 3 − フルオロ − 1H − インダゾール

【1055】

【化335】

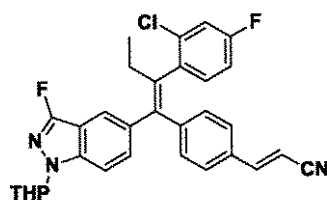


20

工程 1 : (E) − 3 − (4 − ((E) − 2 − (2 − クロロ − 4 − フルオロフェニル) − 1 − (3 − フルオロ − 1 − (テトラヒドロ − 2H − ピラン − 2 − イル) − 1H − インダゾール − 5 − イル) ブト − 1 − エン − 1 − イル) フェニル) アクリロニトリル

【1056】

【化336】



【1057】

表題化合物は、基本手順 D および E に従って、中間物 16 から調製した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : 8.7. 78 (d、1H)、7. 64 − 7. 60 (br s、1H)、7. 49 − 7. 43 (d、1H)、7. 41 − 7. 32 (m、5H)、7. 17 − 7. 11 (dt、1H)、6. 99 (d、2H)、6. 30 (d、1H)、5. 79 (d、1H)、3. 92 − 3. 85 (m、1H)、3. 78 − 3. 68 (m、1H)、2. 41 − 2. 21 (m、3H)、2. 06 − 1. 92 (m、2H)、1. 78 − 1. 67 (m、1H)、1. 61 − 1. 51 (m、2H)、0. 89 (t、3H) ; LCMS : 446 [(M-THP+H)+H]⁺。

40

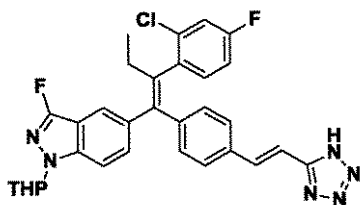
工程 2 : 5 − ((E) − 1 − (4 − ((E) − 2 − (2H − テトラゾール − 5 − イル) ビニル) フェニル) − 2 − (2 − クロロ − 4 − フルオロフェニル) ブト − 1 − エン − 1 − イル) − 3 − フルオロ − 1 − (テトラヒドロ − 2H − ピラン − 2 − イル) − 1H − インダゾール

50

ール

【1058】

【化337】

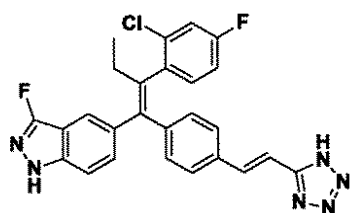


【1059】

磁気攪拌バーを装備した40mLのバイアルを、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリロニトリル(192mg、0.36mmol)、ジ-n-ブチルチンオキシド(90mg、0.36mmol)、および、無水のトルエン(2mL)で満たした。この混合物を3つの真空/N₂サイクルでガス抜きし、トリメチルシリルアジド(481μL、3.6mmol)を加えた。結果として生じた混合物を1時間110°Cで加熱した。反応の完了後、未精製材料をシリカゲルカラムに注ぎ、DCM中の0-25%酢酸エチル/ヘキサンで、その後、0-20%メタノールで溶出して、表題化合物(136mg)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 7.78(d、1H)、7.62(br s、1H)、7.49-7.34(m、6H)、7.21-7.12(m、2H)、6.99(d、2H)、5.80(d、1H)、3.92-3.85(m、1H)、3.75-3.68(m、1H)、2.40-2.22(m、3H)、2.05-1.92(m、2H)、1.80-1.67(m、1H)、1.60-1.51(m、2H)、0.91(t、3H); LCMS: 489 [(M-THP+H)+H]⁺。
工程3: 5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ブト-1-エン-1-イル)-3-フルオロ-1H-インダゾール

【1060】

【化338】



【1061】

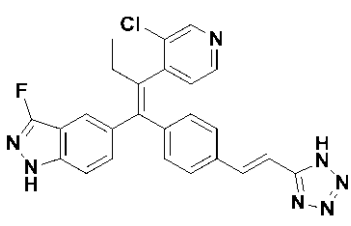
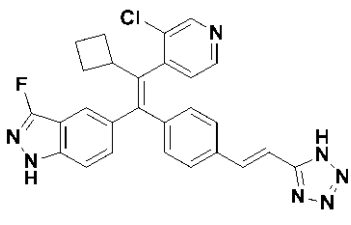
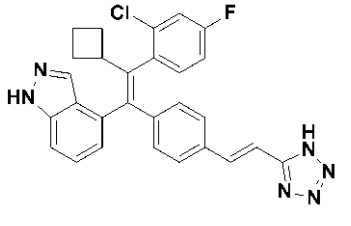
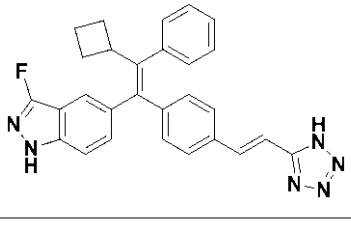
表題化合物は、基本手順Fに従って、5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-フェニルブト-1-エン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールから調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 12.63(s、1H)、7.60(s、1H)、7.54-7.45(m、2H)、7.42(d、2H)、7.39-7.34(m、2H)、7.28(dd、1H)、7.20-7.12(m、2H)、7.00(d、2H)、2.39(q、2H)、0.90(t、3H); LCMS: 489 (M+H)⁺。

【1062】

表12の実施例は、実施例170について概説された手順に従って調製した(工程3、随意)。

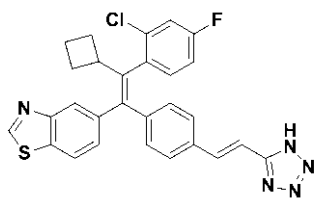
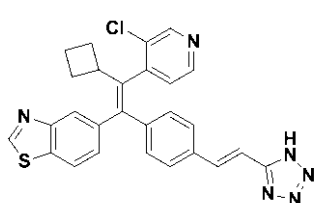
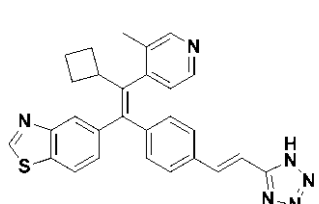
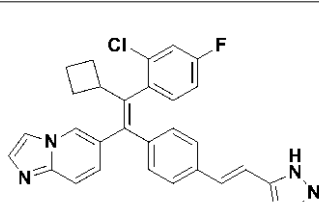
【1063】

【表 1 2 - 1】

例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
171	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H- テトラゾール-5-イル) ビニル)フェニル)-2-(3- クロロピリジン-4-イル) プト-1-エン-1-イル))-3-フルオロ-1H-イン ダゾール		472
172	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H- テトラゾール-5-イル) ビニル)フェニル)-2-(3- クロロピリジン-4-イル))-2-シクロブチルピ ニル)-3-フルオロ-1H- インダゾール		498
173	4-((E)-1-(4-((E)-2-(2H- テトラゾール-5-イル) ビニル)フェニル)-2-(2- クロロ-4-フルオロフ ェニル)-2-シクロブチ ルビニル)-1H-インダ ゾール		497
174	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H- テトラゾール-5-イル) ビニル)フェニル)-2-シ クロブチル-2-フェニ ルビニル)-3-フルオロ- 1H-インダゾール		463

【 1 0 6 4】

【表 1 2 - 2】

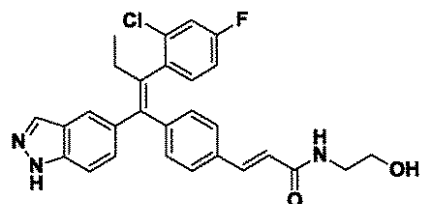
175	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)ベンゾ[d]チアゾール		514
176	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチルビニル)ベンゾ[d]チアゾール		497
177	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-(3-メチルピリジン-4-イル)ビニル)ベンゾ[d]チアゾール		477
178	6-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチルビニル)イミダゾール[1,2-a]ピリジン		497

【1065】

<実施例 179> (E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-アクリルアミド

【1066】

【化 339】



工程 1: (E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸

【1067】

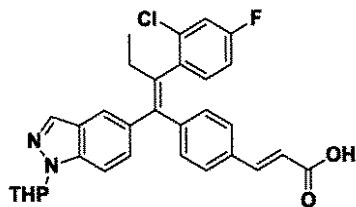
10

20

30

40

【化 3 4 0】



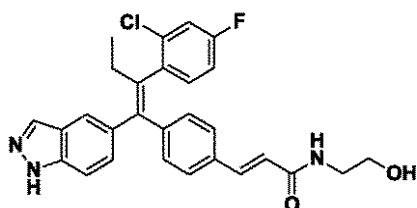
【1068】

表題化合物は、基本手順 A、B、D、E および G に従って、5-ブロモインダゾールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.28 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.72 (d, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.47–7.36 (m, 5H)、7.35–7.32 (m, 1H)、7.28–7.23 (m, 1H)、6.95 (d, 2H)、6.40 (d, 1H)、5.86 (dd, 1H)、3.91–3.88 (m, 1H)、3.74–3.71 (m, 1H)、2.44–2.33 (m, 3H)、2.06–1.97 (m, 2H)、1.74 (m, 1H)、1.60–1.59 (m, 2H)、0.90 (t, 3H). LCMS : 447 [(M-THP+H)+H]⁺。

工程 2 : (E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-アクリルアミド

【1069】

【化 3 4 1】



【1070】

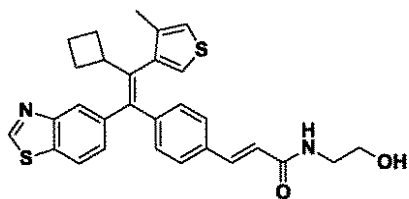
磁気攪拌バーを装備した 20 mL のバイアルを、(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸 (0.20 g, 0.38 mmol)、エタノールアミン (45 μL, 0.75 mmol)、トリエチルアミン (105 μL, 0.75 mmol)、および、DMF (2.0 mL) で満たした。HATU (215 mg, 0.56 mmol) を加え、結果として生じた混合物を 2.5 時間室温で攪拌し、その後、逆相 HPLC によって直接精製した。この材料と EtOH (2 mL) 中の 1.25 N HCl の溶液を 30 分間 80 °C で加熱し、室温に冷まし、水で希釈し、その後、酢酸エチルで抽出した。結合した有機層を水で洗浄し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。未精製の生成物をシリカゲルカラム上で精製し、ヘキサン中の 100% 酢酸エチルで溶出して、白い固体 (36 mg) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 13.10 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、8.00 (t, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.37–7.32 (m, 2H)、7.25–7.18 (m, 4H)、7.16–7.10 (dt, 1H)、6.94 (d, 2H)、6.50 (d, 1H)、4.68 (t, 1H)、3.41 (q, 2H)、3.18 (q, 2H)、2.38 (q, 2H)、0.90 (t, 3H); LCMS : 490 (M+H)⁺。

<実施例 180> (E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビニル)フェニル

) -N-(2-ヒドロキシエチル)-アクリルアミド

【1071】

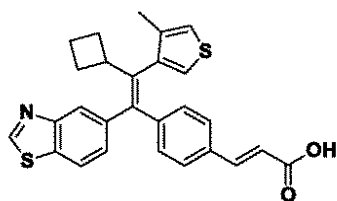
【化342】



工程1：(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロプロチル-2-(4-メチルチオフエン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【1072】

【化343】



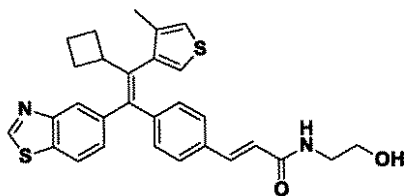
【1073】

表題化合物は、基本手順D、E、および、Gに従って、中間物15から調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ12.25(s、1H)、9.43(s、1H)、8.18(d、1H)、7.89(s、1H)、7.42(d、1H)、7.36-7.28(m、4H)、7.04(s、1H)、6.96(d、2H)、6.35(d、1H)、3.37(m、1H)、2.00(m、1H)および1.97(s、3H)、1.81-1.75(m、2H)、1.68-1.56(m、2H)、1.41(m、1H)；LCMS：458(M+H)⁺。

工程2：(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロプロチル-2-(4-メチルチオフエン-3-イル)ビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-アクリルアミド

【1074】

【化344】



【1075】

(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロプロチル-2-(4-メチルチオフエン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸(197mg、0.43mmol)、エタノールアミン(51μL、0.86mmol)、HATU(245mg、0.64mmol)、トリエチルアミン(119μL、0.86mmol)、および、DMF(4.3mL)の混合物を室温で一晩中攪拌した。反応混合物を逆相HPLCによって直接精製して、浅黄色固体として、113mgの(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロプロチル-2-(4-メチルチオフエン-3-イル)ビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-アクリルアミドを得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ9.43

10

20

30

40

50

(s、1H)、8.18 (d、1H)、8.01 (t、1H)、7.89 (s、1H)、7.31–7.21 (m、5H)、7.04 (s、1H)、6.95 (d、2H)、6.51 (d、1H)、3.43–3.32 (m、3H)、3.20 (q、2H)、2.03 (m、1H)、1.96 (s、3H)、1.82–1.75 (m、2H)、1.68–1.56 (m、2H)、1.40 (m、1H) ; LCMS : 501 (M+H)⁺。

【1076】

表13の実施例は、実施例179と180について概説された手順に従って調製した。

【1077】

【表 1 3 - 1】

例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
181	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-メチルチオフエン-3-イル)ビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド		502
182	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド		465
183	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-4-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド		464
184	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)-N-メチルアクリルアミド		477
185	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アクリルアミド		529
186	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アクリルアミド		573

【1078】

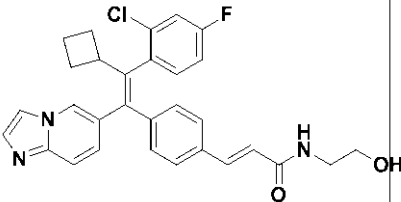
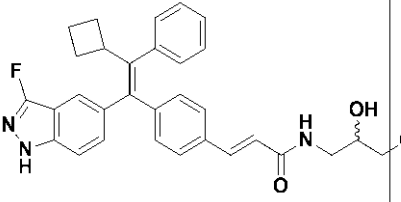
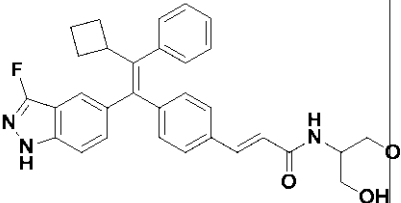
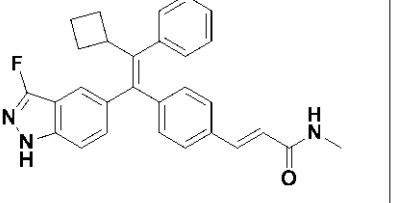
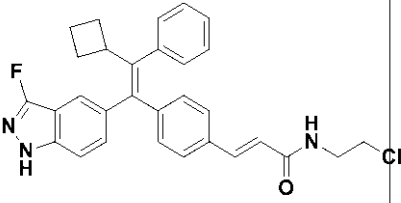
10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

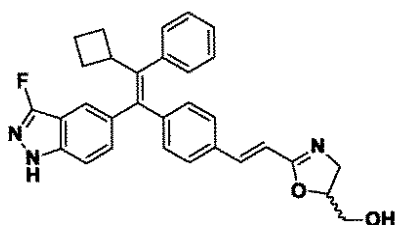
187	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ビニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド		516
188	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)アクリルアミド		512
189	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アクリルアミド		512
190	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N-メチルアクリルアミドe		452
191	(E)-N-(2-クロロエチル)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリルアミド		500

【1079】

<実施例 192> (2-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-5-イル)メタノール

【1080】

【化 345】



10

20

30

40

50

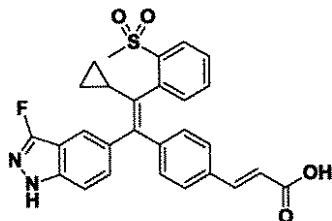
【1081】

表題化合物を実施例188の精製中に単離した。LCMS：494 (M+H)⁺。

<実施例193> (E)-3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)フェニル)フェニル)アクリル酸

【1082】

【化346】

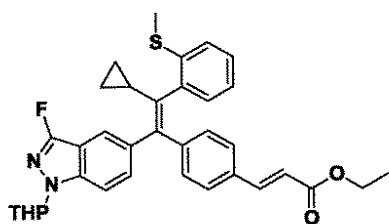


10

工程1：((E)-エチル3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルチオ)フェニル)ビニル)フェニル)アクリレート

【1083】

【化347】



20

【1084】

表題化合物は基本手順Cに従って、中間物31、2-ヨードチオアニソール (iodo thioanisole)、および、(E)-4-(3-エトキシ-3-オキソプロポ-1-エン-1-イル)フェニル)ボロン酸から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.78 (m, 1H)、7.69 (m, 1H)、7.48-7.43 (m, 2H)、7.34 (d, 2H)、7.18 (m, 1H)、7.11 (m, 1H)、7.08-6.98 (m, 4H)、6.44 (d, 1H)、5.78 (m, 1H)、4.15 (q, 2H)、3.88 (m, 1H)、3.71 (m, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.05-1.90 (m, 2H)、1.80-1.60 (m, 2H)、1.58-1.50 (m, 2H)、1.25 (m, 1H)、1.20 (t, 3H)、0.60 (m, 2H)、0.31 (m, 1H)、0.11 (m, 1H); LCMS: 583 (M+H)⁺。

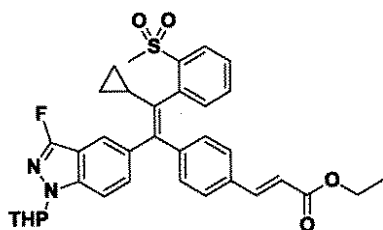
30

工程2：(E)-エチル3-(4-((E)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリレート

40

【1085】

【化348】



50

【1086】

ペルオキシ硫酸カリウム（650mg、1.05mmol）を、室温で、THF：MeOH：H₂O（1：1：1、3mL）中の（（E）－エチル3－（4－（（E）－2－シクロプロピル－1－（3－フルオロ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）－1H－インダゾール－5－イル）－2－（2－（メチルチオ）フェニル）ビニル）フェニル）アクリレート（115mg、0.197mmol）のスラリーに加え、その反応物を一晩中撹拌した。水（20mL）を加え、混合物を酢酸エチル（2×20mL）で抽出した。有機相を乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、所望の化合物（106mg）を得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 7.78（d、1H）、7.82－7.73（m、2H）、7.60（m、1H）、7.53－7.43（m、3H）、7.42－7.32（m、3H）、6.98（d、2H）、6.44（d、1H）、5.79（m、1H）、4.13（q、2H）、3.88（m、1H）、3.71（m、1H）、2.88（s、3H）、2.25（m、1H）、2.10－1.90（m、2H）、1.81－1.65（m、2H）、1.60－1.51（m、2H）、1.25（t、3H）、0.65－0.52（m、2H）、0.25（m、1H）、0.13（m、1H）；LCMS：615（M+H）⁺。

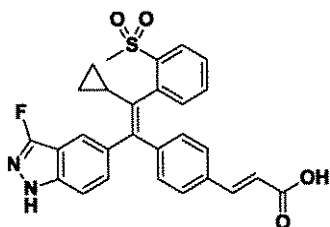
10

工程3：（（E）－3－（4－（（E）－2－シクロプロピル－1－（3－フルオロ－1H－インダゾール－5－イル）－2－（2－（メチルスルホニル）フェニル）ビニル）フェニル）アクリル酸

【1087】

20

【化349】



【1088】

表題化合物は、基本手順FおよびGに従って、（（E）－エチル3－（4－（（E）－2－シクロプロピル－1－（3－フルオロ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）－1H－インダゾール－5－イル）－2－（2－（メチルスルホニル）フェニル）ビニル）フェニル）アクリレートを調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 12.59（s、1H）、7.87（dd、1H）、7.74（s、1H）、7.60（m、1H）、7.55－7.47（m、2H）、7.46－7.33（m、5H）、6.99（d、2H）、6.34（d、1H）、2.89（s、3H）、1.69（m、1H）、0.70－0.52（m、2H）、0.30－0.20（m、1H）、0.15－0.08（m、1H）；LCMS：503（M+H）⁺。

30

【1089】

表14の実施例は、実施例193について概説された手順に従って調製した。

40

【1090】

【表 1 4】

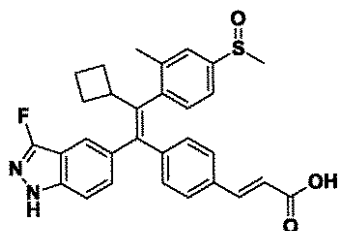
例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
194	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		517
195	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		531
196	(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		551
197	(E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-シクロブチル-2-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸		516

【1091】

<実施例 198> (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【1092】

【化 350】



工程 1: (E)-エチル 3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルチオ)フェニル)ビニル)フェニル)アクリレート

【1093】

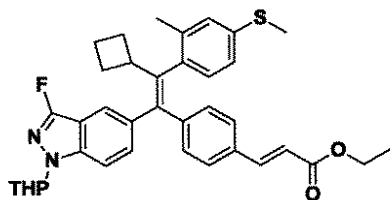
10

20

30

40

【化 3 5 1】



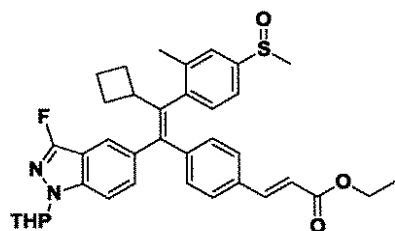
【1094】

表題化合物は実施例 72 の調製での中間物であった。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.76 (d、1H)、7.56 (d、1H)、7.45 (d、1H)、7.39–7.32 (m、3H)、7.11 (d、1H)、7.03 (dd、1H)、6.99–6.94 (m、3H)、6.45 (d、1H)、5.80 (d、1H)、4.13 (q、2H)、3.92–3.85 (m、1H)、3.77–3.69 (m、1H)、3.40–3.30 (m、1H)、2.42 (s、3H)、2.34–2.20 (m、1H)、2.12 (s、3H)、2.06–1.91 (m、2H)、1.89–1.83 (m、1H)、1.83–1.66 (m、3H)、1.66–1.50 (m、4H)、1.39–1.30 (m、1H)、1.21 (t、3H)。LCMS : 611 (M+H) $^+$ 。

工程 2 : (E)-エチル 3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリレート

【1095】

【化 3 5 2】



【1096】

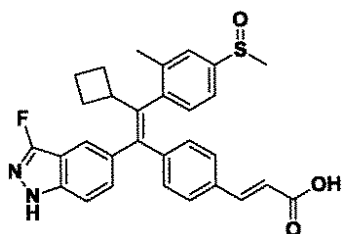
テトラヒドロフラン (1.1 mL) と (E)-エチル 3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルチオ)フェニル)ビニル)フェニル)アクリレート (190 mg、0.31 mmol) を、室温で水 (0.55 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム溶液 (103 mg、0.48 mmol) に加えた。その反応物を 21.5 時間室温で攪拌し、その後、5.5 時間 40 °C で加熱した。追加の過ヨウ素酸ナトリウム (67 mg、0.31 mmol) を加え、反応物を 3 時間 40 °C で加熱し、室温に冷まし、その後、EtOAc で希釈した。有機層を水 (30 mL) で、その後、塩水 (30 mL) で洗浄した。それぞれの水層を EtOAc (30 mL) で逆抽出し、結合した有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20%–70% EtOAc) によって精製して、白い気泡 (85 mg) として、(E)-エチル 3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリレートを得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.78 (d、1H)、7.61 (d、1H)、7.51–7.35 (m、7H)、6.95 (d、2H)、6.44 (d、1H)、5.81 (d、1H)、4.12 (q、2H)、3.92–

3. 86 (m、1H)、3. 78-3. 70 (m、1H)、3. 45-3. 36 (m、1H)、2. 71 (s、3H)、2. 34-2. 20 (m、4H)、2. 06-1. 93 (m、2H)、1. 91-1. 68 (m、4H)、1. 65-1. 52 (m、4H)、1. 42-1. 32 (m、1H)、1. 21 (t、3H)。

工程3：(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【1097】

【化353】



10

【1098】

表題化合物は、基本手順FとGに従って、(E)-エチル3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル)ビニル)フェニル)アクリレートから調製した。¹H NMR (400 MHz、DM SO-d₆)：δ 12. 60 (s、1H)、7. 53 (s、1H)、7. 49 (d、1H)、7. 39 (d、1H)、7. 34 (d、2H)、7. 24 (dd、1H)、7. 10 (d、1H)、7. 03 (d、1H)、6. 99-6. 93 (m、3H)、6. 35 (d、1H)、3. 37 (m、1H)、2. 42 (s、3H)、2. 12 (s、3H)、1. 94-1. 68 (m、3H)、1. 65-1. 53 (m、2H)、1. 42-1. 30 (m、1H)。LCMS：515 (M+H)⁺。

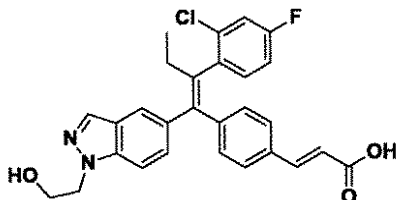
20

<実施例199> (E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸

30

【1099】

【化354】

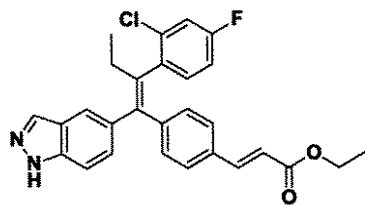


工程1：(E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリレート

40

【1100】

【化 3 5 5】



【1101】

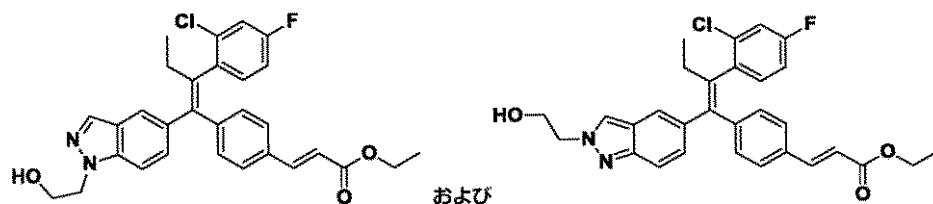
表題化合物は基本手順A、B、D、E、および、Fに従って、5-ブロモインダゾールから調製した。LCMS: 475 (M+H)⁺。

10

工程2: (E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリレート、および、(E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリレート

【1102】

【化 3 5 6】



20

【1103】

DMF (7 mL) 中の (E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリレート (494 mg、1.04 mmol)、エチレンカーボネート (457 mg、5.2 mmol)、および、炭酸セシウム (678 mg、2.1 mmol) の混合物を、1時間90°Cで加熱し、室温に冷まし、その後、EtOAcとH₂Oで希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAc (3x) で抽出した。結合した有機層を塩水 (2x) で洗浄し、無水のNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製して、280 mgの (E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリレート (最も極性の低い化合物): LCMS: 519 (M+H)⁺と、138 mgの (E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリレート (極性の高い化合物); LCMS: 519 (M+H)⁺を得た。

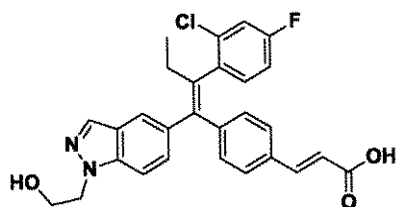
30

工程3: (E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸

40

【1104】

【化 3 5 7】



【1105】

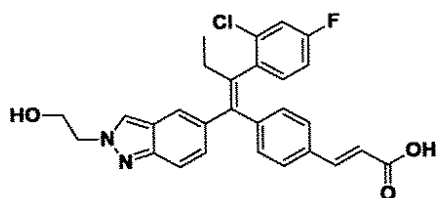
表題化合物は、基本手順Gに従って、(E)-エチル3-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリレートから調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.06 (s, 1H), 7.77–7.65 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 5H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (td, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.43 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 2.48 (q, 2H), 0.91 (t, 3H); LCMS: 491 (M+H) $^+$ 。

<実施例200> (E)-3-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸

【1106】

【化 3 5 8】



【1107】

表題化合物は、基本手順Gに従って、(E)-エチル3-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェニル)アクリレートから調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.39 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42–7.31 (m, 5H), 7.12 (td, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.45 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 2.44 (q, 2H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 491 (M+H) $^+$ 。

【1108】

表15の実施例は、基本手順CおよびF、その後、実施例199の工程2と3に従って、中間物14から調製した。

【1109】

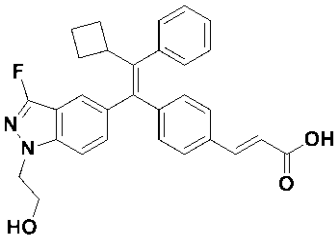
10

20

30

40

【表 15】

例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
201	(E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸		483

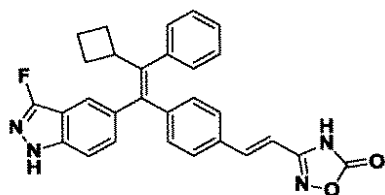
10

【1110】

<実施例 202> 3-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール(oxadiazol)-5(4H)-オン

【1111】

【化 359】

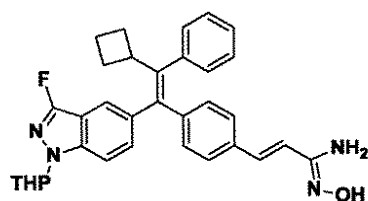


20

工程 1: (1Z, 2E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N'-ヒドロキシアクリルイミドアミド(hydroxyacrylimidamide)

【1112】

【化 360】



30

【1113】

エタノール(25 mL)中の中間物 57(2.62 g、5.21 mmol)とヒドロキシルアミン(0.52 mL、7.9 mmol、水の 50 重量%)の混合物を 4 時間逆流で加熱した。エタノールを減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して、浅黄色気泡として表題化合物(1.83 g)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.64(s, 1H)、7.75(dd, 1H)、7.55(s, 1H)、7.33(dd, 1H)、7.29-7.22(m, 2H)、7.20-7.05(m, 5H)、6.89-6.81(m, 3H)、6.20(d, 1H)、5.77(m, 1H)、5.47(s, 2H)、3.89(m, 1H)、3.72(m, 1H)、3.34(m, 1H)、2.25(m, 1H)、2.06-1.90(m, 2H)、1.90-1.70(m, 5H)、1.67-1.50(m, 3H)、1.40-1.30(m, 1H); LCMS: 537 (M+H)⁺。

40

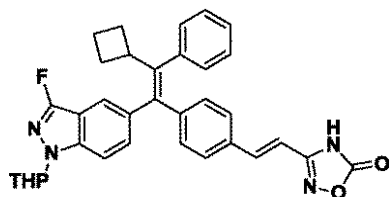
工程 2: 3-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェ

50

ニルビニル) スチリル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) - オン

【1114】

【化361】



10

【1115】

無水のTHF (17 mL) 中の (1Z, 2E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェニル) - N' - ヒドロキシアクリルイミドアミド (975 mg, 1.82 mmol) とカルボニルジイミダゾール (445 mg, 2.74 mmol) の混合物に、DBU (0.82 mL, 5.5 mmol) を加えた。結果として生じた溶液を室温で一晩中攪拌し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、洗浄した (2 × 50 mL H₂O、50 mL 塩水)。水層を酢酸エチル (50 mL) で逆抽出した。結合した有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム上で精製して、浅黄色固体として表題化合物 (1.00 g) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.60 (s, 1H)、7.77 (dd, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.36 (dd, 1H)、7.29 - 7.22 (m, 4H)、7.22 - 7.12 (m, 4H)、6.97 (d, 2H)、6.77 (d, 1H)、5.80 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.72 (m, 1H)、3.38 (m, 1H)、2.28 (m, 1H)、2.08 - 1.90 (m, 2H)、1.90 - 1.70 (m, 5H)、1.67 - 1.52 (m, 3H)、1.40 - 1.30 (m, 1H) ; LCMS : 563 (M+H)⁺。

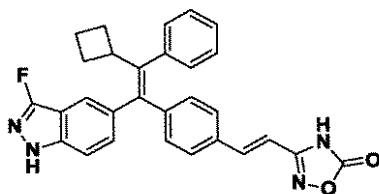
20

工程3 : 3 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) スチリル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール - 5 (4H) - オン

30

【1116】

【化362】



【1117】

表題化合物は、基本手順Fに従って、3 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) スチリル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール - 5 (4H) - オンから調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.60 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.49 (dd, 1H)、7.33 - 7.23 (m, 5H)、7.18 - 7.12 (m, 4H)、6.96 (d, 2H)、6.73 (d, 1H)、3.40 (m, 1H)、1.87 - 1.75 (m, 4H)、1.67 - 1.54 (m, 1H)、1.40 - 1.32 (m, 1H) ; LCMS : 477 (M-H)⁻。

40

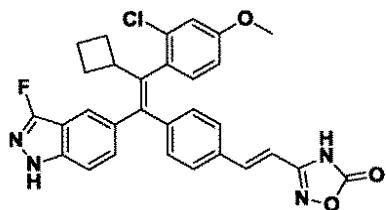
<実施例276> 3 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1H - インダゾール - 5 - イル) ビニ

50

ル) スチリル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン

【1118】

【化363】

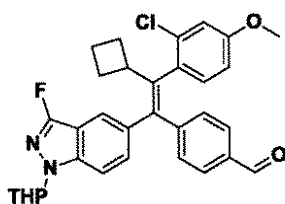


10

工程1: (E)-4-(2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ベンズアルデヒド

【1119】

【化364】



20

【1120】

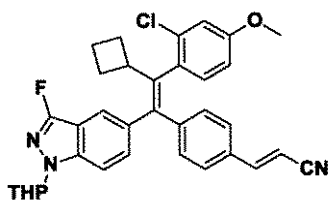
表題化合物は、基本手順Dに従って、中間物14、1-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシベンゼン、および、4-ヨードベンズアルデヒドから調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.80 (s、1H)、7.78 (d、1H)、7.60-7.56 (m、3H)、7.39-7.36 (m、1H)、7.26-7.19 (m、3H)、6.99 (d、1H)、6.86 (dd、1H)、5.80 (d、1H)、3.92-3.85 (m、1H)、3.76-3.68 (m、4H)、3.42-3.33 (m、1H)、2.32-2.21 (m、1H)、2.07-1.91 (m、3H)、1.90-1.75 (m、3H)、1.74-1.62 (m、2H)、1.61-1.52 (m、2H)、1.43-1.33 (m、1H) ; LCMS : 545 (M+H)⁺。

30

工程2: (E)-3-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリロニトリル

【1121】

【化365】



40

【1122】

表題化合物は、基本手順Eに従って、(E)-4-(2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)ベンズアルデヒドと、ジエチル(シアノメチル)ホスホネートから調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.78 (d、1H)、7.54 (m、1H)、7.45 (d、1H)、7.36-7.31 (m、3H)、7.22-7.18 (dd、1H)、7.05-7.01 (d、2H)、6.97-6.94 (m、1H)、6.88-6.83 (dd、1H)

50

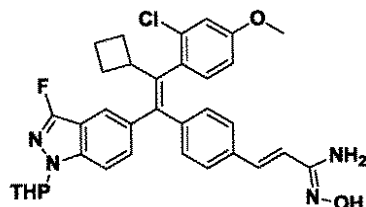
、6.29 (d、1H)、5.80 (d、1H)、3.92-3.85 (m、1H)、3.76-3.68 (m、4H)、3.39-3.33 (m、1H)、2.34-2.21 (m、1H)、2.09-1.91 (m、3H)、1.90-1.62 (m、5H)、1.61-1.52 (m、2H)、1.43-1.33 (m、1H) ; LCMS : 568 (M+H)⁺。

工程3 : (1Z, 2E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) - N' - ヒドロキシアクリルイミドアミド

【1123】

【化366】

10



【1124】

エタノール (9.5 mL) 中の (E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェニル) アクリロニトリル (1.35 g、2.38 mmol) とヒドロキシルアミン (0.10 mL、3.56 mmol、水中で50重量%) の混合物を、1.5 時間逆流で加熱した。エタノールを減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラム上で精製して、黄色の固体として表題化合物 (0.95 g) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.66 (s、1H)、7.76 (d、1H)、7.54 (m、1H)、7.39 (m、1H)、7.22-7.12 (m、3H)、6.98-6.92 (m、3H)、6.91-6.82 (m、2H)、6.23 (d、1H)、5.80 (d、1H)、5.48 (s、2H)、3.92-3.85 (m、1H)、3.76-3.68 (m、4H)、3.39-3.33 (m、1H)、2.34-2.21 (m、1H)、2.09-1.91 (m、3H)、1.90-1.62 (m、5H)、1.61-1.52 (m、2H)、1.43-1.33 (m、1H) ; LCMS : 601 (M+H)⁺。

20

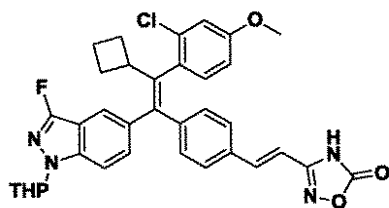
30

工程4 : 3 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) スチリル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4H) - オン

【1125】

【化367】

40



【1126】

1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー - 7 - エン (0.95 mL、6.32 mmol) を、無水の THF (8 mL) 中の (1Z, 2E) - 3 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ -

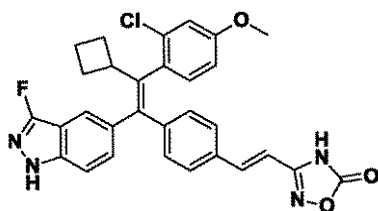
50

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-N'-ヒドロキシアクリルイミドアミド(950mg、1.58mmol)と、カルボニルジイミダゾール(513mg、3.16mmol)の溶液に液滴で加えた。結果として生じた溶液を2時間室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄し、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムの上で精製して、黄色の固体として表題化合物(855mg)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 12.63(s、1H)、7.78(d、1H)、7.54(m、1H)、7.36-7.30(m、3H)、7.24-7.17(m、2H)、7.02(d、2H)、6.96(d、1H)、6.86(dd、1H)、6.80(d、1H)、5.80(d、1H)、3.92-3.85(m、1H)、3.78-3.68(m、4H)、3.39-3.33(m、1H)、2.34-2.21(m、1H)、2.08-1.92(m、2H)、1.90-1.62(m、6H)、1.61-1.52(m、2H)、1.43-1.33(m、1H); LCMS: 627 (M+H)⁺。

工程5: 3-((E)-4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

【1127】

【化368】



【1128】

表題化合物は、基本手順Fに従って、3-((E)-4-((E)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オンから調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 12.63(s、1H)、7.52(s、1H)、7.49(m、1H)、7.36-7.32(d、2H)、7.26-7.17(m、3H)、7.02(d、2H)、6.95(d、1H)、6.86(dd、1H)、6.81(d、1H)、3.72(s、3H)、3.39-3.34(m、1H)、1.92-1.74(m、3H)、1.73-1.65(m、1H)、1.64-1.55(m、1H)、1.42-1.33(m、1H); LCMS: 543 (M+H)⁺。

【1129】

表16の実施例は、実施例202と実施例276について概説された手順に従って調製した。

【1130】

【表 16】

例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
277	3-((E)-4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン		581
278	3-((E)-4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シクロブチルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン		542
279	3-((E)-4-((E)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン		582
280	2-((E)-1-シクロブチル-2-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((E)-2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビニル)フェニル)ビニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル		572

【1131】

<実施例 203> (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリロヒドラジド (acrylohydrazide)

【1132】

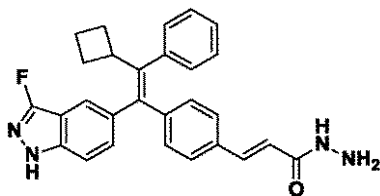
10

20

30

40

【化 3 6 9】

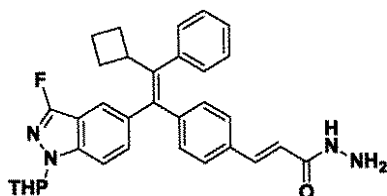


工程 1：(E)－3－(4－((E)－2－シクロブチル－1－(3－フルオロ－1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1H－インダゾール－5－イル)－2－フェニルビニル)フェニル)アクリロヒドラジド

10

【1 1 3 3】

【化 3 7 0】



アセトニトリル (3 mL) 中の中間物 58 (160 mg、0.31 mmol) と HOBt (50 mg、0.37 mmol) の溶液に、EDCI (72 mg、0.38 mmol) を加えた。反応混合物を 50 分間室温で攪拌し、0 °C に冷ました。ヒドラジン (20 μ L、0.64 mmol) を加え、反応混合物をさらに 1 時間攪拌した。その反応物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、洗浄し (20 mL の H₂O、20 mL の塩水)、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して、表題化合物を得た。LCMS：537 (M+H)⁺。

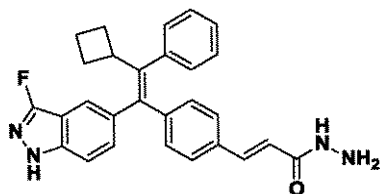
20

工程 2：(E)－3－(4－((E)－2－シクロブチル－1－(3－フルオロ－1H－インダゾール－5－イル)－2－フェニルビニル)フェニル)アクリロヒドラジド

【1 1 3 4】

【化 3 7 1】

30



【1 1 3 5】

表題化合物は、基本手順 F に従って、(E)－3－(4－((E)－2－シクロブチル－1－(3－フルオロ－1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1H－インダゾール－5－イル)－2－フェニルビニル)フェニル)アクリロヒドラジドから調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)： δ 12.62 (s、1H)、10.82 (s、1H)、9.90 (br s、1H)、7.54 (s、1H)、7.49 (dd、1H)、7.44 (d、1H)、7.31–7.23 (m、5H)、7.18–7.12 (m、3H)、6.98 (d、2H)、6.47 (d、1H)、3.39 (m、1H)、1.88–1.75 (m、4H)、1.67–1.54 (m、1H)、1.40–1.31 (m、1H)；LCMS：453 (M+H)⁺。

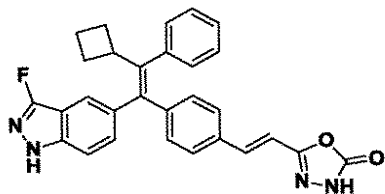
40

<実施例 204> 3－(E)－(4－((E)－2－シクロブチル－1－(3－フルオロ－1H－インダゾール－5－イル)－2－フェニルビニル)スチリル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－5 (4H)－オン

【1 1 3 6】

50

【化 3 7 2】

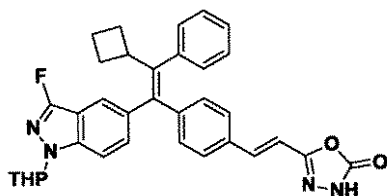


工程 1 : 5 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) スチリル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン

10

【 1 1 3 7 】

【化 3 7 3】



【 1 1 3 8 】

アセトニトリル (5 mL) 中の中間物 5 8 (2 0 0 mg 、 0 . 3 8 mmol) と H O B t (6 3 mg 、 0 . 4 7 mmol) の溶液に、E D C I (8 9 mg 、 0 . 4 6 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、0 ° C に冷ました。ヒドラジン (1 8 u L 、 0 . 5 8 mmol) を加え、反応混合物をさらに 1 時間攪拌した。その反応物を H₂O (2 0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 0 mL) で抽出した。有機相を乾燥させ (N a₂ S O₄) 、洗浄し (2 0 mL の H₂O 、 2 0 mL の塩水) 、減圧下で濃縮した。残留物を T H F (3 mL) に溶かし、カルボニルジイミダゾール (6 2 mg 、 0 . 3 8 mmol) とトリエチルアミン (5 4 u L 、 0 . 3 9 mmol) を加えた。その混合物を室温で一晩中攪拌し、酢酸エチル (2 0 mL) で希釈し、乾燥させ (N a₂ S O₄) 、洗浄 (2 0 mL の H₂O) し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して、表題化合物 (1 0 0 mg) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) : δ 1 2 . 4 2 (s 、 1 H) 、 7 . 7 5 (d d 、 1 H) 、 7 . 5 8 (s 、 1 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 3 2 (m 、 3 H) 、 7 . 2 9 - 7 . 2 2 (m 、 2 H) 、 7 . 1 9 - 7 . 0 7 (m 、 4 H) 、 6 . 9 3 (m 、 2 H) 、 6 . 7 1 (d 、 1 H) 、 5 . 8 0 (m 、 1 H) 、 3 . 8 9 (m 、 1 H) 、 3 . 7 3 (m 、 1 H) 、 3 . 3 8 (m 、 1 H) 、 2 . 3 0 - 2 . 2 0 (m 、 1 H) 、 2 . 0 8 - 1 . 9 0 (m 、 2 H) 、 1 . 9 0 - 1 . 7 0 (m 、 5 H) 、 1 . 6 5 - 1 . 5 2 (m 、 3 H) 、 1 . 4 0 - 1 . 3 0 (m 、 1 H) ; L C M S : 5 6 3 (M + H)⁺。

20

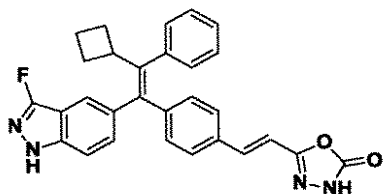
30

工程 2 : 3 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) スチリル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン

40

【 1 1 3 9 】

【化 3 7 4】



【 1 1 4 0 】

表題化合物は、基本手順 F に従って、5 - ((E) - 4 - ((E) - 2 - シクロブチル

50

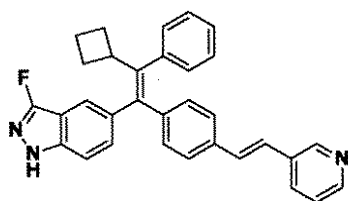
－1－（3－フルオロ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）－1H－インダゾール－5－イル）－2－フェニルビニル）スチリル）－1，3，4－オキサジアゾール－2（3H）－オンから調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 12.59（s、1H）、12.42（s、1H）、7.56（s、1H）、7.48（dd、1H）、7.33（d、2H）、7.28－7.22（m、3H）、7.18－7.07（m、4H）、6.93（d、2H）、6.74（d、1H）、3.39（m、1H）、1.88－1.72（m、4H）、1.63－1.56（m、1H）、1.40－1.32（m、1H）；

LCMS：479（M+H）⁺。

<実施例205> 5－（（E）－2－シクロブチル－2－フェニル－1－（4－（（E）－2－（ピリジン－3－イル）ビニル）フェニル）ビニル）－3－フルオロ－1H－インダゾール

【1141】

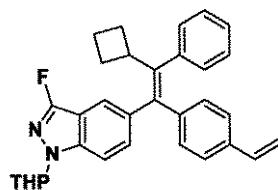
【化375】



工程1：（E）－5－（2－シクロブチル－2－フェニル－1－（4－ビニルフェニル）ビニル）－3－フルオロ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）－1H－インダゾール

【1142】

【化376】



【1143】

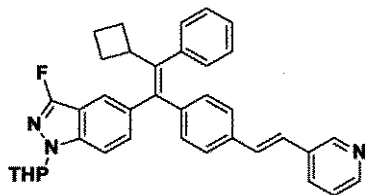
カリウム tert-ブトキシド（potassium tert-butoxide）（220mg、1.96mmol）を、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（780mg、1.93mmol）の溶液に加え、混合物を20分間室温で攪拌した。THF（5mL）中の（E）－4－（2－シクロブチル－1－（3－フルオロ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）－1H－インダゾール－5－イル）－2－フェニルビニル）ベンズアルデヒド（599mg、1.25mmol、中間物56）を反応に加え、混合物をさらに2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（100mL）で希釈し、洗浄し（2×50mLのH₂O）、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して、白い気泡として表題化合物（520mg）を得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 7.74（dd、1H）、7.54（s、1H）、7.33（dd、1H）、7.28－7.23（m、2H）、7.18－7.12（m、3H）、7.07（d、2H）、6.87（d、2H）、6.51（dd、1H）、5.79（m、1H）、5.64（d、1H）、5.12（d、1H）、3.87（m、1H）、3.74（m、1H）、3.40（m、1H）、2.35－2.20（m、1H）、2.06－1.90（m、2H）、1.90－1.70（m、5H）、1.67－1.50（m、3H）、1.40－1.30（m、1H）；LCMS 479（M+H）⁺。

工程2：5－（（E）－2－シクロブチル－2－フェニル－1－（4－（（E）－2－（

ピリジン-3-イル) ビニル) フェニル) ビニル) - 3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-インダゾール

【1144】

【化377】



10

【1145】

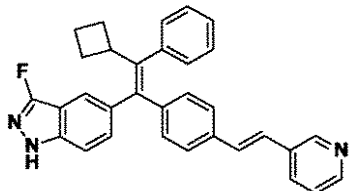
(E)-5-(2-シクロブチル-2-フェニル-1-(4-ビニルフェニル)ビニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (79 mg, 0.17 mmol)、3-ヨードピリジン (52 mg, 0.25 mmol)、パラジウム酢酸塩 (4 mg, 0.18 mmol)、Trixiaphos (7 mg, 0.17 mmol)、および、ジエチルイソプロピルアミン (50 μ L, 0.32 mmol) を、10 分間窒素を泡立たせることによってガス抜きし、その後、一晩中 80 $^{\circ}$ C で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、洗浄し (2 $\times$ 20 mL の H₂O)、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して、表題化合物を得た。LCMS: 556 (M+H)⁺。

20

工程 3: 5-((E)-2-シクロブチル-2-フェニル-1-(4-((E)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル) フェニル) ビニル) - 3-フルオロ-1H-インダゾール

【1146】

【化378】



30

【1147】

表題化合物は、基本手順 F に従って、5-((E)-2-シクロブチル-2-フェニル-1-(4-((E)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル) フェニル) ビニル) - 3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (s, 1H)、8.55 (d, 1H)、8.29 (d, 1H)、7.66 (dd, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.50 (dd, 1H)、7.33-7.21 (m, 6H)、7.19-7.10 (m, 4H)、6.95 (d, 2H)、3.41 (m, 1H)、1.90-1.73 (m, 4H)、1.70-1.56 (m, 1H)、1.40-1.32 (m, 1H); LCMS: 472 (M+H)⁺。

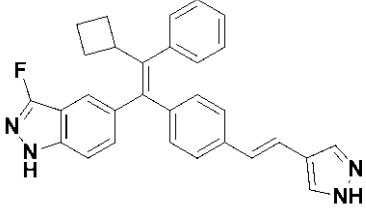
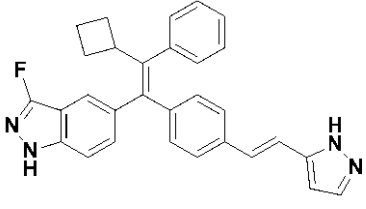
40

【1148】

表 17 の実施例は、例えば、実施例 205 に概説された手順に従って、THP 保護されたヨードピラゾールから調製した。

【1149】

【表 17】

例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
206	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール		461
207	5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール		461

10

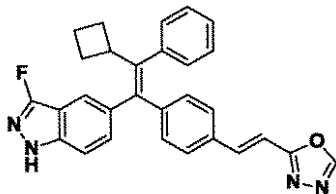
【1150】

<実施例 208> 2-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,3,4-オキサジアゾール

20

【1151】

【化 379】

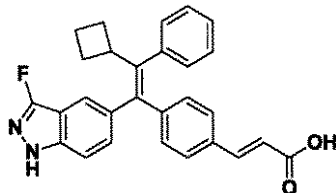


30

工程 1: (E)-3-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸

【1152】

【化 380】



40

【1153】

表題化合物は、基本手順 C、F、および、Gに従って、中間物 14 から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.59 (s, 1H)、12.26 (s, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.50 (dd, 1H)、7.38 (d, 1H)、7.31 (d, 2H)、7.28-7.24 (m, 3H)、7.19-7.06 (m, 3H)、6.95 (d, 2H)、6.34 (d, 1H)、3.44-3.38 (m, 1H)、1.87-1.75 (m, 4H)、1.63-1.56 (m, 1H)、1.42-1.33 (m, 1H); LCMS: 439 (M+H)⁺。

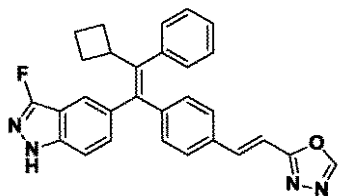
【1154】

50

工程 2：2-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,3,4-オキサジアゾール

【1155】

【化381】



10

【1156】

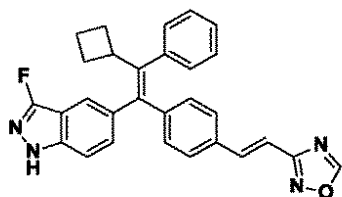
酢酸エチル (1 mL) 中の (E)-3-((4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)アクリル酸 (25 mg、0.06 mmol) とホルモヒドラジド (4 mg、0.07 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (40 μ L、0.29 mmol) を加え、その後、プロピルホスホン酸 (propylphosphonic) 無水物 (酢酸エチル中 50%、50 μ L、0.08 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で一晩中加熱し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム上で精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.58 (s, 1H)、9.16 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.48 (dd, 1H)、7.43-7.38 (m, 3H)、7.28-7.22 (m, 3H)、7.19-7.11 (m, 4H)、6.97 (d, 2H)、3.41 (m, 1H)、1.90-1.73 (m, 4H)、1.70-1.56 (m, 1H)、1.40-1.30 (m, 1H) ; LCM : 463 (M+H)⁺。

20

<実施例 209> 3-((E)-4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)スチリル)-1,2,4-オキサジアゾール

【1157】

【化382】

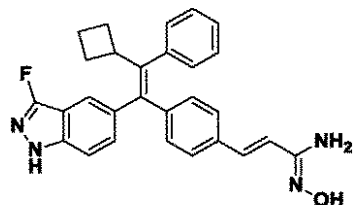


30

工程 1：(1Z, 2E)-3-((4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェニル)-N'-ヒドロキシアクリルイミドアミド

【1158】

【化383】



40

ジオキサン (3 mL) 中の 4M HCl 中の (1Z, 2E)-3-((4-((E)-2-

50

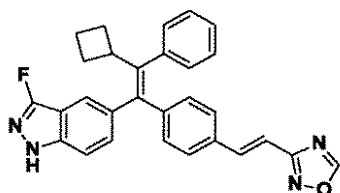
ーシクロブチルー1ー(3-フルオロー1ー(テトラヒドロー2H-ピランー2-イル)ー1H-インダゾールー5-イル)ー2-フェニルビニル)フェニル)ーN'-ヒドロキシアクリルイミドアミド(160mg、0.298mmol、実施例202、工程1)の溶液を、2時間60°Cで加熱した。ジオキサン(2mL)中の追加の4M HClを加え、混合物を60°Cで一晩中加熱した。反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、洗浄し(2×10mLのH₂O)、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物(130mg)を得た。LCMS: 453 (M+H)⁺。

工程2: 3-(E)-4-(E)-2-シクロブチルー1-(3-フルオロー1H-インダゾールー5-イル)ー2-フェニルビニル)スチリル)ー1, 2, 4-オキサジアゾール

10

【1159】

【化384】



【1160】

(1Z, 2E)-3-(4-(E)-2-シクロブチルー1-(3-フルオロー1H-インダゾールー5-イル)ー2-フェニルビニル)フェニル)ーN'-ヒドロキシアクリルイミドアミド(50mg、0.11mmol)トリエチルアミン(77μL、0.55mmol)と、酢酸エチル(3mL)中のギ酸(7μL、0.19mmol)の溶液に、プロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%、110μL、0.18mmol)を加えた。反応混合物を80°Cで一晩中加熱し、酢酸エチル(30mL)で希釈し、洗浄し(2×10mLのH₂O)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して、表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 12.58(s, 1H)、9.51(d, 1H)、7.57(s, 1H)、7.53-7.46(m, 2H)、7.38(d, 2H)、7.28-7.23(m, 3H)、7.18-7.10(m, 4H)、6.97(d, 2H)、3.43(m, 1H)、1.90-1.73(m, 4H)、1.70-1.58(m, 1H)、1.40-1.32(m, 1H); LCMS: 463 (M+H)⁺。

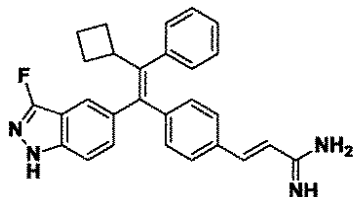
20

30

<実施例210> (E)-3-(4-(E)-2-シクロブチルー1-(3-フルオロー1H-インダゾールー5-イル)ー2-フェニルビニル)フェニル)アクリルイミドアミド

【1161】

【化385】



40

【1162】

塩化水素ガスを、1時間、トルエン(2.5mL)中の中間物57(97mg、0.19mmol)と20%エタノールの溶液を介して泡立たせた。反応混合物を0°Cで一晩中維持し、減圧下で濃縮し、エタノール(2mL)中で再溶解させた。アンモニア(メタノール中7N)を、0°Cで反応に加え、混合物を室温で一晩中攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を逆相HPLCによって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆、TFA塩): δ 12.63(s, 1H)、8.92(s

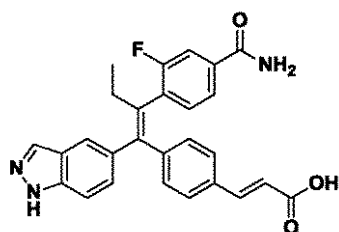
50

、2 H)、8.60 (s、2 H)、7.58 (d、1 H)、7.55 (s、1 H)、7.50 (dd、1 H)、7.29–7.7.21 (m、5 H)、7.19–7.10 (m、3 H)、7.03 (d、2 H)、6.52 (d、1 H)、3.40 (m、1 H)、1.88–1.73 (m、4 H)、1.68–1.55 (m、1 H)、1.40–1.32 (m、1 H)；LCMS：437 (M+H)⁺。

＜実施例 211＞ (E)－3－(4－((E)－2－(4－カルバモイル－2－フルオロフェニル)－1－(1H－インダゾール－5－イル)ブト－1－エン－1－イル)フェニル)アクリル酸

【1163】

【化386】



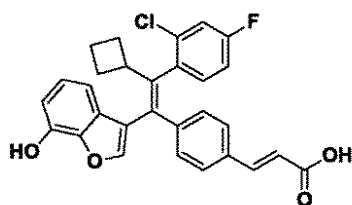
【1164】

表題化合物を実施例 151 の精製中に単離させた。LCMS：456 (M+H)⁺。

＜実施例 212＞ (E)－3－(4－((E)－2－(2－クロロ－4－フルオロフェニル)－2－シクロブチル－1－(7－ヒドロキシベンゾフラン－3－イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【1165】

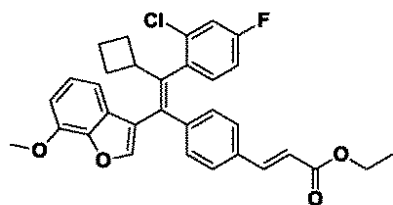
【化387】



工程 1：(E)－エチル 3－(4－((E)－2－(2－クロロ－4－フルオロフェニル)－2－シクロブチル－1－(7－メトキシベンゾフラン－3－イル)ビニル)フェニル)アクリレート

【1166】

【化388】



【1167】

表題化合物は、基本手順 D および E に従って、中間物 30、2－クロロ－4－フルオロヨードベンゼン、および、4－ヨードベンズアルデヒドから調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.06 (s、1 H)、7.48–7.39 (m、4 H)、7.35–7.31 (m、1 H)、7.18 (dt、1 H)、7.11 (t、1 H)、7.06 (d、2 H)、6.93 (d、1 H)、6.83 (d、1 H)、6.48 (d、1 H)、4.15 (m、2 H)、3.94 (s、3 H)、3.59–3.48 (m、

10

20

30

40

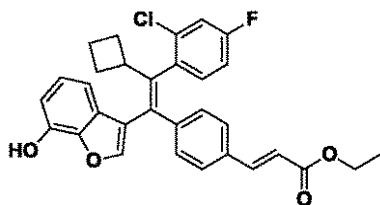
50

1 H)、1.93-1.83 (m、3 H)、1.68-1.58 (m、2 H)、1.46-1.37 (m、1 H)、1.21 (t、3 H)。

工程2：(E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリレート

【1168】

【化389】



10

【1169】

磁気攪拌バーとN2入口を装備した20mLのバイアルを、((E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(7-メトキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリレート(110mg、0.21mmol)とDCM(2mL)で満たした。混合物を-78°Cに冷まし、3臭化ホウ素(621μL、DCM中の1.0M溶液、0.62mmol中)を液滴で加えた。その反応物を-78°Cで攪拌し、2時間かけて室温に暖め、-78°Cに再度冷まし、その後、MeOHでクエンチした。その混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、その後、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、ヘキサン中0-100%の酢酸エチルで溶出して、黄色の気泡(91mg)として表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ10.05(s、1H)、8.01(s、1H)、7.50-7.39(m、4H)、7.34-7.31(m、1H)、7.18(dt、1H)、7.06(d、2H)、6.96(t、1H)、6.73(d、1H)、6.69(d、1H)、6.49(d、1H)、4.14(q、2H)、3.59-3.48(m、1H)、1.93-1.83(m、3H)、1.68-1.58(m、2H)、1.46-1.37(m、1H)、1.17(t、3H)。LCMS：515(M-H)⁻。

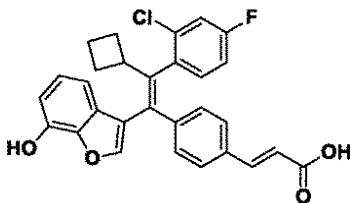
20

30

工程3：(E)-3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【1170】

【化390】



40

【1171】

表題化合物は、基本手順Gに従って、(E)-エチル3-(4-((E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリレートから調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ12.25(br s、1H)、10.05(s、1H)、8.01(d、1H)、7.42-7.37(m、4H)、7.34-7.30(m、1H)、7.18(dt、1H)、7.06(d、2H)、6.96(t、1H)、6.

50

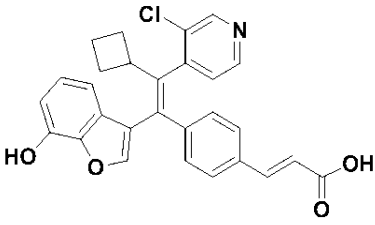
7.3 (d, 1H)、6.68 (d, 1H)、6.37 (d, 1H)、3.55 (m, 1H)、1.95–1.83 (m, 3H)、1.71–1.58 (m, 2H)、1.46–1.37 (m, 1H). LCMS: 487 (M-H)⁻

【1172】

表18の実施例は、例えば実施例212について概説された手順に従って調製した。

【1173】

【表18】

例	名称	構造	LCMS [M+H] ⁺
213	(E)-3-(4-((E)-2-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロブチル-1-(7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸		472

10

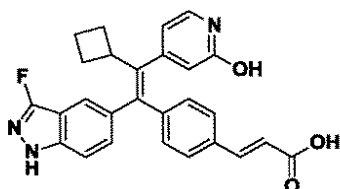
【1174】

<実施例214> (E)-3-(4-((E)-2-(シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

20

【1175】

【化391】

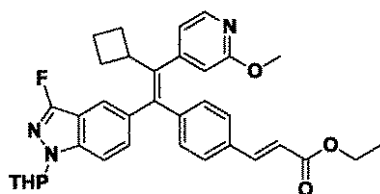


工程1: (E)-エチル 3-(4-((E)-2-(シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリレート

30

【1176】

【化392】



40

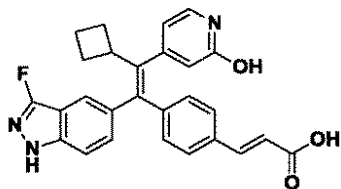
【1177】

表題化合物は、基本手順DおよびEに従って、中間物14から調製した。LCMS: 582 (M+H)⁺。

工程2: (E)-3-(4-((E)-2-(シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【1178】

【化 3 9 3】



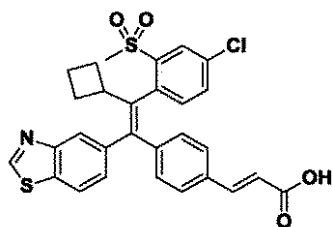
【1179】

表題化合物は、基本手順 F (Et₂O 中の 2 M HCl、および、エタノール、逆流) と G に従って調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.60 (s、1H)、7.53 (s、1H)、7.48–7.39 (m、4H)、7.26–7.21 (m、2H)、7.09 (d、2H)、6.40 (d、1H)、6.05 (m、2H)、3.30 (m、1H)、1.90–1.74 (m、4H)、1.64–1.55 (m、1H) および 1.49–1.40 (m、1H) ; LCMS : 456 (M+H)⁺。

<実施例 281> (E)-3-(4-((E)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-(4-クロロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロブチルビニル)フェニル)アクリル酸

【1180】

【化 3 9 4】



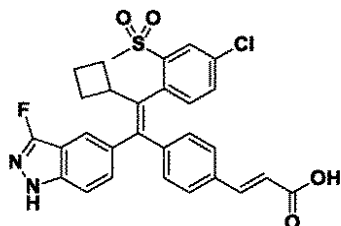
【1181】

表題化合物は、基本手順 D、実施例 193 (工程 2)、および、基本手順 F に従って、中間物 15、中間物 66、および中間物 45 から調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.25 (s、1H)、9.43 (s、1H)、8.18 (d、1H)、8.02 (s、1H)、7.97 (s、1H)、7.77 (d、1H)、7.66 (d、1H)、7.40 (m、4H)、7.07 (d、2H)、6.35 (d、1H)、3.5 (m、1H)、3.00 (s、3H)、1.77–1.33 (m、6H) ; LCMS : 550 (M+H)⁺。

<実施例 282> (E)-3-(4-((E)-2-(4-クロロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ビニル)フェニル)アクリル酸

【1182】

【化 3 9 5】



【1183】

表題化合物は、基本手順 D および E (t-ブチルエステル)、実施例 193 (工程 2)、および、基本手順 F に従って、中間物 14、中間物 66、および、4-ヨードベンズア

10

20

30

40

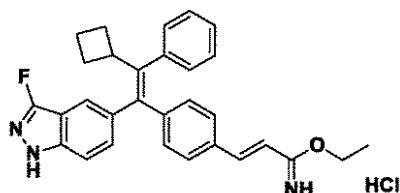
50

ルデヒドから調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.58 (s、1H)、12.50–11.70 (br、1H)、7.95 (d、1H)、7.76 (dd、1H)、7.63 (d、1H)、7.60 (s、1H)、7.50 (dd、1H)、7.42–7.34 (m、3H)、7.32 (dd、1H)、7.04 (d、2H)、6.36 (d、1H)、3.53–3.43 (m、1H)、2.97 (s、3H)、1.78–1.60 (m、2H)、1.59–1.48 (m、3H)、1.40–1.30 (m、1H) ; LCMS : 551 (M+H) $^+$ 。

中間物 67 (E)–エチル 3–(4–((E)–2–シクロブチル–1–(3–フルオロ–1H–インダゾール–5–イル)–2–フェニルビニル)フェニル)アクリルイミデート (acrylimidate) ヒドロクロリド

【1184】

【化396】



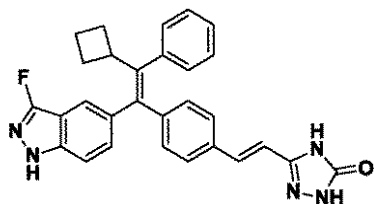
【1185】

塩化水素ガスを、0 °Cで1時間、トルエン (7 mL) およびエタノール (3 mL) 中の中間物 57 (520 mg、1.03 mmol) の溶液を介して泡立たせた。溶液を0 °Cで一晩中維持し、減圧下で濃縮した。次の工程で用いるために未精製材料を用いた。LCMS : 466 (M+H) $^+$ 。

<実施例 283> 3–((E)–4–((E)–2–シクロブチル–1–(3–フルオロ–1H–インダゾール–5–イル)–2–フェニルビニル)スチリル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–5 (4H)–オン

【1186】

【化397】



【1187】

THF (2.5 mL) 中の中間物 67 (112 mg、0.224 mmol)、トリエチルアミン (0.1 mL、0.7 mmol)、および、エチルヒドラジンカルボキシレート (50 mg、0.48 mmol) の溶液を80 °Cで一晩中加熱した。その反応物を減圧下で濃縮し、ジオキササン (2 mL) と水 (2 mL) で希釈した。炭酸カリウム (920 mg、6.66 mmol) を反応に加え、混合物を3日間100 °Cで加熱した。その混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、洗浄し (2 x 20 mL の H_2O)、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。未精製材料を逆相 HPLC によって精製して、所望の化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.57 (s、1H)、11.62 (s、1H)、11.50 (s、1H)、7.55 (s、1H)、7.48 (dd、1H)、7.29–7.20 (m、3H)、7.18–7.10 (m、5H)、6.96 (d、1H)、6.92 (d、2H)、6.60 (d、1H)、3.40 (m、1H)、1.88–1.73 (m、4H)、1.65–1.53 (m、1H)、1.39–1.31 (m、1H) ; LCMS : 478 (M+H) $^+$ 。

<実施例 284> 5–((E)–1–(4–((E)–2–(4H–1, 2, 4–トリアゾール–3–イル)ビニル)フェニル)–2–シクロブチル–2–フェニルビニル–3

10

20

30

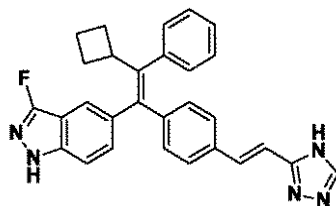
40

50

ーフルオロー1H-インダゾール

【1188】

【化398】



10

【1189】

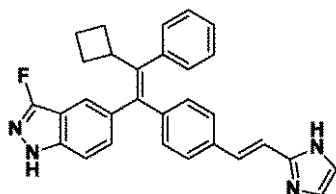
THF (3 mL) 中の中間物 67 (135 mg、0.269 mmol)、トリエチルアミン (0.1 mL、0.7 mmol)、および、ホルモヒドラジド (35 mg、0.58 mmol) の溶液を、80 °C で一晩中加熱した。その混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、洗浄し (2 x 20 mL の H₂O)、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。未精製材料を逆相 HPLC によって精製して、所望の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 2.57 (s、1H)、8.34 (s、1H)、7.54 (s、1H)、7.48 (dd、1H)、7.33–7.22 (m、6H)、7.20–7.11 (m、4H)、7.01–6.92 (m、3H)、3.40 (m、1H)、1.88–1.73 (m、4H)、1.65–1.53 (m、1H)、1.39–1.31 (m、1H) ; LCMS : 462 (M+H)⁺。

20

<実施例 285> 5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-イミダゾール-2-イル) ビニル) フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール

【1190】

【化399】



30

【1191】

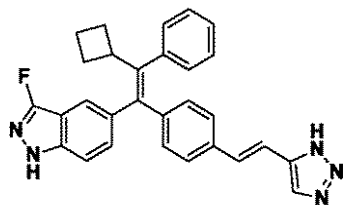
THF (3 mL) 中の中間物 67 (130 mg、0.259 mmol)、トリエチルアミン (0.1 mL、0.7 mmol)、および、2,2-ジエトキシエタンアミン (42 μL、0.29 mmol) の溶液を室温で一晩中攪拌した。その反応物を減圧下で濃縮し、ギ酸 (5 mL) で希釈し、室温で一晩中攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、洗浄し (2 x 20 mL の H₂O)、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。未精製材料を逆相 HPLC によって精製して、所望の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 14.30 (s、1H)、12.60 (s、1H)、7.66 (s、2H)、7.56–7.46 (m、3H)、7.29–7.22 (m、5H)、7.19–7.11 (m、3H)、7.02 (d、2H)、6.94 (d、1H)、3.40 (m、1H)、1.88–1.73 (m、4H)、1.65–1.53 (m、1H)、1.39–1.31 (m、1H) ; LCMS : 461 (M+H)⁺。

40

<実施例 286> 5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル) ビニル) フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール

【1192】

【化 4 0 0】

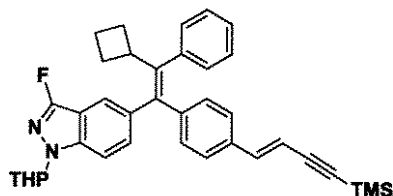


工程 1 : 5 - ((E) - 2 - シクロブチル - 2 - フェニル - 1 - (4 - ((E) - 4 - (トリメチルシリル) ブト - 1 - エン - 3 - イン - 1 - イル) フェニル) ビニル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール

10

【 1 1 9 3】

【化 4 0 1】



20

【 1 1 9 4】

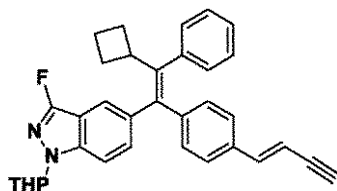
ブチリチウム (Butyl lithium) (ヘキサン中 1 . 6 M 、 0 . 5 m L 、 0 . 8 m m o l) を、 - 7 8 ° C で、 T H F (5 m L) 中のトリフェニル (3 - (トリメチルシリル) p r o p - 2 - イン - 1 - イル) ホスホニウムブロミド (3 8 0 m g 、 0 . 8 3 8 m m o l) の溶液に液滴で加えた。その混合物を 3 0 分間 - 7 8 ° C で攪拌し、 T H F (3 m L) 中の中間物 5 6 (2 0 1 m g 、 0 . 4 1 8 m o l) の溶液を加えた。反応混合物を 1 時間 - 7 8 ° C で攪拌し、もう 1 時間 0 ° C で攪拌した。その反応は飽和した塩化アンモニウム (5 m L) でクエンチし、酢酸エチル (2 0 m L) で抽出した。有機層を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、 t r a n s / c i s 異性体の 2 : 1 混合物として、所望の化合物 (1 2 0 m g) を得た。 L C M S : 5 7 5 (M + H) ⁺。

30

工程 2 : 5 - ((E) - 1 - (4 - ((E) - ブト - 1 - エン - 3 - イン - 1 - イル) フェニル) - 2 - シクロブチル - 2 - フェニルビニル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール

【 1 1 9 5】

【化 4 0 2】



40

【 1 1 9 6】

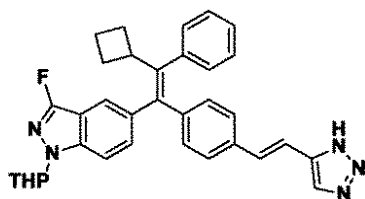
メタノール (5 m L) 中の 5 - ((E) - 2 - シクロブチル - 2 - フェニル - 1 - (4 - ((E) - 4 - (トリメチルシリル) ブト - 1 - エン - 3 - イン - 1 - イル) フェニル) ビニル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (1 1 5 m g 、 0 . 2 0 m m o l) と K ₂ C O ₃ (5 m g 、 0 . 0 4 m m o l) の溶液を、 3 時間室温で攪拌した。その反応物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム上で精製して、 t r a n s / c i s 異性体の 2 . 5 : 1 混合物として、所望の化合物 (9 0 m g) を得た。 L C M S : 5 0 3 (M + H) ⁺。

50

工程 3 : 5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【1197】

【化403】



10

【1198】

ジオキサン (1 mL) 中のホルムアルデヒド (水中の 3.7%, 0.2 mL, 2.7 mmol) および酢酸 (50 μ L, 0.87 mmol) の溶液に、アジ化ナトリウム (18 mg, 0.28 mmol) を加え、その後、ジオキサン (1 mL) 中の 5-((E)-1-(4-((E)-ブト-1-エン-3-イン-1-イル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (85 mg, 0.17 mmol) を加えた。混合物を 10 分間攪拌した。アスコルビン酸ナトリウム (8 mg, 0.04 mmol) と硫酸銅 (水中の 0.1 M, 80 μ L, 0.08 mmol) を反応に加え、混合物は 2 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、洗浄し (2 x 20 mL の H₂O)、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。未精製材料をシリカゲルカラムで精製して、所望の化合物 (50 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.97 (s, 1H)、7.75 (m, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.35 (dd, 1H)、7.30-7.10 (m, 8H)、7.08 (d, 2H)、6.92 (d, 2H)、5.76 (m, 1H)、5.54 (d, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.73 (m, 1H)、3.37 (m, 1H)、1.89-1.65 (m, 6H)、1.65-1.50 (m, 4H)、1.39-1.31 (m, 1H); LCMS: 546 (M+H)⁺。

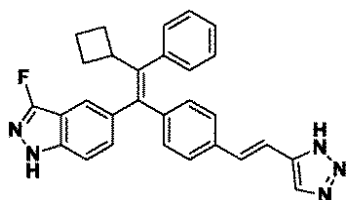
20

工程 4 : 5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1H-インダゾール

30

【1199】

【化404】



40

【1200】

表題化合物は、基本手順 F に従って、5-((E)-1-(4-((E)-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ビニル)フェニル)-2-シクロブチル-2-フェニルビニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.57 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.49 (dd, 1H)、7.30-7.23 (m, 3H)、7.22-7.17 (m, 2H)、7.17-7.11 (m, 4H)、7.02 (d, 2H)、6.91 (d, 2H)、3.38 (m, 1H)、1.89-1.73 (m, 4H)、1.65-1.53 (m, 1H)、1.39-1.31 (m, 1H); LCMS: 462 (M+H)⁺。

50

【1201】

実施例A：3× ERE MCF-7レポーターアッセイ

MCF7細胞を、10%のFCSを補足したRPMI 1640において維持した。転写アッセイを、10%のチャコール処理血清(charcoal stripped serum)を補足したRPMI 1640において、100μLの細胞を250,000個の細胞/mLの密度で96ウェルの細胞培養プレートへと蒔くことによって行った。細胞を、一晚付着させ、その後、製造業者のプロトコルに従って、Lipofectin(Life Technologies)を使用して、一時的にトランスフェクトした。三重の(Triplicate)トランスフェクションを、300ngの3× ERE-TK-Luc(レポーターベクトル)、50ngのCMVpRL(正規化ベクトル)、および130ngのpCMX(フィラーDNA)を使用して行った。トランスフェクトした細胞を、一晚インキュベートした後、リガンドで処理した。ERアゴニストアッセイに関して、化合物を、連続的に希釈し、50μLの化合物 + チャコール処理血清を補足したRPMI 1640を、細胞に加えた。ERアンタゴニストアッセイに関して、化合物を、連続的に希釈し、RPMIを有する50μLの化合物 + チャコール処理血清を補足した17β-エストラジオールを、細胞に加えた。アンタゴニストアッセイに使用される最終の17β-エストラジオール濃度は、0.1nMだった。24時間のインキュベーション後、培地を取り除き、細胞を、40μLの溶解バッファー(25mMのトリスリン酸塩、2mMのCDTA、10%のグリセロール、0.5%のTriton X-100、2mMのDTT)中で溶解した。ホタルルシフェラーゼ活性を、40μLのルシフェラーゼバッファー(20mMのトリシン、0.1mMのEDTA、1.07mM(MgCO₃)₄Mg(OH)₂・5H₂O、2.67mMのMgSO₄、33.3mMのDTT、270μMのコエンザイムA、470μMのルシフェリン、530μMのATP)を加えた直後に測定した。ウミシイタケルシフェラーゼを、40μLのセレンテラジンバッファー(1.1MのNaCl、2.2mMのNa₂EDTA、0.22MのK₂PO₄(pH5.1)、0.44mg/mLのBSA、1.3mMのNaN₃、1.43μMのセレンテラジン、5.0に調節された最終的なpH)を加えた後に測定した。

【1202】

実施例B：乳癌細胞の生存率アッセイ

MCF-7細胞を、10%のFBSおよび20mMのHEPESを含有しているRPMI中で1mL当たり20,000個の細胞の濃度に調節した。16マイクロリットルの細胞懸濁液(320個の細胞)を、384ウェルのプレートの各ウェルに加え、細胞を、一晚インキュベートし、付着させた。翌日、11点の(an eleven point)、各化合物の連続する半ログ希釈を、0.3-0.000003μMの範囲の終末濃度で、16μL中の細胞に加えた。5日間の化合物暴露後、16μLのCellTiter-Glo(Promega, Madison WI)を細胞に加え、各ウェルの相対的な発光ユニット(RLU)を決定した。細胞なしで32μLの培地に加えたCellTiter-Gloを、バックグラウンド値を得るために使用した。各サンプルのパーセント生存率を、以下のように決定した：(RLUサンプル-RLUバックグラウンド/RLU未処置の細胞-RLUバックグラウンド)×100=%生存率。

【1203】

BT474、CAMA1、MDA-MB-361、ZR-75-1、T47Dを含む、追加のER+乳癌細胞株における生存率効果は、実施例Bに類似したアッセイにおいて描かれ得る。

【1204】

実施例C：細胞のウエスタンアッセイ(SP1)における乳癌細胞ER-α

MCF-7細胞を、10%のチャコール処理FBSおよび20mMのHEPESを含有しているRPMI中で、1mL当たり200,000個の細胞の濃度に調節した。16マイクロリットルの細胞懸濁液(3200個の細胞)を、ポリ-D-リジンの384ウェルのプレートの各ウェルに加え、細胞を、一晚インキュベートし、付着させた。翌日、11

10

20

30

40

50

点の、各化合物の連続する半ログ希釈を、 $0.3 - 0.000003 \mu\text{M}$ の範囲の終末濃度で、 $16 \mu\text{L}$ 中の細胞に加えた。化合物を加えた4時間または24時間後に、細胞を、20分間固定した（PBS中に10%のホルマリン）。細胞を、PBS 0.1%のトリトン中で透過処理し、LICORブロッキングバッファー（ $50 \mu\text{l}$ ／ウェル、90'）で阻害した。その後、ウェルを、LICORブロッキングバッファー／0.1%のTween-20中で1:1000に希釈した、SP1ウサギのモノクローナルAb（Thermo Scientific）によって4℃で一晩インキュベートした。Tweenを有するが抗体のないブロッキングバッファーで処理したウェルを、バックグラウンド制御として使用した。ウェルを、0.1%のTween-20／PBSで洗浄し、その後、60分間、0.1%のTween-20および0.01%のSDSを含有しているLICORブロッキングバッファー中に希釈した、ヤギの抗ウサギIRDye（商標）800CW（LICOR Inc.；1:10000）およびDRAQ5 DNA色素（2mMのストックに対して1:2000）においてインキュベートした。細胞を、0.1%のTween-20／PBS中で洗浄した（各々、 $50 \mu\text{l}$ ／ウェル、5'）。プレートを、LICOR Odyssey 赤外線画像システム上でスキャンした。800nmのチャンネルおよび700nmのチャンネルにおける積分強度を、それぞれ、ERおよびDNAのレベルを決定するために測定した。パーセントERのレベルを以下のように決定した：（積分強度800nmのサンプル／積分強度700nmのサンプル）／（積分強度800nmの未処置の細胞／積分強度700nmの未処置の細胞） $\times 100 = \% \text{ER}$ レベル。

【1205】

BT474、CAMA1、MDA-MB-361、ZR-75-1、T47Dを含む、追加のER+乳癌細胞株におけるER- α の定常レベルに対する効果は、実施例Cに類似したアッセイにおいて描かれ得る。

【1206】

本明細書に開示される代表的な化合物に対する例示的な生物学的データを、以下の表に示す：

【1207】

【表19-1】

例	MCF7 生死判別試験		ER- α In Cellウエスタンアッセイ (SPI)	
	IC ₅₀	最大反応	IC ₅₀	最大反応
1	A	++	A	++
2	A	++	A	++
3	A	++	A	++
4	A	++	A	++
5	A	++	A	++
6	A	++	A	++
7	A	++	A	++
8	A	++	A	++
9	A	++	A	++
10	A	++	A	++
11	A	++	A	++
12	A	++	A	++
13	A	++	A	++
14	A	++	A	++
15	A	++	A	++

【1208】

【表 1 9－2】

16	A	++	A	++
17	A	++	A	++
18	A	++	A	++
19	A	++	A	++
20	A	++	A	++
21	A	++	A	++
22	B	++	B	++
23	A	++	A	++
24	A	++	A	++
25	A	++	A	++
26	A	++	A	++
27	A	++	A	++
28	A	++	A	++
29	A	++	A	++
30	A	++	A	++
31	A	++	A	++
32	B	++	B	++
33	A	++	A	++
34	A	++	A	++
35	A	++	A	++

10

20

【 1 2 0 9 】

【表 19-3】

36	A	++	A	++
37	A	++	A	++
38	A	++	A	++
39	A	++	A	++
40	A	++	A	++
41	A	++	A	++
42	A	++	A	++
43	A	++	A	++
44	A	++	A	++
45	A	++	A	++
46	A	++	A	++
47	A	++	A	++
48	A	++	A	++
49	A	++	A	++
50	A	++	A	++
51	A	++	A	++
52	A	++	A	++
53	A	++	A	++
54	A	++	A	++
55	A	++	A	++

10

20

【1 2 1 0】

【表 19-4】

56	B	++	A	++
57	A	++	A	++
58	B	++	B	++
59	A	++	A	++
60	A	++	A	++
61	A	++	A	++
62	A	++	A	++
63	A	++	A	++
64	A	++	A	++
65	A	++	A	++
66	A	++	A	++
67	A	++	A	++
68	A	++	A	++
69	A	++	A	++
70	A	++	A	++
71	A	++	A	++
72	A	++	A	++
73	A	++	A	++
74	A	++	A	++
75	A	++	A	++

10

20

【1 2 1 1】

【表 19-5】

76	A	++	A	++
77	A	++	A	++
78	A	++	A	++
79	A	++	A	++
80	A	++	A	++
81	A	++	A	++
82	A	++	A	++
83	A	++	A	++
84	A	++	A	++
85	A	++	A	++
86	A	++	A	++
87	A	++	A	++
88	A	++	A	++
89	A	++	A	++
90	A	++	A	++
91	A	++	A	++
92	A	++	A	++
93	A	++	A	++
94	A	++	A	++
95	A	++	A	++

10

20

【 1 2 1 2 】

【表 1 9 - 6】

96	A	++	A	++
97	A	++	A	++
98	A	++	A	++
99	A	++	A	++
100	A	++	A	++
101	A	++	A	++
102	A	++	A	++
103	A	++	A	++
104	A	++	A	++
105	A	++	A	++
106	A	++	A	++
107	A	++	A	++
108	A	++	A	++
109	A	++	A	++
110	A	++	A	++
111	A	++	A	++
112	A	++	A	++
113	A	++	A	++
114	A	++	A	++
115	A	++	A	++

10

20

【 1 2 1 3 】

【表 19-7】

116	A	++	A	++
117	A	++	A	++
118	A	++	A	++
119	A	++	A	++
120	A	++	A	++
121	A	++	A	++
122	A	++	A	++
123	A	++	A	++
124	A	++	A	++
125	A	++	A	++
126	A	++	A	++
127	A	++	A	++
128	B	+	A	++
129	A	++	A	++
130	A	++	A	++
131	A	++	A	++
132	A	++	A	++
133	A	++	A	++
134	A	++	A	++
135	B	++	A	++

10

20

【1214】

【表 19 - 8】

136	A	++	A	++
137	A	++	A	++
138	A	++	A	++
139	A	++	A	++
140	A	++	A	++
141	A	++	A	++
142	A	++	A	++
143	A	++	A	++
144	A	++	A	++
145	A	++	A	++
146	A	++	A	++
147	A	++	A	++
148	A	++	A	++
149	A	++	A	++
150	A	++	A	++
151	A	++	A	++
152	A	++	A	++
153	A	++	A	++
154	A	++	A	++
155	A	++	A	++

10

20

【 1 2 1 5 】

【表 1 9 - 9】

156	A	++	A	++
157	A	++	A	++
158	A	++	A	++
159	A	++	A	++
160	A	++	A	++
161	A	++	A	++
162	B	++	B	++
163	A	++	A	++
164	A	++	A	++
165	B	++	A	++
166	A	++	A	++
167	A	++	A	++
168	A	++	A	++
169	A	++	A	++
170	A	++	A	++
171	A	++	A	++
172	A	++	A	++
173	A	++	A	++
174	A	++	A	++
175	A	++	A	++

10

20

【 1 2 1 6 】

【表 19 - 10】

176	A	++	A	++
177	A	++	A	++
178	A	++	A	++
179	A	++	A	++
180	A	++	A	++
181	A	++	A	++
182	A	++	A	++
183	A	++	A	++
184	A	++	A	++
185	A	++	A	++
186	A	++	A	++
187	A	++	A	++
188	A	++	A	++
189	A	++	A	++
190	A	++	A	++
191	A	++	A	++
192	A	++	A	++
193	A	++	A	++
194	A	++	A	++
195	A	++	A	++

10

20

【 1 2 1 7 】

【表 1 9 - 1 1】

196	A	++	A	++
197	A	++	A	++
198	A	++	A	++
199	A	++	A	++
200	B	++	A	++
201	B	++	A	++
202	A	++	A	++
203	A	++	A	++
204	A	++	A	++
205	B	+	A	++
206	A	+	A	++
207	B	+	A	++
208	A	++	A	++
209	A	+	A	++
210	A	++	A	++
211	B	+	B	++
212	A	++	A	++
213	A	++	A	++
214	B	+	B	++
215	A	++	A	++

10

20

【 1 2 1 8】

【表 1 9 - 1 2】

216	A	++	A	++
217	A	++	A	++
218	A	++	A	++
219	A	++	A	++
220	A	++	A	++
221	A	++	A	++
222	A	++	A	++
223	A	++	A	++
215	A	++	A	++
224	A	++	A	++
225	A	++	A	++
226	A	++	A	++
227	A	++	A	++
228	A	++	A	++
229	A	++	A	++
230	A	++	A	++
231	A	++	A	++
232	A	++	A	++
233	A	++	A	++
234	A	++	A	++
235	A	++	A	++

10

20

【 1 2 1 9】

【表 1 9 - 1 3】

236	A	++	A	++
237	A	++	A	++
238	A	++	A	++
239	A	++	A	++
240	A	++	A	++
241	A	++	A	++
242	A	++	A	++
243	A	++	A	++
244	A	++	A	++
245	A	++	A	++
246	A	++	A	++
247	A	++	A	++
248	A	++	A	++
249	A	++	A	++
250	A	++	A	++
251	A	++	A	++
252	B	++	A	++
253	A	++	A	++
254	A	++	A	++
255	A	+	A	++

10

20

【 1 2 2 0 】

【表 1 9 - 1 4】

256	A	++	A	++
257	A	++	A	++
258	A	++	A	++
259	A	++	A	++
260	A	++	A	++
261	A	++	A	++
262	A	++	A	++
263	A	++	A	++
264	A	++	A	++
265	A	++	A	++
266	A	++	A	++
267	A	++	A	++
268	A	++	A	++
269	A	++	A	++
270	A	++	A	++
271	A	++	A	++
272	A	++	A	++
273	A	++	A	++
274	A	++	A	++
275	A	++	A	++

10

20

【 1 2 2 1】

【表 1 9 - 1 5】

276	A	++	A	++
277	A	++	A	++
278	A	++	A	++
279	A	++	A	++
280	A	++	A	++
281	A	++	A	++
282	A	++	A	++
283	A	++	A	++
284	A	++	A	++
285	A	++	A	++
286	A	++	A	++

30

40

A = single IC₅₀ ≤ 100 nM; B = single IC₅₀ > 100 nM;
 += a single % value < 40%; ++ = a single % value ≥ 40%

【 1 2 2 2】

実施例 D : I s h i k a w a 子宮細胞のアルカリホスファターゼアッセイ

T 2 2 5 中のサブコンフルエントな (S u b c o n f u e n t) I s h i k a w a 細胞を、5 % のチャコールデキストラン処置の F B S および 2 0 m M の H E P E S を含有して

50

いる、DMEM:HamのF-12が50:50のフェノールレッド不含有の基礎培地からなるエストロゲン不含有の基礎培地 (EFBM) において、24時間インキュベートする。細胞を、翌日、1 mL当たり 2.5×10^5 、1 ウェル当たり $16 \mu\text{L}$ の濃度 (1 ウェル当たり 4000 個の細胞) で、透明な 384 ウェルのプレート中の EFBM に蒔く。各化合物の 12 点の半ログ希釈を、DMSO 中で実行し、続いて、それを EFBM 中で希釈する。EFBM 中の等しい容量の化合物を、細胞を蒔いた直後に加え、細胞を 3 日間インキュベートする。細胞を、5% のホルマリンで固定し、PBS ですすぐ。アルカリホスファターゼ基質 4-ニトロフェニルリン酸二ナトリウム六水和物を、2 mM の MgCl_2 、1 M のジエタノールアミンを含有している溶液に加え (1 mg/mL の終末濃度)、pH 9.0 に調節する。基質溶液を、細胞培養液 (1 ウェル当たり $16 \mu\text{L}$) に加え、 $1-30 \text{ nM}$ の濃度範囲で 17β -エストラジオールによって処置された細胞の 405 nm の波長での光学濃度が、 $1.0-1.2$ の吸光度単位に達するときに、OD 405 を、マルチウェルプレートの分光光度計において測定する。DMSO 単独で処置された細胞は、バックグラウンド制御として機能する。バックグラウンドを減算したサンプルにおけるパーセント活性を、以下のように測定する： $\% \text{ 活性} = \text{OD } 405 \text{ サンプル} / 17 \beta \text{-エストラジオール処置の細胞の OD } 405 \text{ 最大値} \times 100$ 。

【1223】

実施例 E：卵巣癌細胞の生存率アッセイ

BG-1 細胞を、10% の FBS および 20 mM の HEPES を含有している RPMI 中で希釈する。16 マイクロリットルの細胞懸濁液を、384 ウェルのプレートの各ウェルに加え、細胞を一晩インキュベートする。翌日、11 点の、各化合物の連続する半ログ希釈を、 $0.3-0.000003 \mu\text{M}$ の範囲の終末濃度で、 $16 \mu\text{L}$ 中の細胞に加える。5 乃至 7 日間の化合物暴露後、 $16 \mu\text{L}$ の Cell Titer-Glo (Promega, Madison WI) を、細胞に加え、各ウェルの相対的な発光ユニット (RLU) を決定する。細胞なしで $32 \mu\text{L}$ の培地に加えた Cell Titer-Glo を、バックグラウンド値を得るために使用する。各サンプルのパーセント生存率を、以下のように決定する： $(\text{RLU サンプル} - \text{RLU バックグラウンド}) / \text{RLU 未処置の細胞} - \text{RLU バックグラウンド} \times 100 = \% \text{ 生存率}$ 。

【1224】

OVKATE、OVSAHO、A1847、SKOV3、SW626、A2780 を含む、追加の ER+ 卵巣癌細胞株における生存率効果は、実施例 E に類似したアッセイにおいて描かれ得る。

【1225】

実施例 F：細胞のウエスタンアッセイにおける卵巣癌細胞 ER- α

BG-1 細胞を、10% のチャコール処理 FBS および 20 mM の HEPES を含有している RPMI 中に希釈する。16 マイクロリットルの細胞懸濁液を、ポリ-D-リジン 384 ウェルのプレートの各ウェルに加え、細胞を一晩インキュベートする。翌日、11 点の、各化合物の連続する半ログ希釈を、 $0.3-0.000003 \mu\text{M}$ の範囲の終末濃度で、 $16 \mu\text{L}$ 中の細胞に加える。化合物を加えた 4 または 24 時間後に、細胞を 20 分間固定する (PBS 中に 10% のホルマリン)。固定後、細胞を、PBS 0.1% のトリトン中で透過処理し、LICOR ブロッキングバッファー ($50 \mu\text{l}$ / ウェル、90') で阻害する。その後、ウェルを、LICOR ブロッキングバッファー / 0.1% の Tween-20 中で 1:1000 に希釈した、SP1 ウサギのモノクローナル Ab (Thermo Scientific) によって 4°C で一晩インキュベートする。Tween を有するが抗体のないブロッキングバッファーで処理したウェルを、バックグラウンド制御として使用する。すべてのウェルを、0.1% の Tween-20 / PBS で洗浄し、その後、60 分間、0.1% の Tween-20 および 0.01% の SDS を含有している LICOR ブロッキングバッファー中に希釈した、ヤギの抗マウス IRDye (商標) 800CW (LICOR Inc.; 1:10000) および DRAQ5 DNA 色素 (2 mM のストックに対して 1:2000) においてインキュベートする。その後、細胞を、0

10

20

30

40

50

． 1 % の T w e e n - 2 0 / P B S 中 で 洗 浄 す る (各 々 , 5 0 μ l / ウ ェ ル , 5 ') 。 プ レ ー ト を , L I C O R O d y s s e y 赤 外 線 画 像 シ ス テ ム 上 で ス キ ャ ン す る 。 8 0 0 n m の チ ャ ネ ル お よ び 7 0 0 n m の チ ャ ネ ル に お け る 積 分 強 度 を , そ れ ぞ れ , E R お よ び D N A の レ ベ ル を 決 定 す る た め に 測 定 す る 。 パ ー セ ン ト E R の レ ベ ル を , 以 下 の よ う に 決 定 す る : (積 分 強 度 8 0 0 n m の サ ン プ ル / 積 分 強 度 7 0 0 n m の サ ン プ ル) / (積 分 強 度 8 0 0 n m の 未 処 置 の 細 胞 / 積 分 強 度 7 0 0 n m の 未 処 置 の 細 胞) $\times$ 1 0 0 = % E R レ ベ ル 。

【1226】

O V K A T E 、 O V S A H O 、 A 1 8 4 7 、 S K O V 3 、 S W 6 2 6 、 A 2 7 8 0 を 含 む 、 追 加 の E R + 卵 巢 癌 細 胞 株 に お け る E R - α の 定 常 レ ベ ル に 対 す る 効 果 は 、 実 施 例 F

10

に 類 似 し た ア ッ セ イ に お い て 描 か れ 得 る 。
本 明 細 書 に 記 載 さ れ る 化 合 物 を 試 験 す る た め に 熟 考 さ れ る 他 の 癌 細 胞 株 は 、 E R 陽 性 の 子 宮 内 膜 細 胞 株 (I s h i k a w a 、 E C C 1 、 H E C - 1 、 E n C a - 1 0 1) お よ び E R 陽 性 の 子 宮 頸 部 細 胞 株 (C a s k i 、 H e L a 、 S i H a) を 含 む 。

【1227】

実 施 例 G : 乳 癌 モ デ ル ; 異 種 移 植 ア ッ セ イ (M C F - 7)

0 . 7 2 m g の 1 7 - β エ ス ト ラ ジ オ ー ル を 含 有 し て い る 持 続 放 出 ペ レ ッ ト を , n u / n u マ ウ ス へ と 皮 下 に 植 込 ん だ 。 M C F - 7 細 胞 を , 5 % の C O ₂ , 3 7 $^{\circ}$ C で , 1 0 % の F B S を 含 有 し て い る R P M I 中 で 成 長 さ せ た 。 細 胞 を , 遠 心 沈 殿 さ せ , 1 $\times$ 1 0 ⁷ 細 胞 / m L で , 5 0 % の R P M I (血 清 不 含 有) お よ び 5 0 % の M a t r i g e l 中 で 再 懸 濁 し た 。 M C F - 7 細 胞 を , ペ レ ッ ト 植 込 み の 2 - 3 日 後 に , 右 側 面 (r i g h t f l a n k) 上 で 皮 下 注 射 し た (1 0 0 μ L / 動 物) 。 腫 瘍 容 積 (長 さ $\times$ 幅 ² / 2) を , 隔 週 で モ ニ タ リ ン グ し た 。 腫 瘍 が , $\sim$ 2 0 0 m m ³ の 平 均 容 積 に 達 し た と き に , 動 物 を 無 作 為 化 し , 処 置 を 始 め た 。 動 物 を , 4 週 間 , ビ ヒ ク ル ま た は 化 合 物 で 毎 日 処 置 し た 。 腫 瘍 容 積 お よ び 体 重 を , 研 究 の 全 体 に わ た っ て 隔 週 で モ ニ タ リ ン グ し た 。 処 置 期 間 の 終 わ り に , 血 漿 お よ び 腫 瘍 の サ ン プ ル を , そ れ ぞ れ , 薬 物 動 態 学 的 お よ び 薬 力 学 的 な 分 析 の た め に 取 得 し た 。

20

【1228】

実 施 例 H : 乳 癌 モ デ ル ; 異 種 移 植 ア ッ セ イ (M C F - 7 誘 導 体)

M C F - 7 腫 瘍 (平 均 腫 瘍 容 積 2 0 0 m m ³) を 有 す る 雌 の n u / n u マ ウ ス (補 足 の 1 7 - β エ ス ト ラ ジ オ ー ル ペ レ ッ ト で の ; 0 . 7 2 m g ; 6 0 日 の 遅 延 放 出) を , 経 口 胃 管 栄 養 法 に よ っ て タ モ キ シ フ ェ ン (ク エ ン 酸 塩) で 処 置 し た 。 腫 瘍 容 積 (長 さ $\times$ 幅 ² / 2) お よ び 体 重 を , 週 に 2 回 モ ニ タ リ ン グ し た 。 腫 瘍 容 積 が 不 変 な ま ま で あ っ た 有 意 な 非 腫 瘍 性 反 応 に 続 い て , 処 置 の お よ そ 1 0 0 日 目 に , 明 白 な 腫 瘍 成 長 を 最 初 に 観 察 し た 。 処 置 の 1 2 0 日 目 に , タ モ キ シ フ ェ ン 用 量 を 増 加 さ せ た 。 急 速 に 成 長 す る 腫 瘍 は , タ モ キ シ フ ェ ン 耐 性 で あ る と 考 え ら れ , 新 し い 宿 主 動 物 へ の イ ン ビ ボ の 継 代 の た め に 選 択 さ れ た 。 タ モ キ シ フ ェ ン 耐 性 の 腫 瘍 か ら の 腫 瘍 の 断 片 ($\sim$ 1 0 0 m m ³ / 動 物) を , 雌 の n u / n u マ ウ ス (1 7 - β エ ス ト ラ ジ オ ー ル ペ レ ッ ト で の (0 . 7 2 m g ; 6 0 日 の 遅 延 放 出)) の 右 側 面 へ と 皮 下 に 注 入 し た 。 継 代 し た 腫 瘍 を , 一 定 の タ モ キ シ フ ェ ン 選 択 下 で 維 持 し , 腫 瘍 容 積 (長 さ $\times$ 幅 ² / 2) を 毎 週 モ ニ タ リ ン グ し た 。 腫 瘍 容 積 が , $\sim$ 1 5 0 - 2 5 0 m m ³ に 達 し た と き に , 動 物 を , 処 置 群 (平 均 腫 瘍 容 積 2 0 0 m m ³) へ と 無 作 為 化 し , タ モ キ シ フ ェ ン 処 置 を 終 了 し た (タ モ キ シ フ ェ ン 制 御 ア ー ム を 除 い て) 。 動 物 を , 4 週 間 , ビ ヒ ク ル ま た は 化 合 物 で 毎 日 処 置 し た 。 腫 瘍 容 積 お よ び 体 重 を , 研 究 の 間 , 週 に 2 回 モ ニ タ リ ン グ し た 。 処 置 期 間 の 終 わ り に , 血 漿 お よ び 腫 瘍 の サ ン プ ル を , そ れ ぞ れ , 薬 物 動 態 学 的 お よ び 薬 力 学 的 な 分 析 の た め に 取 得 し た 。

30

40

【1229】

実 施 例 I : 卵 巢 癌 モ デ ル ; 異 種 移 植 ア ッ セ イ (B G - 1)

持 続 放 出 ペ レ ッ ト (0 . 7 2 m g の 1 7 - β エ ス ト ラ ジ オ ー ル / 6 0 日) を , 雌 の n u / n u マ ウ ス へ と 皮 下 に 注 入 す る 。 B G - 1 細 胞 を , 5 % の C O ₂ , 3 7 $^{\circ}$ C で , 1 0 % の F B S , 1 0 m M の ピ ル ビ ン 酸 ナ ト リ ウ ム , 1 0 m M の 非 必 須 ア ミ ノ 酸 を 含 有 し て い る D

50

MEM HamのF-1250/50中で成長させる。注入前に、細胞を、トリプシン処理し、 5×10^7 細胞/mLで、50%のDMEM HamのF-12（血清不含有）および50%のMatrigel中で懸濁する。BG-1細胞を、ペレット植込みの2-3日後に、右側面上で皮下注射する（100 μ L/動物）。腫瘍容積（長さ $\times$ 幅²/2）を、隔週でモニタリングする。腫瘍が、 ~ 250 mm³の平均容積に達すると、動物を無作為化し、処置を始める。動物を、ビヒクルまたは化合物で毎日処置する。腫瘍容積および体重を、研究の全体にわたって隔週でモニタリングする。処置期間の終わりに、血漿および腫瘍のサンプルを、それぞれ、薬物動態学および薬力学的な分析のために取得する。

【1230】

実施例J：未熟子宮の湿重量アンタゴニストモード

10

雌の未熟CD-IGSラット（到着時に21日齢）を、3日間処置した。動物に、3日間、毎日投薬を行った。ビヒクルまたは試験化合物を、胃管栄養法によって経口で投与し、その15分後に、0.1 mg/kgのエチニルエストラジオールの経口投与を行った。4日目の投与の24時間後に、血漿を、薬物動態学的分析のために集めた。血漿を集めた直後に、動物を安楽死させ、子宮を摘出し、体重を計った。

【1231】

実施例K：未熟子宮の湿重量アゴニストモード

雌の未熟CD-IGSラット（到着時に21日齢）を、3日間処置した。動物に、3日間、毎日投薬を行った。ビヒクルまたは試験化合物を、胃管栄養法によって経口で投与した。4日目の投与の24時間後に、血漿を、薬物動態学的分析のために集めた。血漿を集めた直後に、動物を安楽死させ、子宮を摘出し、体重を計った。

20

【1232】

実施例L：乳癌の臨床試験

ヒトにおける乳癌の臨床試験の非限定的な例を、以下に記載する。

【1233】

目的：この研究の目的は、エストロゲン受容体（ER）陽性の転移性乳癌の第一選択処置または第二選択処置として、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩の効能を評価すること、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集すること、および化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

30

【1234】

介入：患者に、1日当たり又は1日2回、本明細書に記載される1-50 mg/kgの化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する。

【1235】

評価項目：主要評価項目：腫瘍反応及び／又は疾病管理。

【1236】

副次的評価項目：（a）副作用；（b）薬物動態学的特徴；（c）定義された時間点で、完全または部分的な寛解、または安定した疾患を有している患者の割合；（d）進行までに時間および全生存；および（e）臨床反応を予測するバイオマーカー。

40

【1237】

詳細な記載：患者は、経口で1日に1回または2回、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を与えられる。各投与サイクル前に、健康診断、血液検査、および任意の副作用の評価を行う。12週ごとに、患者の癌は、CTスキャンまたはMRIのいずれかによって再評価され、処置がうまく作用しているか否かを決定する。この研究は、疾患が進行するか又は容認できない毒性が出るまで続く。

50

【1238】

適格性：18歳以上の女性の被験体。

【1239】

包含基準：浸潤性乳癌、第4病期の組織学的にまたは細胞学的に確認された診断；局所治療によって過去に治療されていない、RECISTによって定義されるような、少なくとも1つの測定可能な標的病変；閉経後の状態；ER陽性の乳癌；HER2陰性の乳癌；進行性または転移性の疾患に対する1回までの以前のホルモン療法；ECOGパフォーマンスステータス0-1；平均寿命>12週；十分な肝臓および骨髄の機能：AST<2.5×ULN；ビリルビン<1.5×ULN；ANC>1,500/u1；血小板数>100,000/u1；正常なPTおよびPTT；最後の放射から少なくとも2週間および処置関連の毒性からの回復。

10

【1240】

除外基準：HER2陽性の乳癌；転移性疾患に対する以前の化学療法レジメン；脳転移の病歴または存在；同時の治験薬処置；以前の骨髄または幹細胞の移植；治癒的に処置された子宮頸部の上皮内癌または非黒色腫皮膚癌を含まない、過去5年以内の他の悪性疾患の病歴；抑制されない感染症；活動性の出血、または輸血を必要とする出血の病歴；活動性の心臓病；深刻な医学的または精神的な疾患。

【1241】

実施例M：子宮内膜癌の臨床試験

ヒトにおける子宮内膜癌の臨床試験の非限定的な例を、以下に記載する。

20

【1242】

目的：この研究の目的は、進行性または転移性の子宮内膜癌の処置において、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩の効能を評価すること、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集すること、および化合物の薬物動態学的特徴を評価することである。

【1243】

介入：患者に、1日当たり又は1日2回、本明細書に記載される1-50mg/kgの化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する。

30

【1244】

評価項目：主要評価項目：腫瘍反応及び／又は疾病管理

【1245】

副次的評価項目：（a）副作用；（b）薬物動態学的特徴；（c）定義された時間点で、完全または部分的な寛解、または安定した疾患を有している患者の割合；（d）進行までに時間および全生存；および（e）臨床反応を予測するバイオマーカー。

【1246】

詳細な記載：患者は、経口で1日に1回または2回、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を与えられる。各投与サイクル前に、健康診断、血液検査、および任意の副作用の評価を行う。12週ごとに、患者の癌は、CTスキャンまたはMRIのいずれかによって再評価され、処置がうまく作用しているか否かを決定する。この研究は、疾患が進行するか又は容認できない毒性が出るまで続く。

40

【1247】

適格性：18歳以上の女性の被験体。

【1248】

包含基準：進行性または転移性の子宮内膜癌の組織学的にまたは細胞学的に確認された

50

診断；局所治療によって過去に治療されていない、R E C I S Tによって定義されるような、少なくとも1つの測定可能な標的病変；ホルモン受容体陽性の子宮内膜癌；E C O Gパフォーマンスステータス0-1；平均寿命>12週；十分な肝臓および骨髄の機能：A S T<2.5×U L N；ビリルビン<1.5×U L N；A N C>1,500/u l；血小板数>100,000/u l；正常なP TおよびP T T；最後の放射から少なくとも2週間および前の外科手術または処置関連の毒性からの回復。

【1249】

除外基準：脳転移の病歴または存在；同時の治験薬処置；以前の骨髄または幹細胞の移植；治療的に処置された子宮頸部の上皮内癌または非黒色腫皮膚癌を含まない、過去5年以内の他の悪性疾患の病歴；抑制されない感染症；活動性の出血、または輸血を必要とする出血の病歴；活動性の心臓病；深刻な医学的または精神的な疾患。

10

【1250】

実施例N：卵巣癌の臨床試験

ヒトにおける卵巣癌の臨床試験の非限定的な例を、以下に記載する。

【1251】

目的：この研究の目的は、進行性の卵巣癌の処置において、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩の効能を評価すること、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集すること、および化合物の薬物動態学的特徴を評価することである。

20

【1252】

介入：患者に、1日当たり又は1日2回、本明細書に記載される1-50mg/kgの化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する。

【1253】

評価項目：主要評価項目：腫瘍反応及び／又は疾病管理

【1254】

副次的評価項目：（a）副作用；（b）薬物動態学的特徴；（c）定義された時間点で、完全または部分的な寛解、または安定した疾患を有している患者の割合；（d）進行までに時間および全生存；および（e）臨床反応を予測するバイオマーカー。

30

【1255】

詳細な記載：患者は、経口で1日に1回または2回、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を与えられる。各投与サイクル前に、健康診断、（腫瘍マーカー、例えば、C A -125を含む）血液検査、および任意の副作用の評価を行う。12週ごとに、患者の癌は、C TスキャンまたはM R Iのいずれかによって再評価され、処置がうまく作用しているか否かを決定する。この研究は、疾患が進行するか又は容認できない毒性が出るまで続く。

40

【1256】

適格性：18歳以上の女性の被験体。

【1257】

包含基準：進行性の卵巣癌の組織学的にまたは細胞学的に確認された診断；局所治療によって過去に治療されていない、R E C I S Tによって定義されるような、少なくとも1つの測定可能な標的病変；E R陽性の卵巣癌；E C O Gパフォーマンスステータス0-1；平均寿命>12週；十分な肝臓および骨髄の機能：A S T<2.5×U L N；ビリルビン<1.5×U L N；A N C>1,500/u l；血小板数>100,000/u l；正常なP TおよびP T T；最後の放射から少なくとも2週間および前の外科手術または処

50

置関連の毒性からの回復。

【1258】

除外基準：脳転移の病歴または存在；同時の治験薬処置；以前の骨髄または幹細胞の移植；治癒的に処置された子宮頸部の上皮内癌または非黒色腫皮膚癌を含まない、過去5年以内の他の悪性疾患の病歴；抑制されない感染症；活動性の出血、または輸血を必要とする出血の病歴；活動性の心臓病；深刻な医学的または精神的な疾患。

【1259】

実施例O：ER陽性のNSCLCの臨床試験

ヒトにおけるER陽性非小細胞肺癌（NSCLC）の臨床試験の非限定的な例を、以下に記載する。

10

【1260】

目的：この研究の目的は、進行性または転移性のエストロゲン受容体（ER）陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）の処置において、単一の薬剤として、または組み合わせて、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩の効能を評価すること、単一の薬剤として、または組み合わせて、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集すること、および単一の薬剤として、または組み合わせて、化合物の薬物動態学的特徴を評価することである。

20

【1261】

介入：患者に、単一の薬剤として、または組み合わせて、1日当たり又は1日2回、本明細書に記載される1-50mg/kgの化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する。

【1262】

評価項目：主要評価項目：腫瘍反応及び／又は疾病管理。

【1263】

副次的評価項目：（a）副作用；（b）薬物動態学的特徴；（c）定義された時間点で、完全または部分的な寛解、または安定した疾患を有している患者の割合；（d）進行までに時間および全生存；および（e）臨床反応を予測するバイオマーカー。

30

【1264】

詳細な記載：患者は、単一の薬剤として、または組み合わせて、経口で1日に1回または2回、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を与えられる。各投与サイクル前に、健康診断、血液検査、および任意の副作用の評価を行う。12週ごとに、患者の癌は、CTスキャンまたはMRIのいずれかによって再評価され、処置がうまく作用しているか否かを決定する。この研究は、疾患が進行するか又は容認できない毒性が出るまで続く。

40

【1265】

適格性：18歳以上の男性および女性の被験体。

【1266】

包含基準：進行性または転移性のER陽性のNSCLCの組織学的にまたは細胞学的に確認された診断；局所治療によって過去に治療されていない、RECISTによって定義されるような、少なくとも1つの測定可能な標的病変；ECOGパフォーマンスステータス0-1；平均寿命>12週；十分な肝臓および骨髄の機能：AST<2.5×ULN；ビリルビン<1.5×ULN；ANC>1,500/uL；血小板数>100,000/uL；正常なPTおよびPTT；最後の放射から少なくとも2週間および前の外科手術または処置関連の毒性からの回復。

50

【1267】

除外基準：脳転移の病歴または存在；同時の治験薬処置；以前の骨髄または幹細胞の移植；治癒的に処置された子宮頸部の上皮内癌または非黒色腫皮膚癌を含まない、過去5年以内の他の悪性疾患の病歴；抑制されない感染症；活動性の出血、または輸血を必要とする出血の病歴；活動性の心臓病；深刻な医学的または精神的な疾患。

【1268】

実施例P：子宮内膜症の臨床試験

ヒトにおける子宮内膜症の臨床試験の非限定的な例を、以下に記載する。

【1269】

目的：この研究の目的は、症候性／重度の子宮内膜症の患者の処置において、単一の薬剤として、または組み合わせて、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩の効能を評価すること、単一の薬剤として、または組み合わせて、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集すること、および単一の薬剤として、または組み合わせて、化合物の薬物動態学的特徴を評価することである。

10

【1270】

介入：患者に、単一の薬剤として、または組み合わせて、1日当たり又は1日2回、本明細書に記載される1－50mg/kgの化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する。

20

【1271】

評価項目：この研究の評価項目は、子宮内膜組織の症状改善及び／又は鎮痛および収縮である。

【1272】

詳細な記載：患者は、単一の薬剤として、または組み合わせて、経口で1日に1回または2回、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を与えられる。各投与サイクル前に、健康診断、血液検査、および任意の副作用の評価を行う。

30

【1273】

適格性：18歳以上の女性の被験体。

【1274】

包含基準：症候性の子宮内膜症の診断；閉経前または閉経期前後の状態；ECOGパフォーマンスステータス0－1；十分な肝臓および骨髄の機能：AST<2.5×ULN；ビリルビン<1.5×ULN；ANC>1,500/uL；血小板数>100,000/uL；正常なPTおよびPTT；前の外科手術または処置関連の毒性から少なくとも2週間。

【1275】

40

除外基準：妊娠または授乳中；治癒的に処置された子宮頸部の上皮内癌または非黒色腫皮膚癌を含まない、過去5年以内の他の悪性疾患の病歴；同時の治験薬処置；抑制されない感染症；活動性の心臓病；深刻な医学的または精神的な疾患。

【1276】

実施例Q：子宮平滑筋腫の臨床試験

ヒトにおける子宮平滑筋腫の臨床試験の非限定的な例を、以下に記載する。

【1277】

目的：この研究の目的は、症候性の子宮平滑筋腫の患者の処置において、単一の薬剤として、または組み合わせて、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩の効能を評価すること、単一の薬剤として、または組み合わせて、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集すること、および単一の薬剤として、または組み合わせて、化合物の薬物動態学的特徴を評価することである。

50

X)、(XI)の化合物、または表1の化合物)、またはその薬学的に許容可能な塩の効能を評価すること、単一の薬剤として、または組み合わせて、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用についての情報を収集すること、および単一の薬剤として、または組み合わせて、化合物の薬物動態学的特徴を評価することである。

【1278】

介入：患者に、単一の薬剤として、または組み合わせて、1日当たり又は1日2回、本明細書に記載される1-50mg/kgの化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物)、またはその薬学的に許容可能な塩を投与する。

10

【1279】

評価項目：この研究の評価項目は、平滑筋腫の症状改善及び/又は鎮痛および収縮である。

【1280】

詳細な記載：患者は、単一の薬剤として、または組み合わせて、経口で1日に1回または2回、本明細書に記載される化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または、表1の化合物)、またはその薬学的に許容可能な塩を与えられる。各投与サイクル前に、健康診断、血液検査、および任意の副作用の評価を行う。

【1281】

適格性：18歳以上の女性の被験体。

20

【1282】

包含基準：症候性の子宮平滑筋腫の診断；閉経前または閉経期前後の状態；ECOGパフォーマンスステータス0-1；十分な肝臓および骨髄の機能：AST<2.5×ULN；ビリルビン<1.5×ULN；ANC>1,500/uL；血小板数>100,000/uL；正常なPTおよびPTT；前の外科手術または処置関連の毒性から少なくとも2週間。

【1283】

除外基準：妊娠または授乳中；治癒的に処置された子宮頸部の上皮内癌または非黒色腫皮膚癌を含まない、過去5年以内の他の悪性疾患の病歴；同時の治験薬処置；抑制されない感染症；活動性の心臓病；重大内科または精神病。

30

【1284】

実施例R：非経口医薬組成物

注入(皮下、静脈内)による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または表1の化合物)の100mgの水溶性塩を、滅菌水中に溶解し、その後、10mLの0.9%無菌食塩水と混合する。混合物を、注入による投与に適した投与ユニット形態へと組み込む。

【1285】

別の実施形態では、以下の成分を、注射可能な製剤を形成するために混合する：本明細書に記載される1.2gの化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物、または表1の化合物)、またはその薬学的に許容可能な塩、2.0mLの酢酸ナトリウム緩衝液(0.4M)、HCl(1N)またはNaOH(1M)(適切なpHまで適量)、水(蒸留、無菌)(20mLまで適量)。水以外の、上記の成分のすべてを、組み合わせて攪拌し、必要に応じて、わずかに加熱する。その後、十分な量の水を加える。

40

【1286】

実施例S：経口溶液

経口送達のための医薬組成物を調製するために、水性の20%のプロピレングリコール

50

溶液を調製する。これに、十分な量の本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、また、表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を加え、20mg/mLの溶液を提供する。

【1287】

実施例T：経口カプセル

経口送達のための医薬組成物を調製するために、100-500mgの本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を、スターチと混合する。混合物を、経口投与に適している、硬ゼラチンカプセルなどの経口投与ユニットへと組み込む。

10

【1288】

別の実施形態では、100-500mgの本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を、サイズ4のカプセル、またはサイズ1のカプセルに入れ（ハイプロメロースまたは硬ゼラチン）、カプセルを閉じる。

【1289】

実施例U：経口錠剤

錠剤を、48重量%の本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩、45重量%の微結晶性セルロース、5重量%の低置換のヒドロキシプロピルセルロース、および2重量%のステアリン酸マグネシウムを混合することによって調製する。錠剤を、直接圧縮によって調製する。圧縮錠剤の全重量を、250-500mgで維持する。

20

【1290】

実施例V：局所ゲル組成物

薬学的な局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物、または表1の化合物）、またはその薬学的に許容可能な塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、イソプロピルミリスレートおよび精製したアルコールUSPと混合する。結果と生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適している、チューブなどの容器に組み込む。

30

【1291】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみのためにあり、当業者に提示される様々な改変または変更が、本出願の精神および範囲、および添付の特許請求の範囲内に含まれるべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 403/10 (2006.01)
 C 0 7 D 417/10 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/06 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/10 (2006.01)
 C 0 7 D 401/10 (2006.01)
 C 0 7 D 405/06 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 249/18 (2006.01)
 C 0 7 D 277/62 (2006.01)
 C 0 7 D 307/79 (2006.01)
 C 0 7 D 277/68 (2006.01)
 C 0 7 D 263/58 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4035 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 39/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)

F I

C 0 7 D 403/10
 C 0 7 D 417/10
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 417/06
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 413/10
 C 0 7 D 401/10
 C 0 7 D 405/06
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 231/56 Z
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 A
 C 0 7 D 249/18 5 0 1
 C 0 7 D 277/62
 C 0 7 D 307/79
 C 0 7 D 277/68
 C 0 7 D 263/58
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
 C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/416
 A 6 1 K 31/4035
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/343
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 39/02
 A 6 1 P 25/06

A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	1/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	1/08
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 P	15/08
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/10
			A 6 1 K	9/06
			A 6 1 K	9/107

- (72)発明者 ゴベク, スティーブン, ピー.
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サンディエゴ ヴィア・サンティラーナ 1 3
2 1 6
- (72)発明者 カフラマン, メフメト
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ユニット イー ヴィア・マヨル
カ 8 6 1 7
- (72)発明者 ジュリエン, ジャカリーン, ディー.
アメリカ合衆国 9 2 0 1 4 カリフォルニア州 デル・マー ストラットフォード・コート 1
/ 2 5 1 7
- (72)発明者 ナガサワ, ジョニー, ワイ.
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サンディエゴ パーク・ラン・ロード 8 5 2
5
- (72)発明者 ダグラス, カレンサ, エル.
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ ユニット ナンバー 2 4 4 ロ
ゼンダ・コート 4 0 5 0
- (72)発明者 ボネファス, セリーヌ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ ユニット ナンバー 3 ヴィア
・セプルベダ 4 4 2 5
- (72)発明者 ライ, アンディリー, ジー.
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サンディエゴ ユニット 1 1 2 カル・クリ
ストバル 7 3 6 0

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第2005/033056 (WO, A1)
特表2004-517033 (JP, A)
特表2008-537536 (JP, A)
米国特許出願公開第2007/0232620 (US, A1)

特表2005-528320 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY (STN)