(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7636646号
(P7636646)

(45)発行日　令和7年2月27日(2025.2.27)

(24)登録日　令和7年2月18日(2025.2.18)

(51)国際特許分類

C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	104Z
A61K 45/00 (2006.01)	A61K	45/00	CSP
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	121
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 29/00 (2006.01)	A61P	35/00	

FI

請求項の数　24　（全279頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-559382(P2021-559382)
(86)(22)出願日　令和2年4月8日(2020.4.8)
(65)公表番号　特表2022-527562(P2022-527562A)
(43)公表日　令和4年6月2日(2022.6.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/027282
(87)国際公開番号　WO2020/210366
(87)国際公開日　令和2年10月15日(2020.10.15)
審査請求日　令和5年4月7日(2023.4.7)
(31)優先権主張番号　62/831,622
(32)優先日　平成31年4月9日(2019.4.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　522410215
オプナ バイオ ソシエテ アノニム
スイス連邦 1066 エパランジュ、ルート ドゥ ラ コルニッシュ 6
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100150500
弁理士　森本 靖
(74)代理人　100176474
弁理士　秋山 信彦
(72)発明者　スピバック，ウェイン
アメリカ合衆国94080カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード329、プレキシコン・インコーポレイテッド内
最終頁に続く

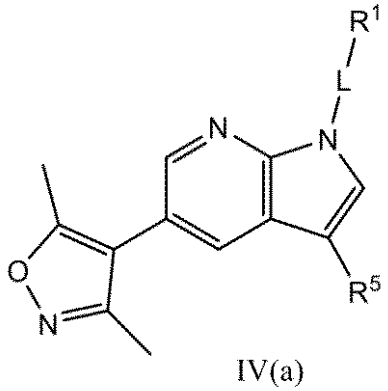
(54)【発明の名称】　EP300またはCBPの調節のための縮合アジンおよびその適応

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

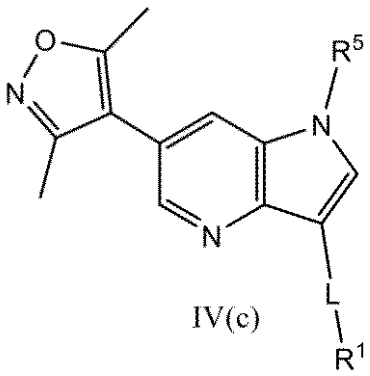
式ＩＶ（ａ）もしくはＩＶ（ｃ）を有し、

【化１６】



IV(a)

もしくは

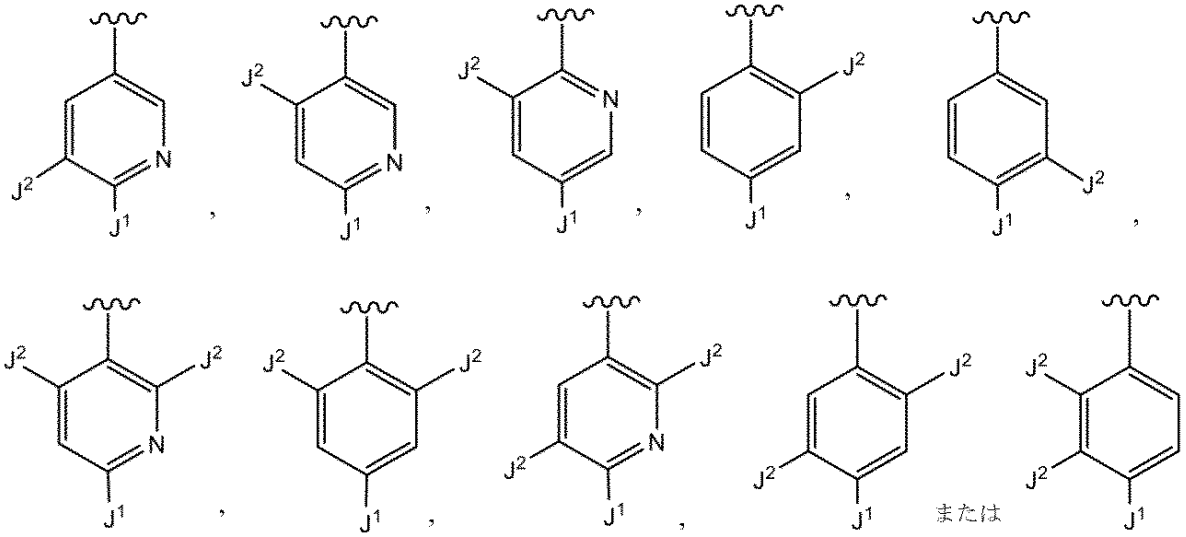


IV(c)

式中、

R^5が、

【化１７】



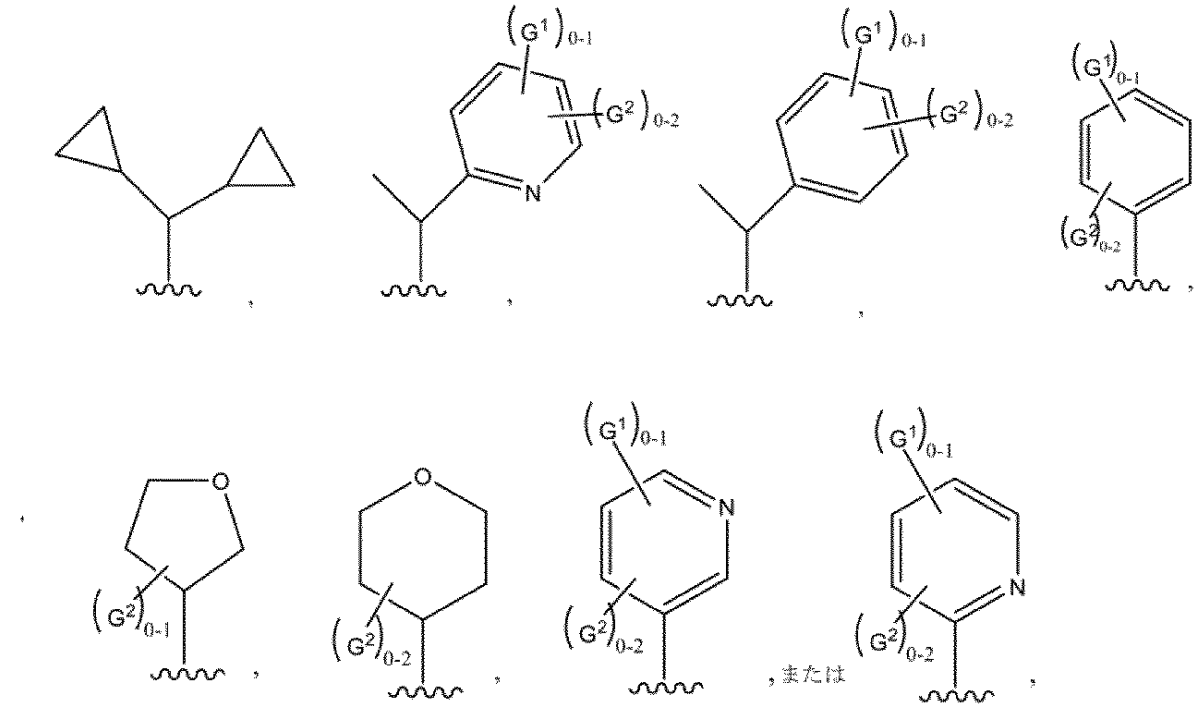
であり、

Ｊ^{1}が、－Ｃ（Ｏ）ＯＨまたは－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$であり、

各Ｊ^{2}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、およびＣＨ$_{3}$であり、

－Ｌ－Ｒ^{1}が、

【化１８】

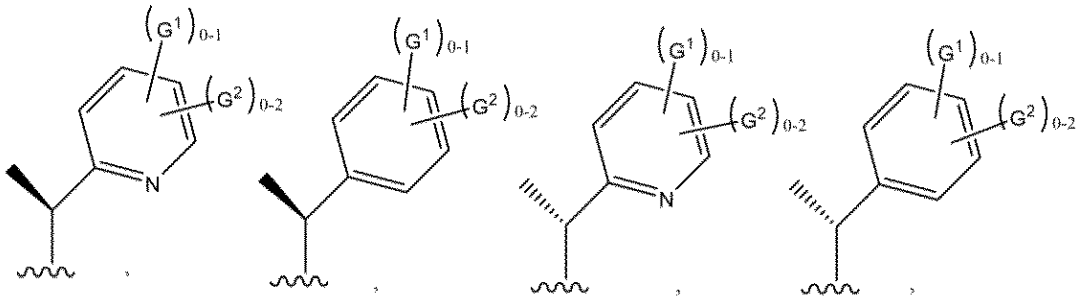


であり、

Ｇ^{1}が、ベンジルオキシ、－Ｃ（＝ＣＨ$_{2}$）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－シクロプロピル、シクロプロピル、－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル、シクロプロピルアルキニレン、－ＣＨ$_{2}$－ＳＯ$_{2}$－ＣＨ$_{3}$、－ＳＯ$_{2}$－ＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ＣＮ、または－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、

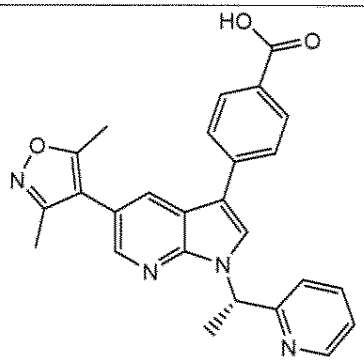
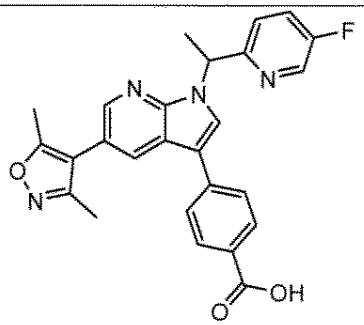
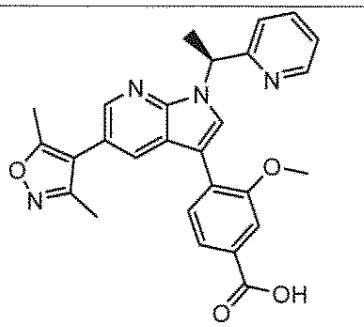
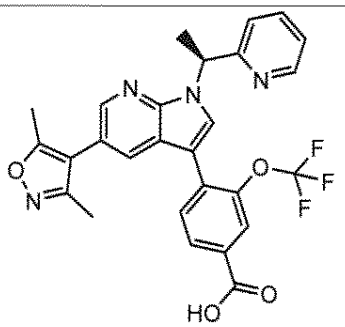
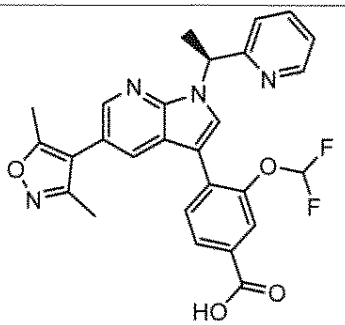
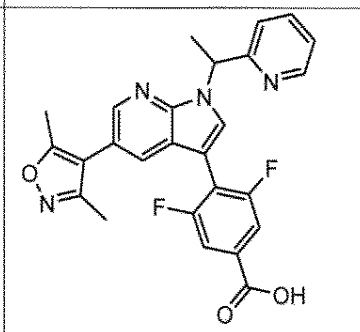
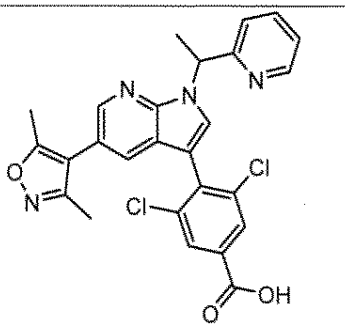
各Ｇ^{2}が、独立して、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｆ、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＣＨ$_{3}$、ＯＨ、－

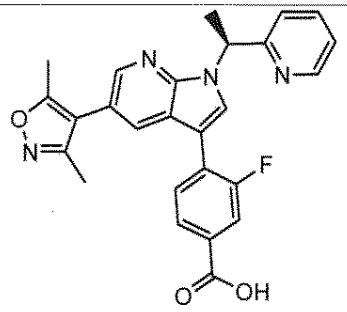
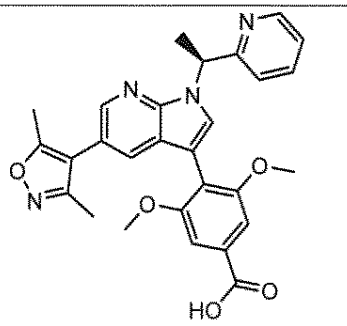
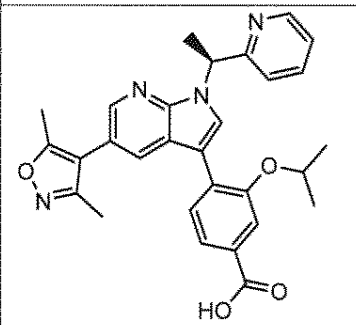
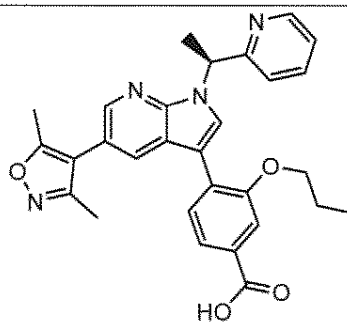
ＯＣＦ３、ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＨ３）２、ＣＦ３、ＣＮ、－ＣＨ２ＣＮ、ＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２（ＯＨ）、および－Ｃ（ＣＨ３）２－ＯＨである、
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは重水素化類似体。
【請求項２】
－Ｌ－Ｒ１が、下式

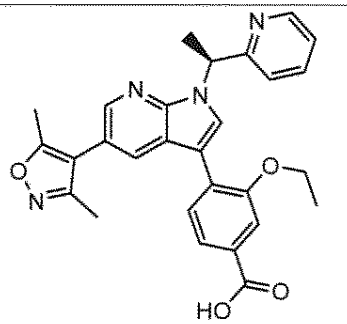
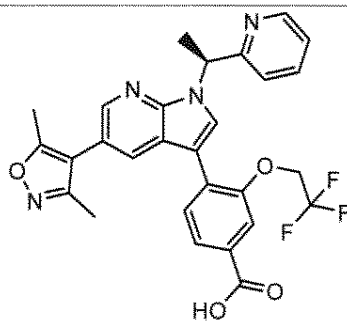
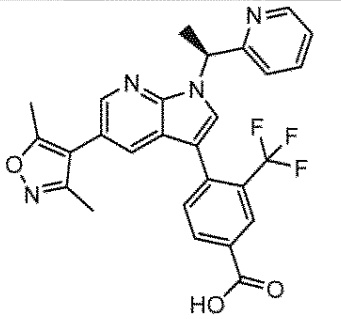
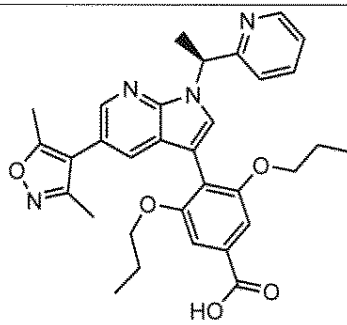


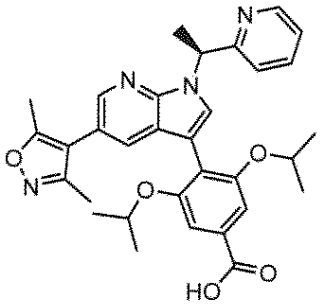
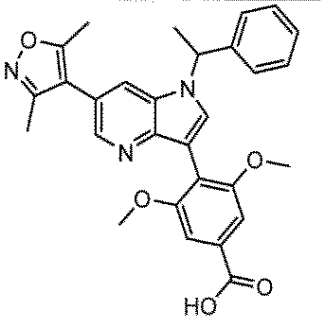
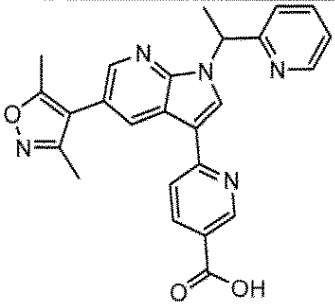
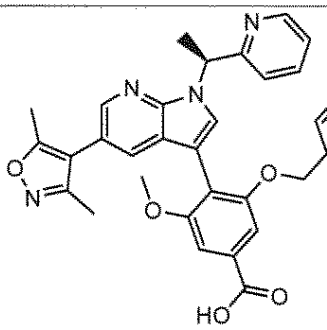
で表される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
下記表１から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

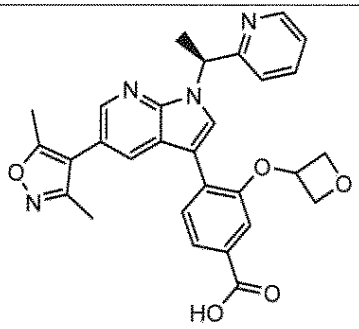
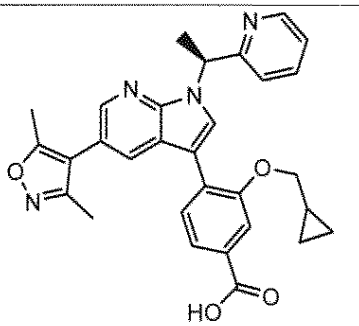
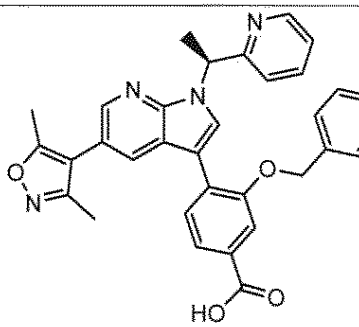
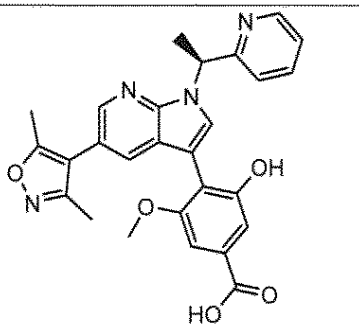
【表１】

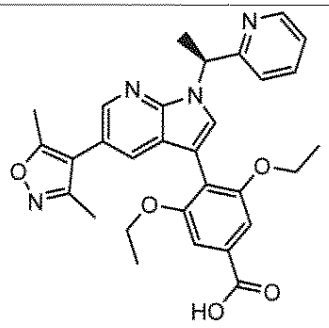
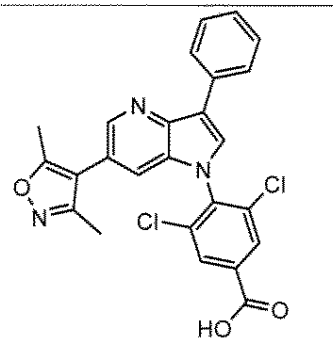
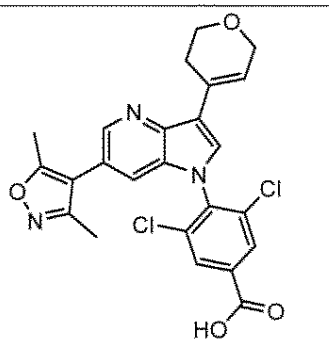
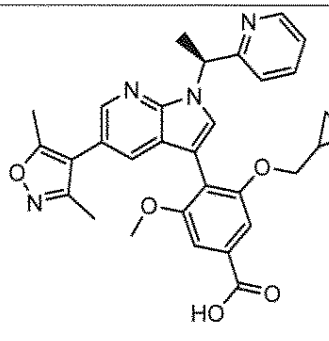
P#	構造式
P-0001	
P-0014	
P-0047	
P-0070	
P-0071	
P-0094	
P-0095	

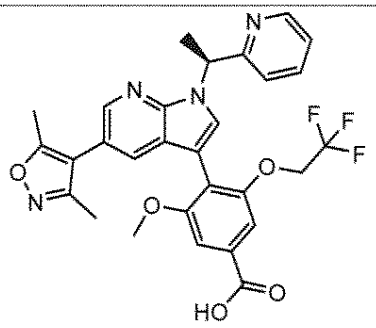
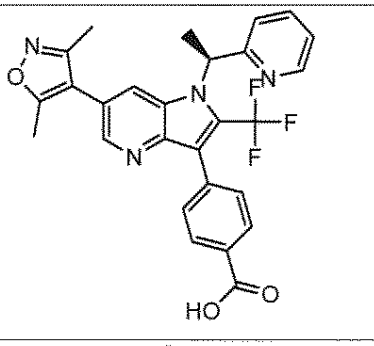
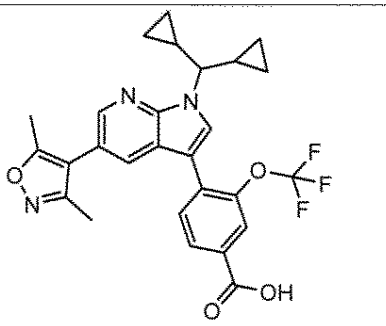
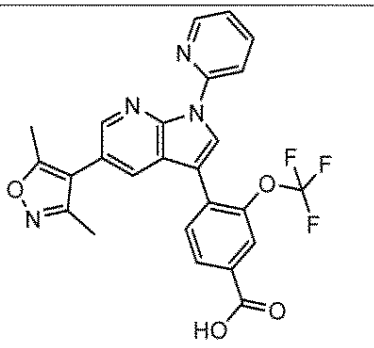
P-0097	
P-0103	
P-0112	
P-0113	

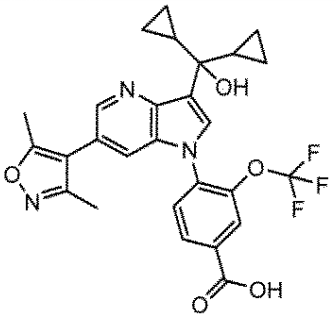
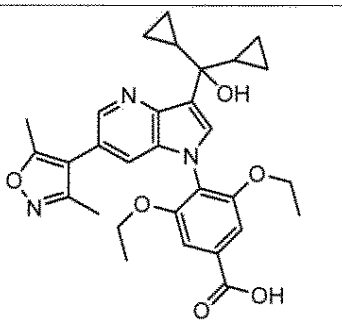
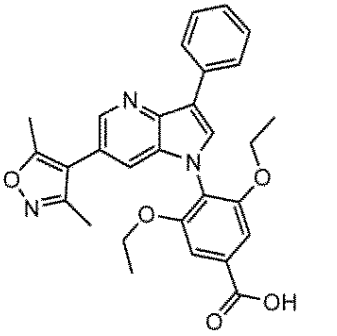
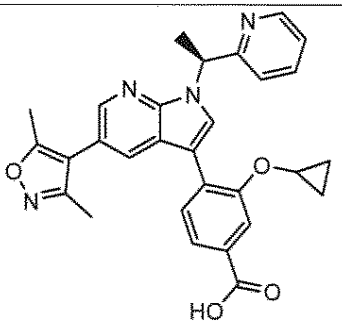
P-0114	
P-0115	
P-0116	
P-0117	

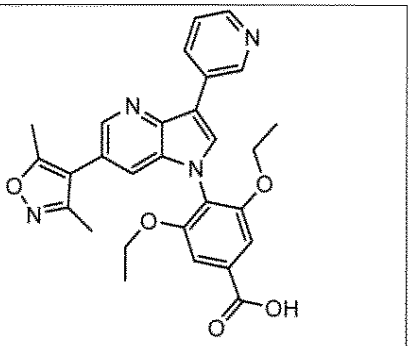
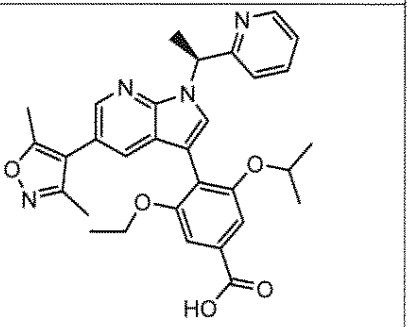
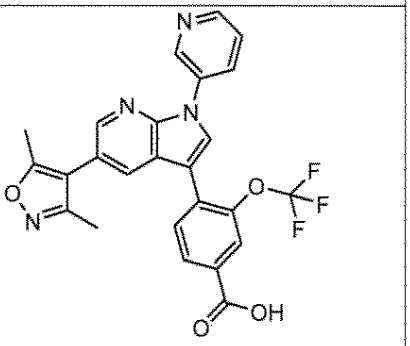
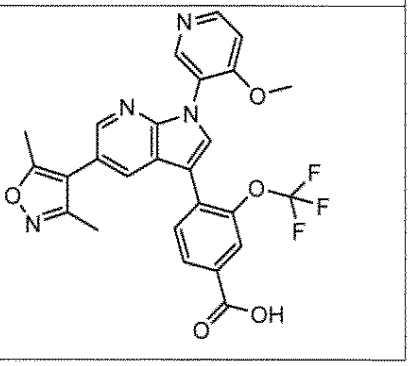
P-0118	
P-0119	
P-0123	
P-0135	

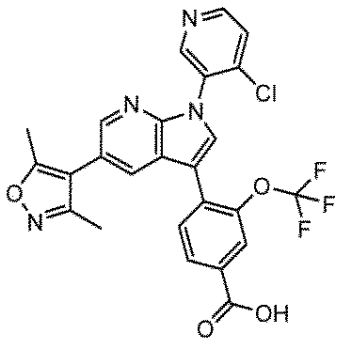
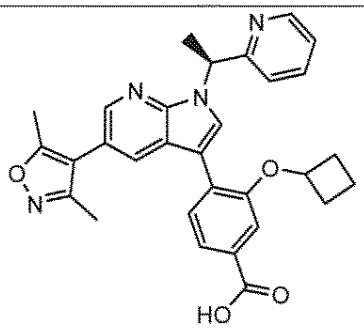
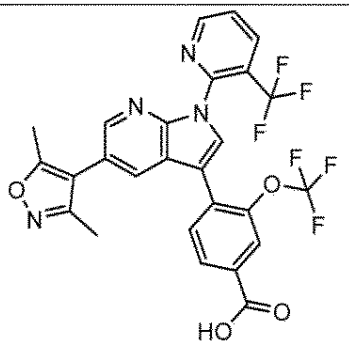
P-0137	
P-0138	
P-0139	
P-0144	

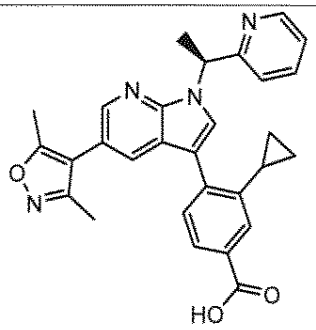
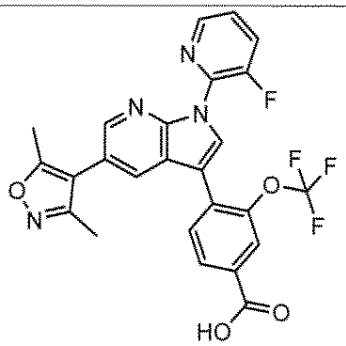
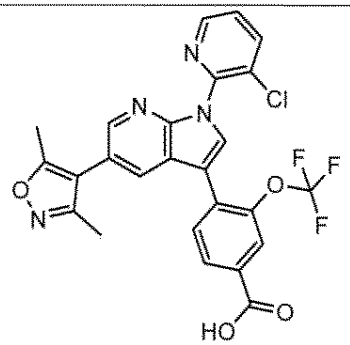
P-0147	
P-0150	
P-0151	
P-0152	

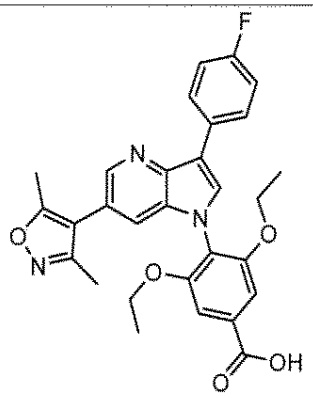
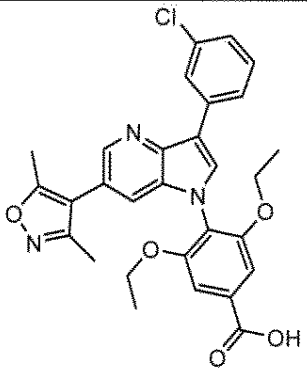
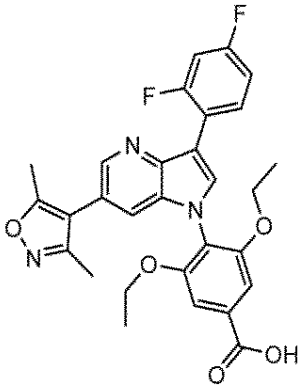
P-0153	
P-0154	
P-0156	
P-0158	

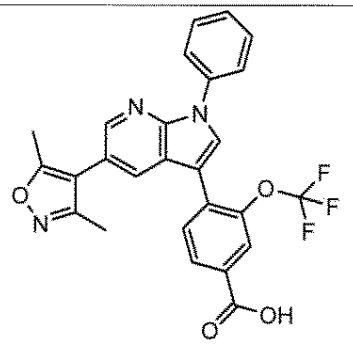
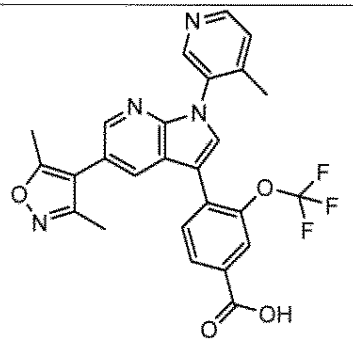
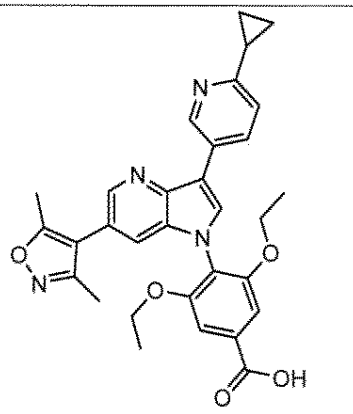
P-0163	
P-0165	
P-0168	
P-0170	

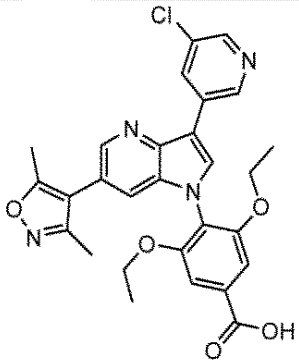
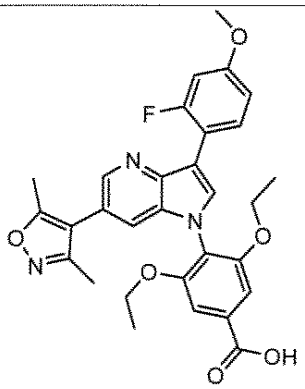
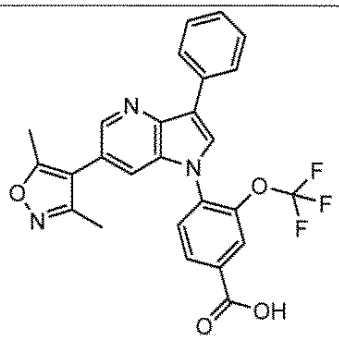
P-0173	
P-0174	
P-0175	
P-0176	

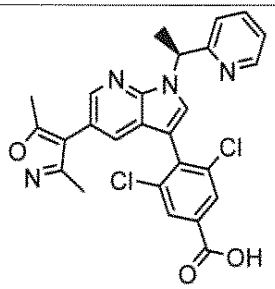
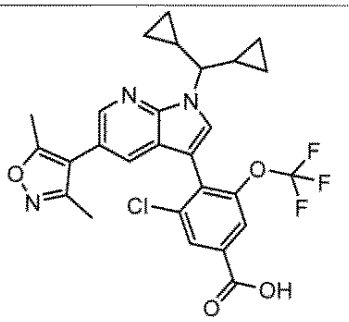
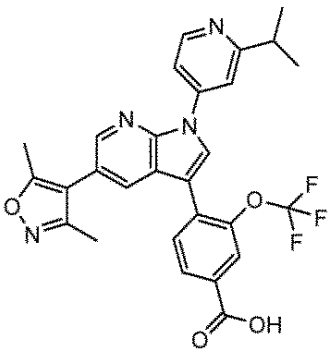
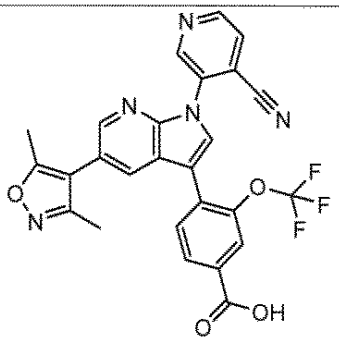
P-0177	
P-0179	
P-0180	

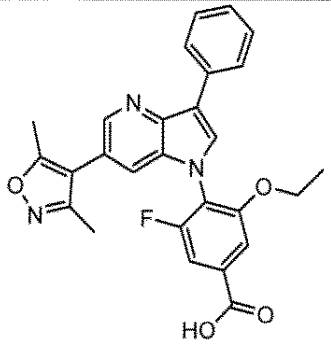
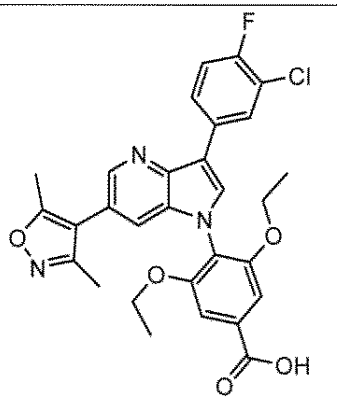
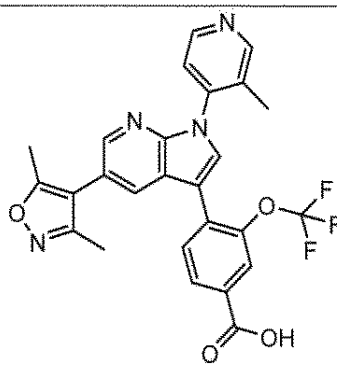
P-0181	
P-0182	
P-0183	

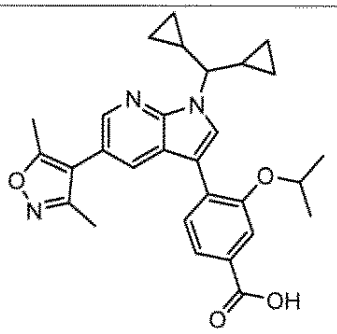
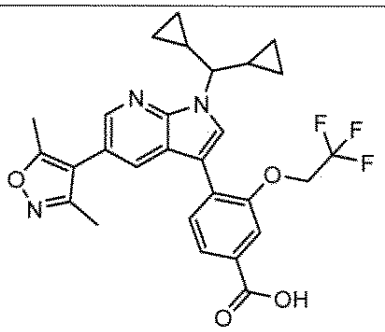
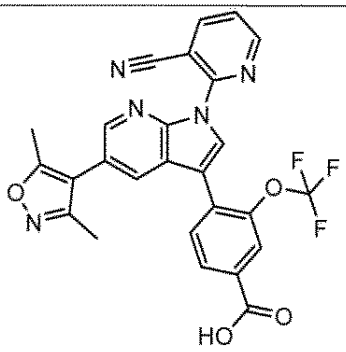
P-0184	
P-0185	
P-0186	

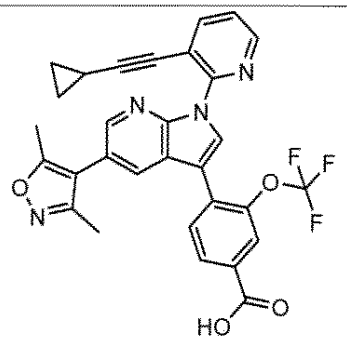
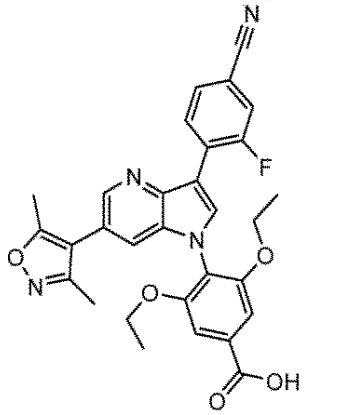
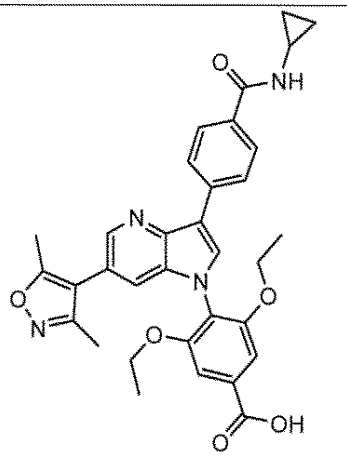
P-0188	
P-0189	
P-0192	

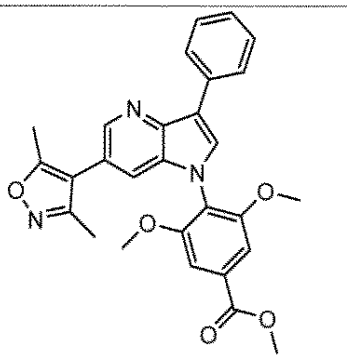
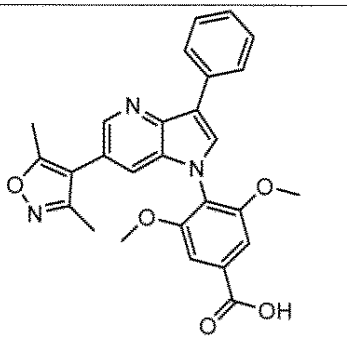
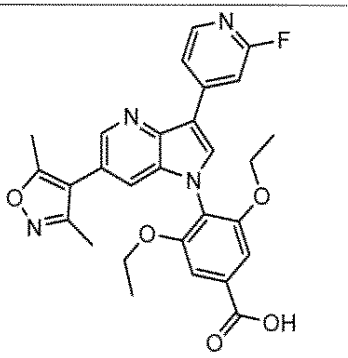
P-0193	
P-0194	
P-0196	

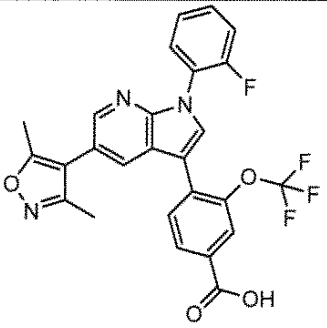
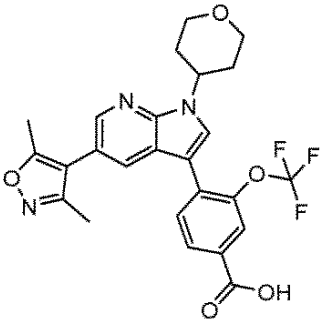
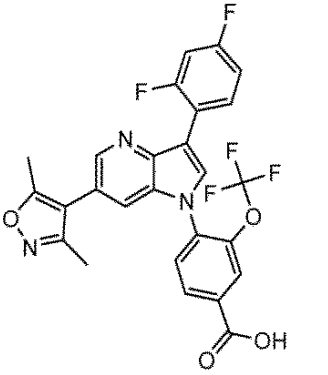
P-0197	
P-0198	
P-0203	
P-0204	

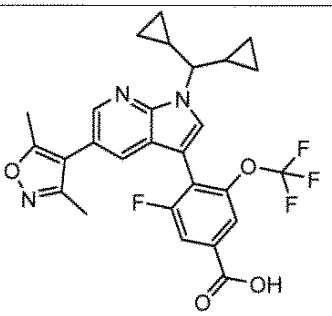
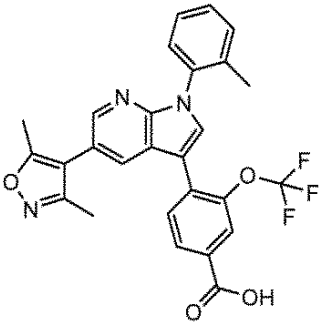
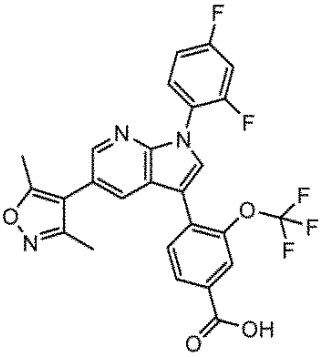
P-0205	
P-0209	
P-0211	

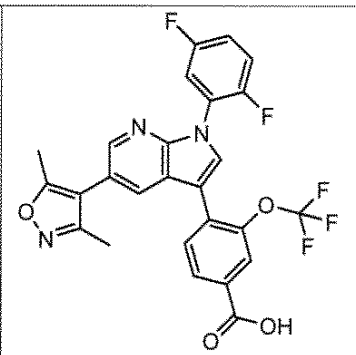
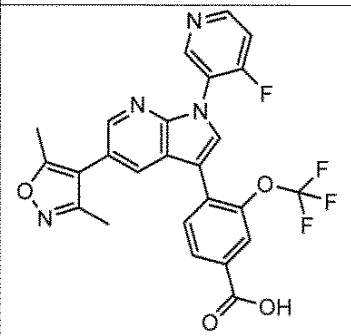
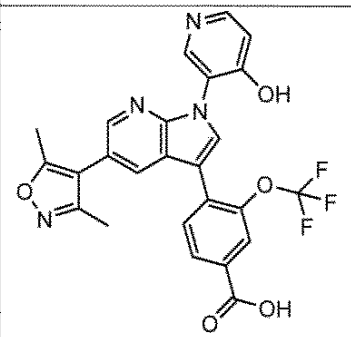
P-0213	
P-0214	
P-0215	

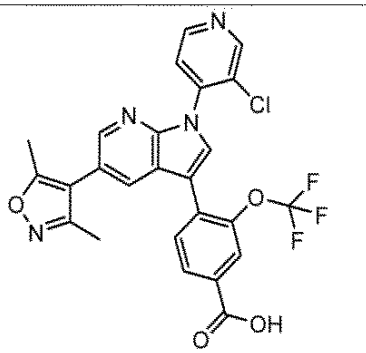
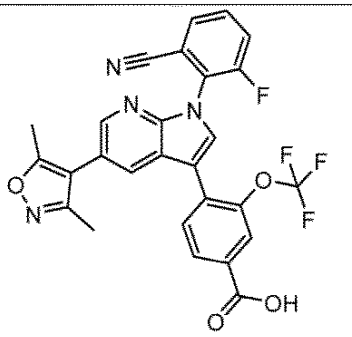
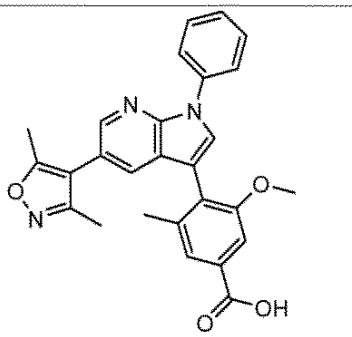
P-0216	
P-0217	
P-0218	

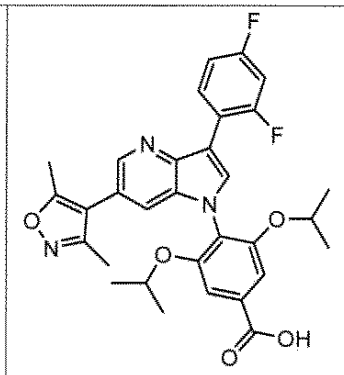
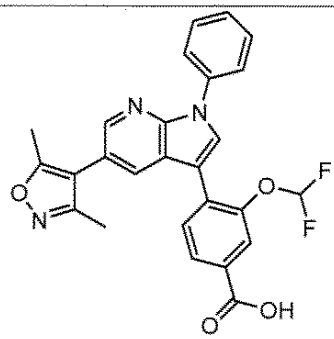
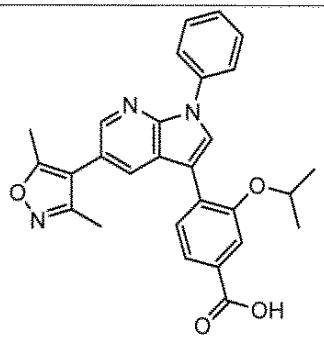
P-0219	
P-0220	
P-0222	

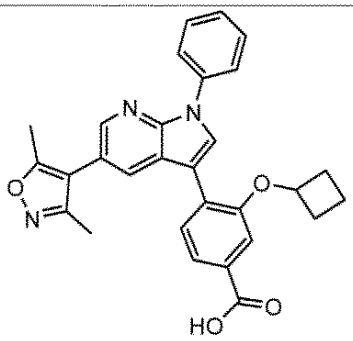
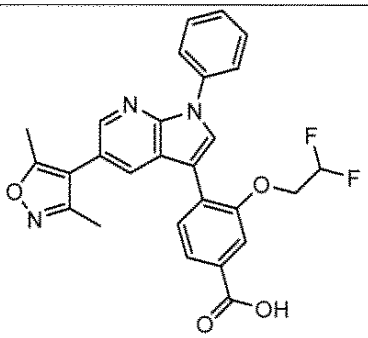
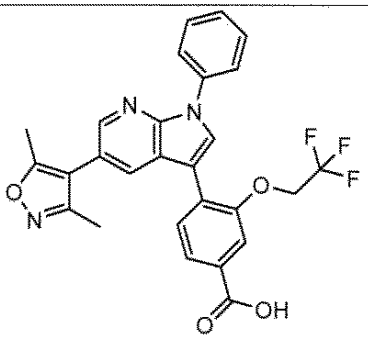
P-0223	
P-0226	
P-0229	

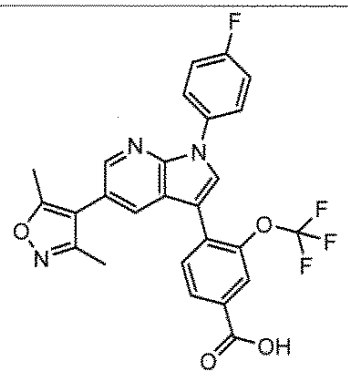
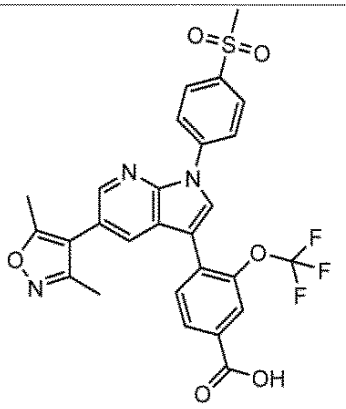
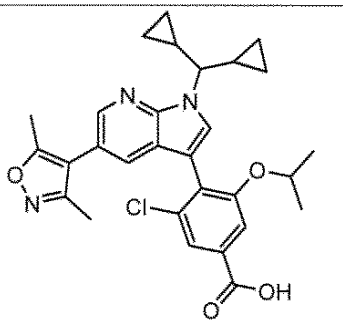
P-0230	
P-0231	
P-0232	

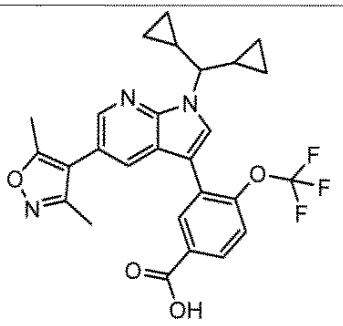
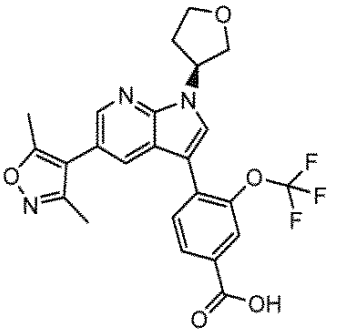
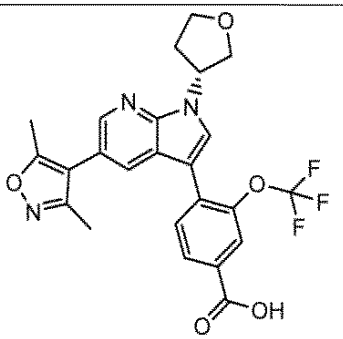
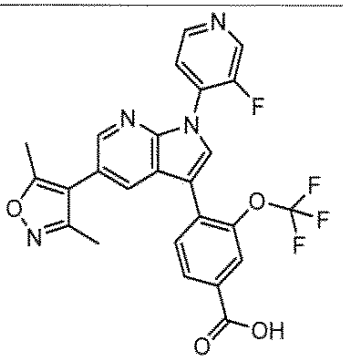
P-0233	
P-0251	
P-0252	

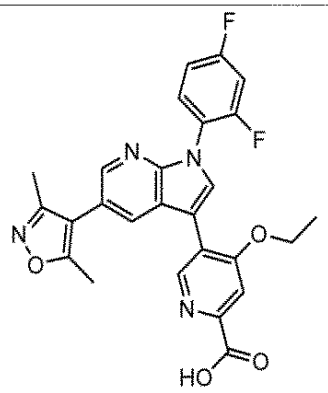
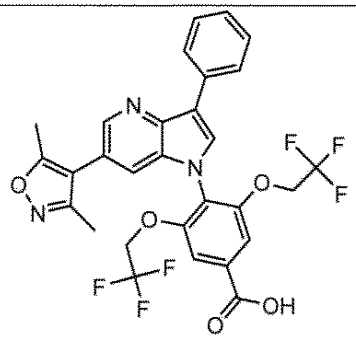
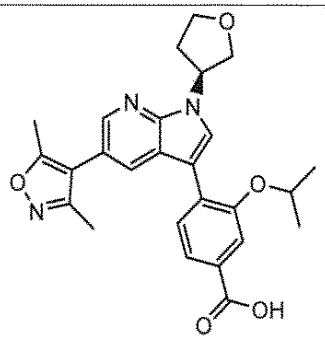
P-0253	
P-0254	
P-0255	

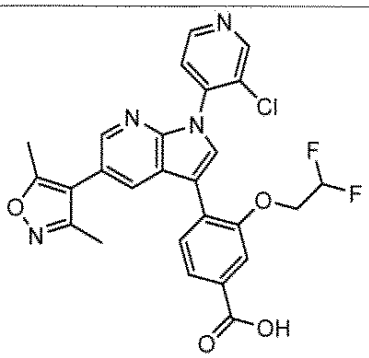
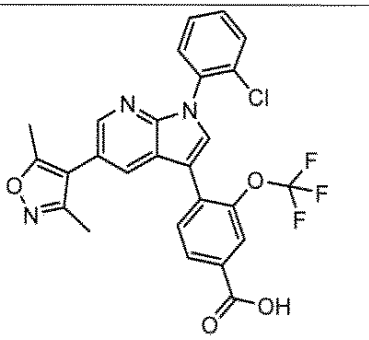
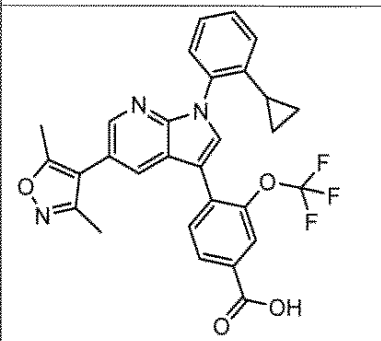
P-0269	
P-0273	
P-0275	

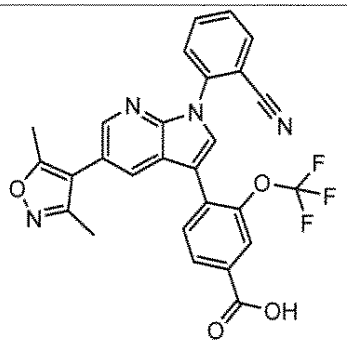
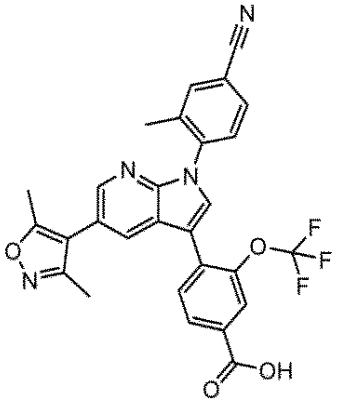
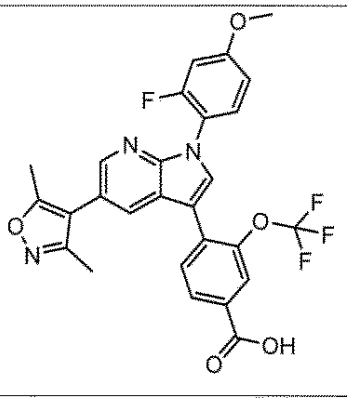
P-0276	
P-0277	
P-0278	

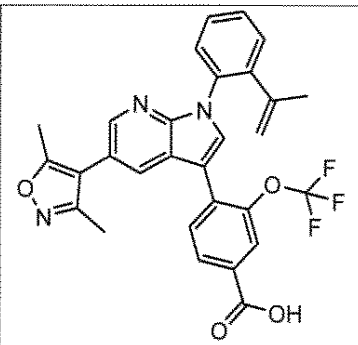
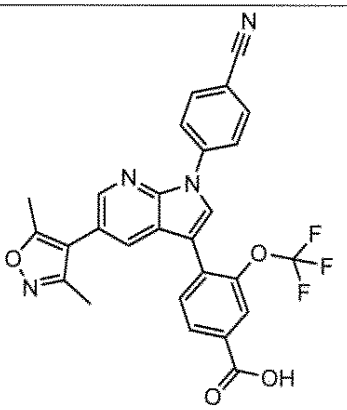
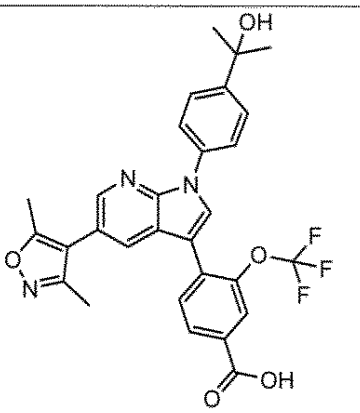
P-0279	
P-0282	
P-0283	

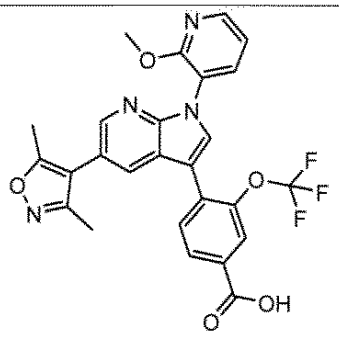
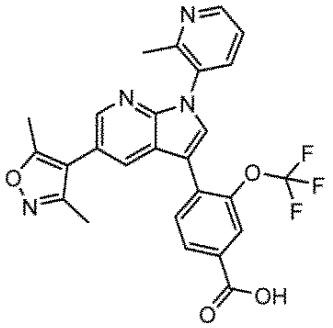
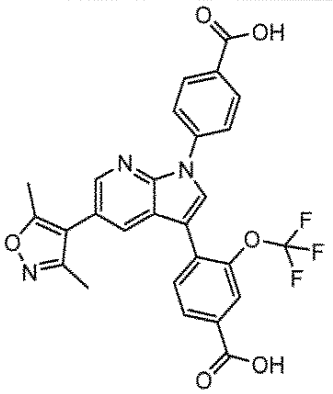
P-0284	
P-0285	
P-0286	
P-0293	

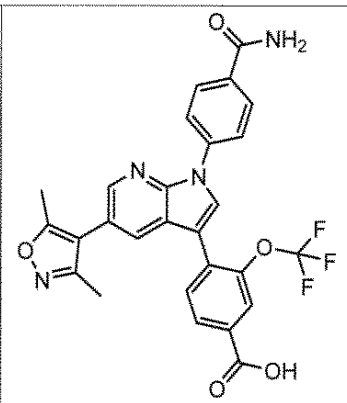
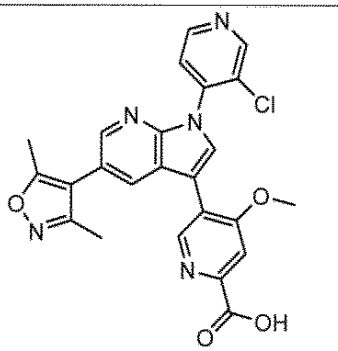
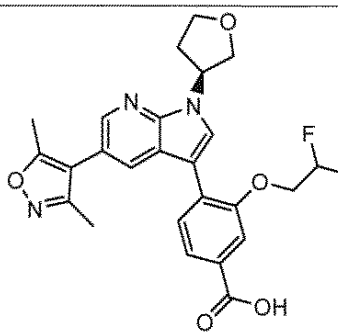
P-0295	
P-0298	
P-0301	

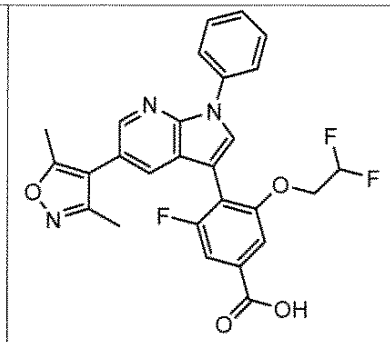
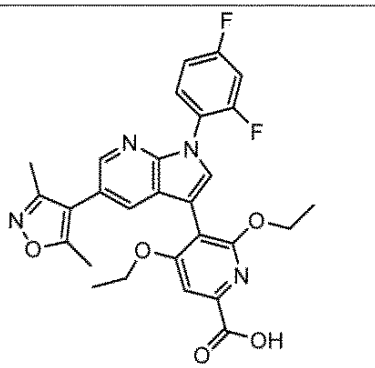
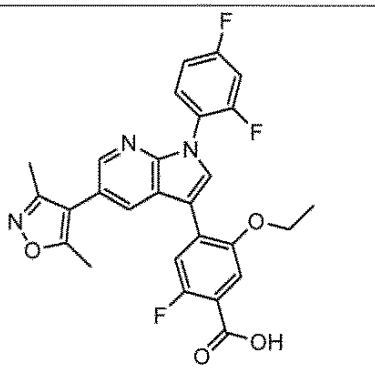
P-0306	
P-0307	
P-0308	

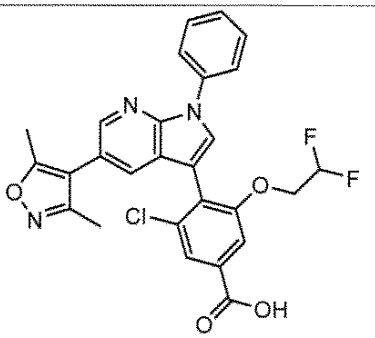
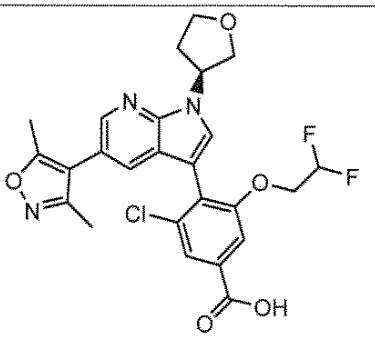
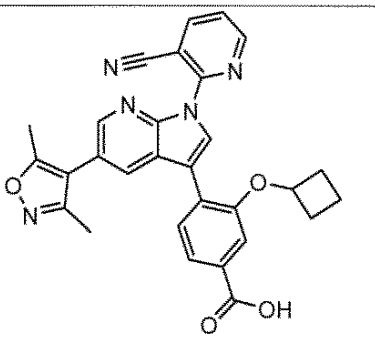
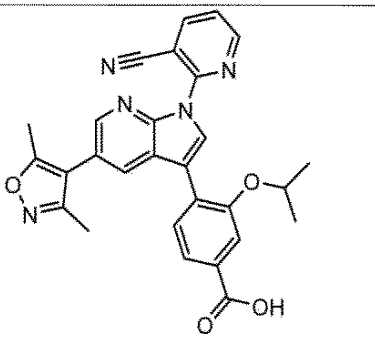
P-0309	
P-0310	
P-0311	

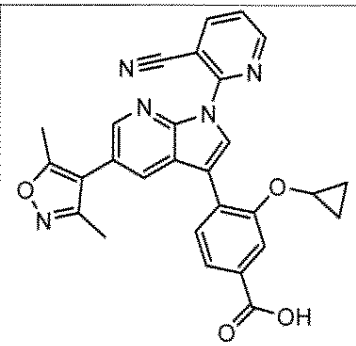
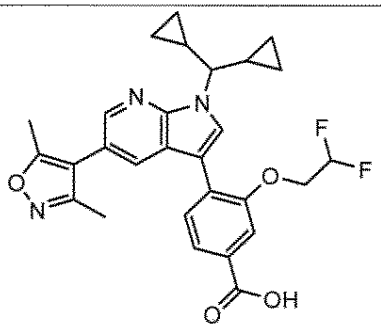
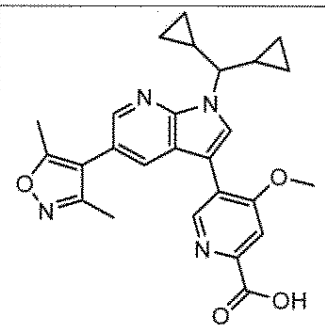
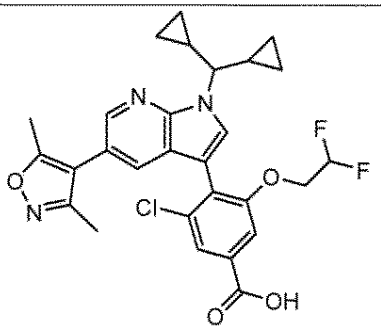
P-0312	
P-0313	
P-0314	

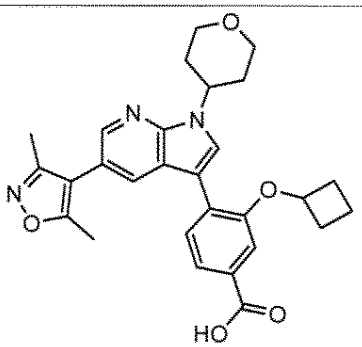
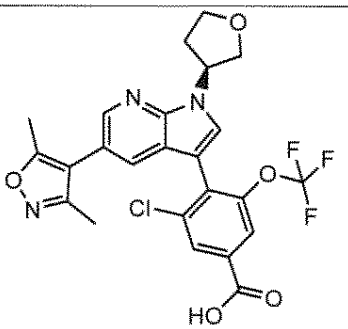
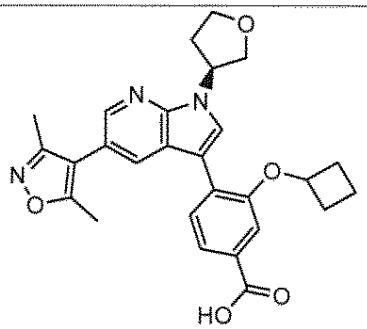
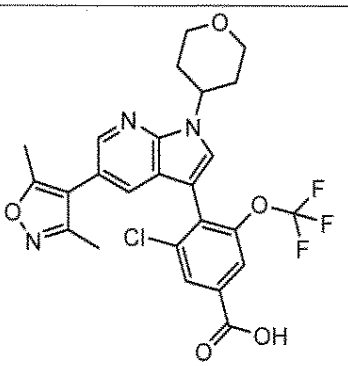
P-0316	
P-0317	
P-0322	

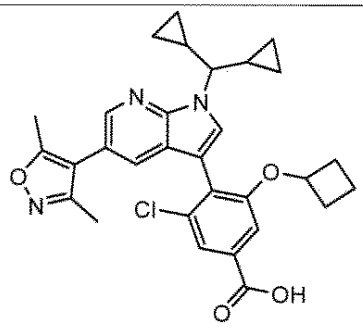
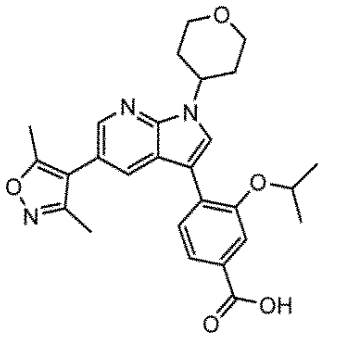
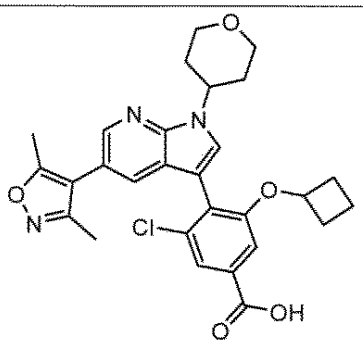
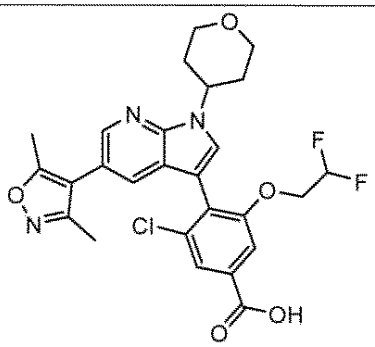
P-0323	
P-0324	
P-0325	

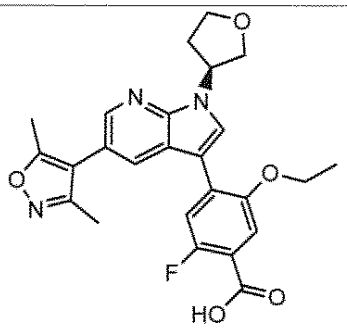
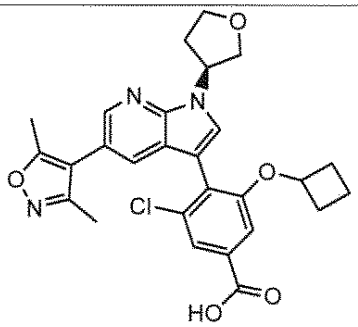
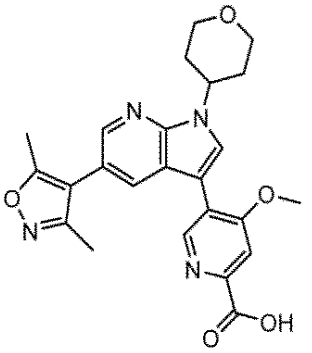
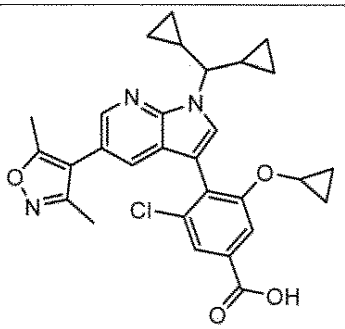
P-0327	
P-0329	
P-0330	

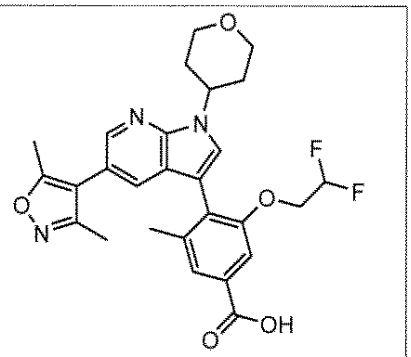
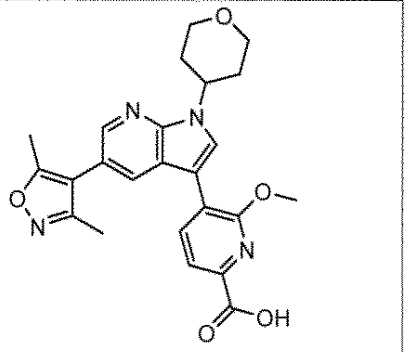
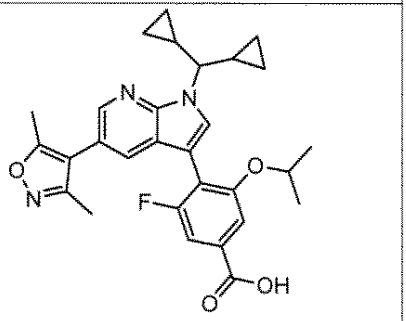
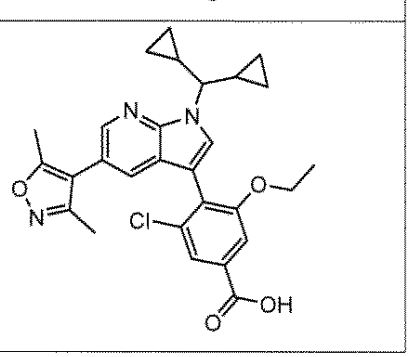
P-0332	
P-0333	
P-0334	
P-0336	

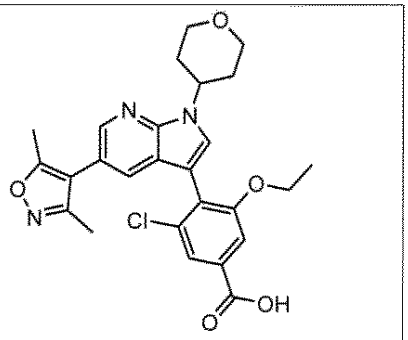
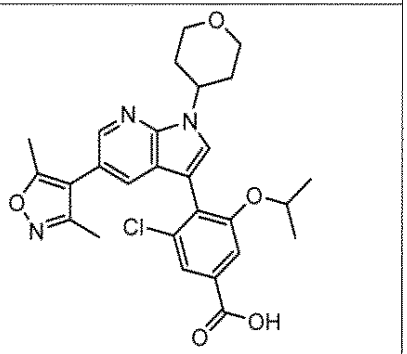
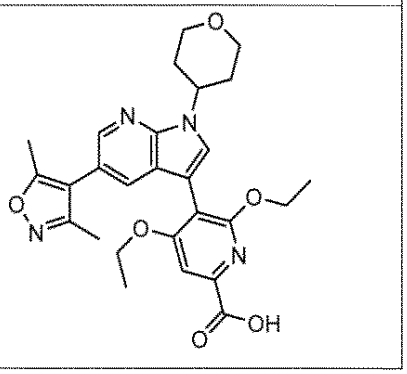
P-0337	
P-0338	
P-0339	
P-0340	

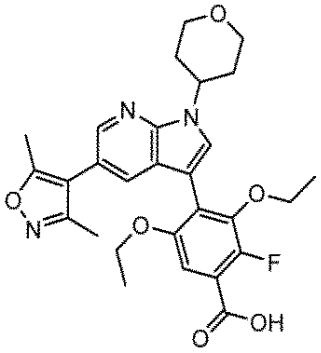
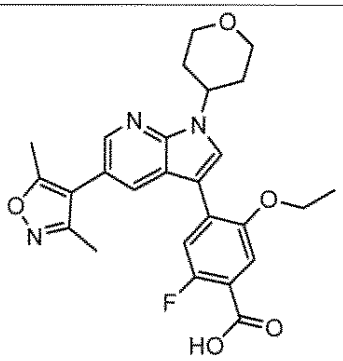
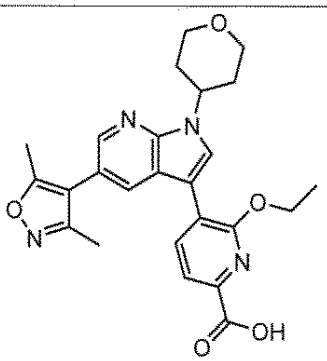
P-0341	
P-0346	
P-0350	
P-0355	

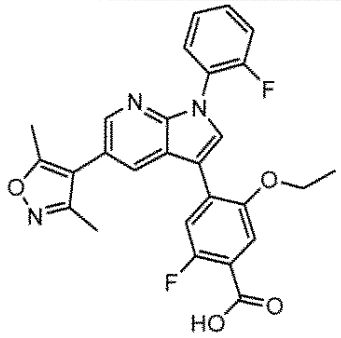
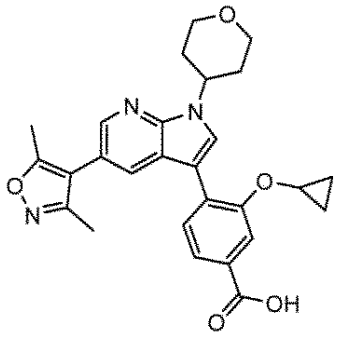
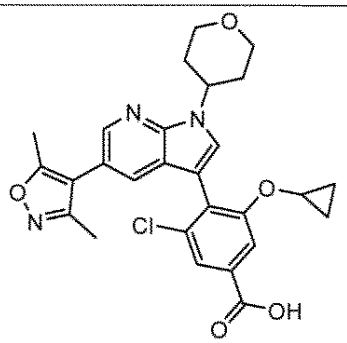
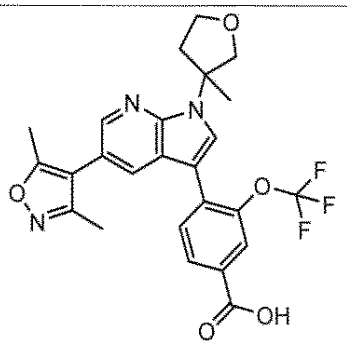
P-0356	
P-0357	
P-0358	
P-0359	

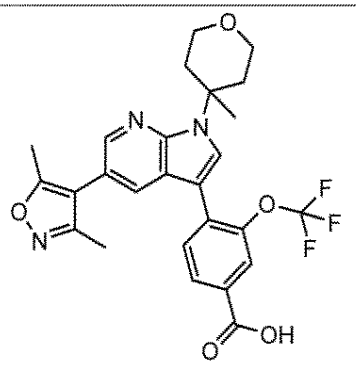
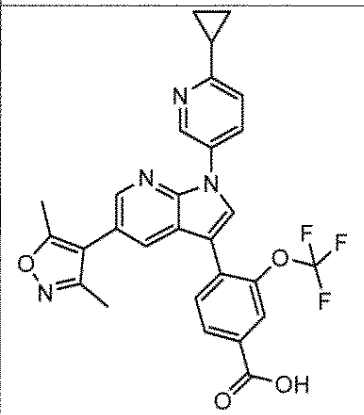
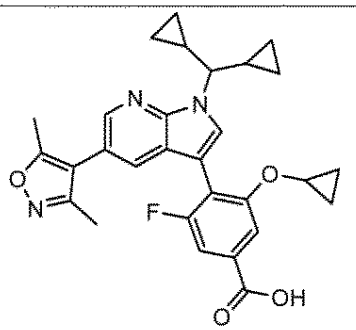
P-0360	
P-0361	
P-0362	
P-0363	

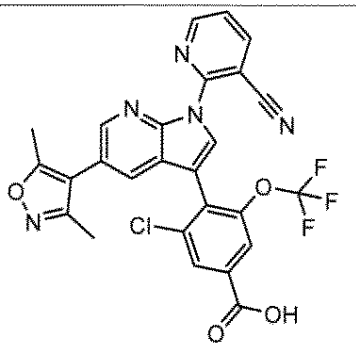
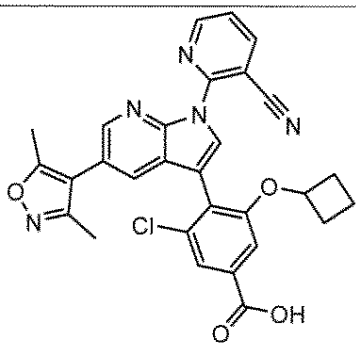
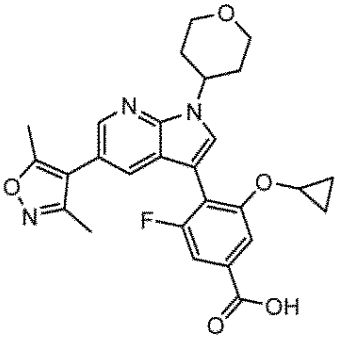
P-0367	
P-0368	
P-0369	
P-0370	

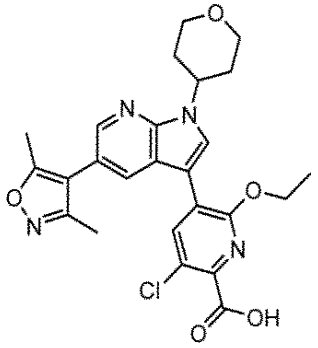
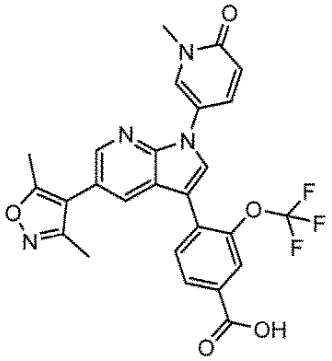
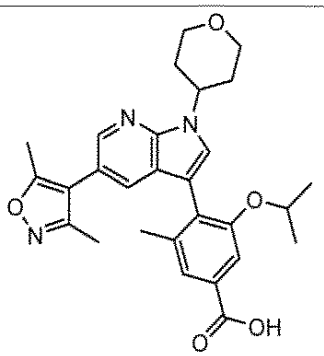
P-0371	
P-0372	
P-0373	

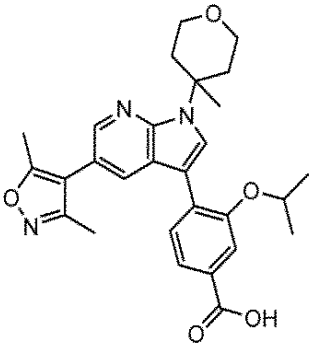
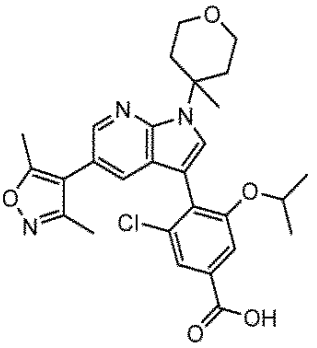
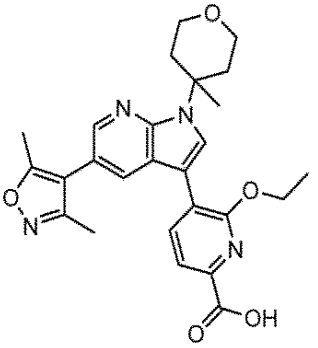
P-0374	
P-0375	
P-0376	

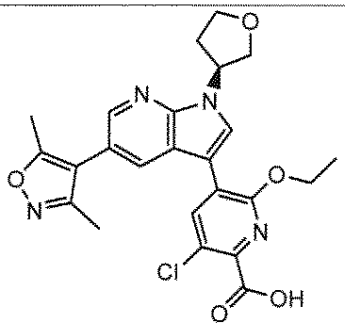
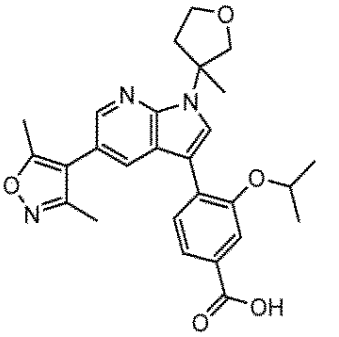
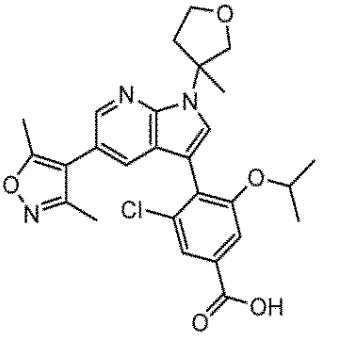
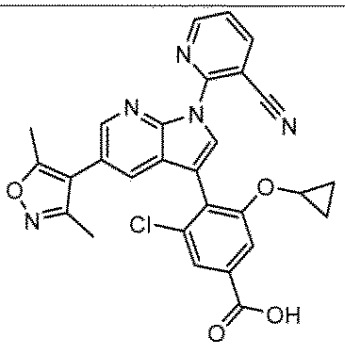
P-0377	
P-0379	
P-0381	
P-0383	

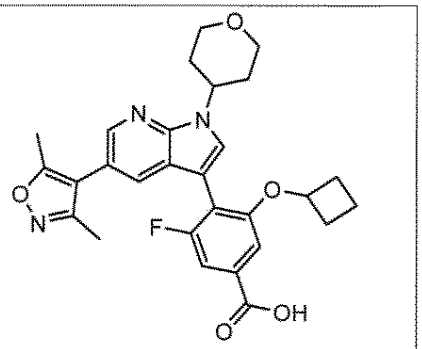
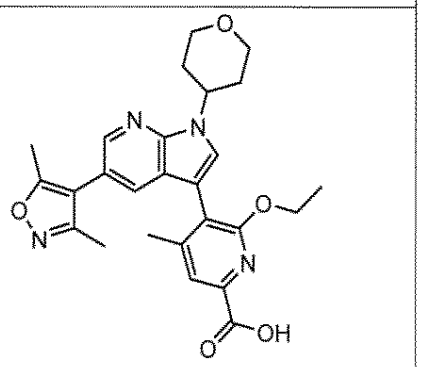
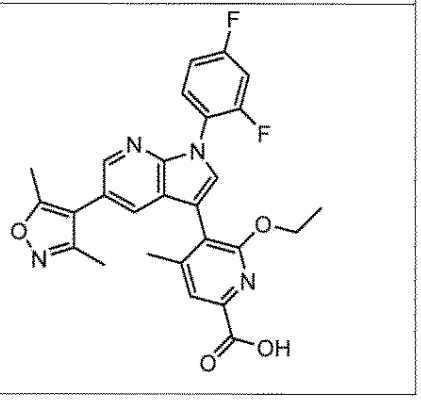
P-0385	
P-0388	
P-0394	

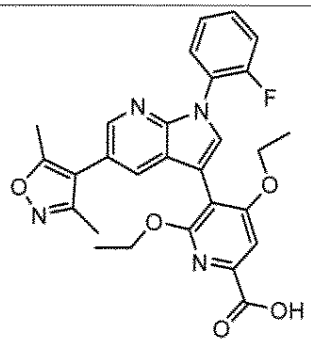
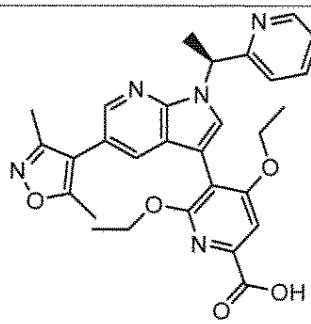
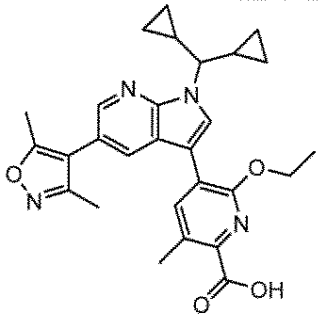
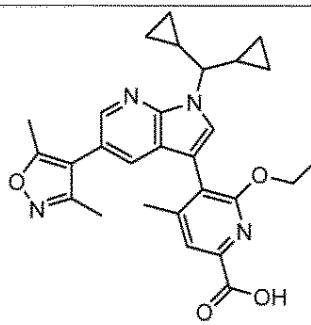
P-0395	
P-0396	
P-0397	

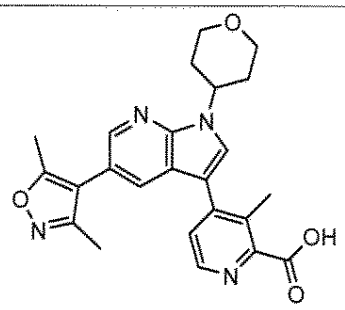
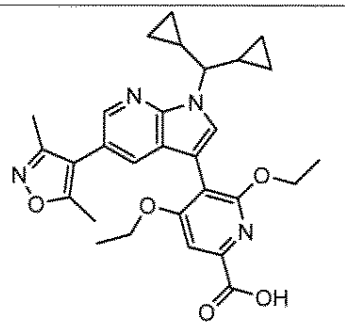
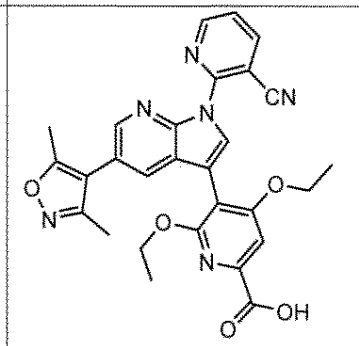
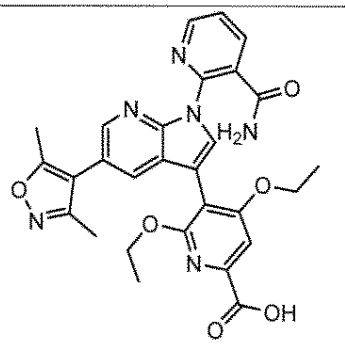
P-0398	
P-0399	
P-0402	

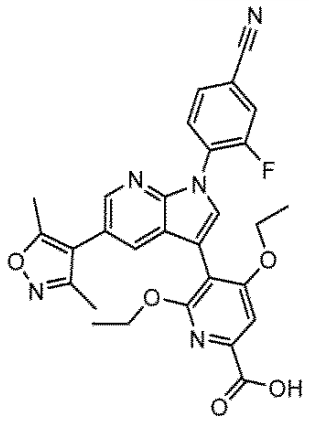
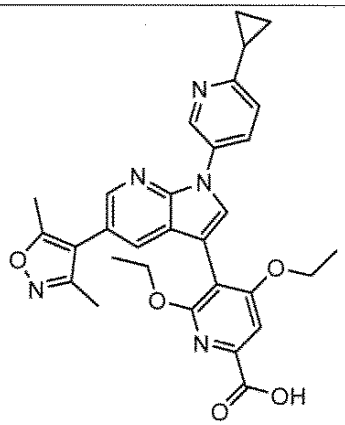
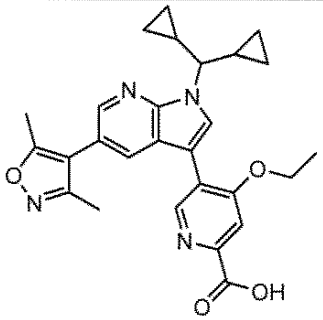
P-0403	
P-0404	
P-0405	

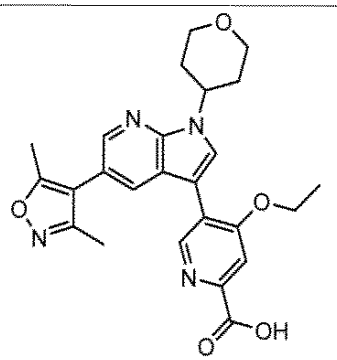
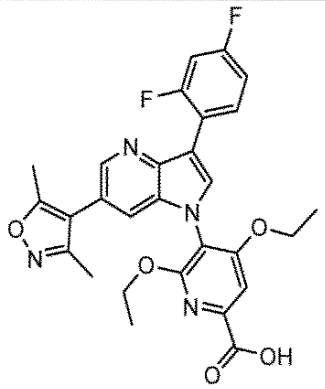
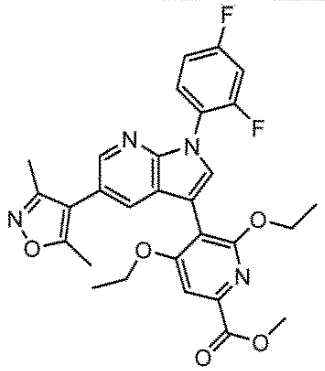
P-0406	
P-0407	
P-0408	
P-0409	

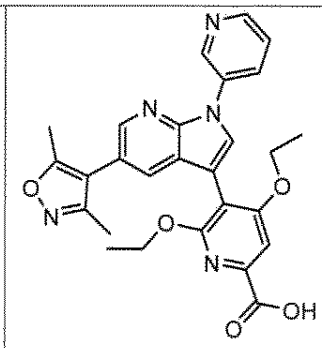
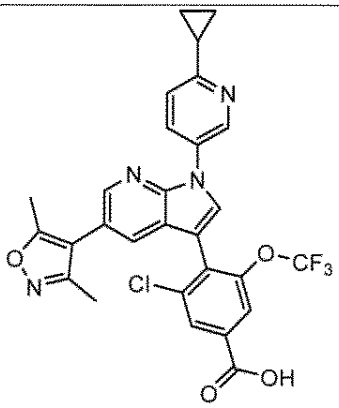
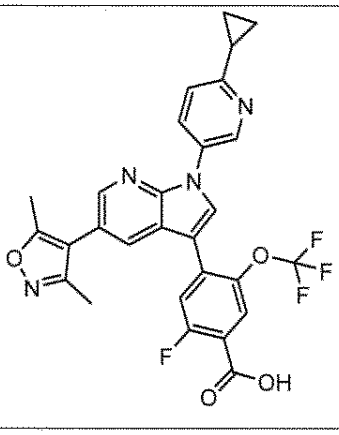
P-0410	
P-0411	
P-0412	

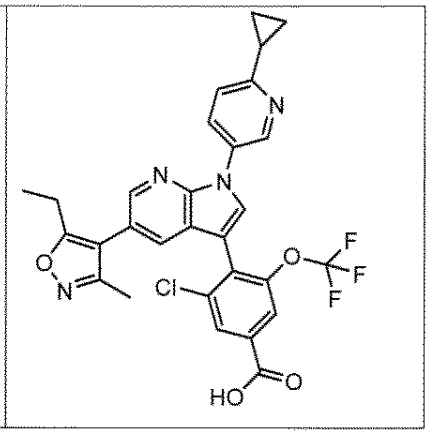
P-0414	
P-0415	
P-0416	
P-0417	

P-0419	
P-0420	
P-0421	
P-0422	

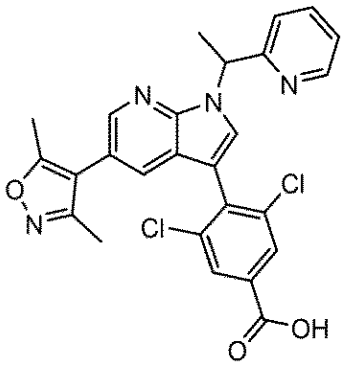
P-0423	
P-0426	
P-0427	

P-0428	
P-0431	
P-0432	

P-0436	
P-0441	
P-0444	

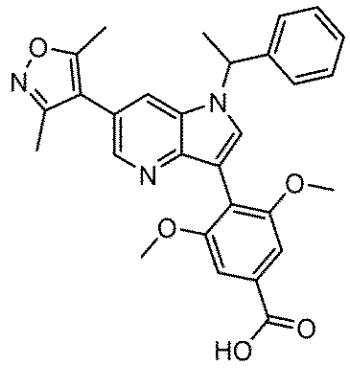
P-0448	

【請求項４】
下式：



で表される、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】

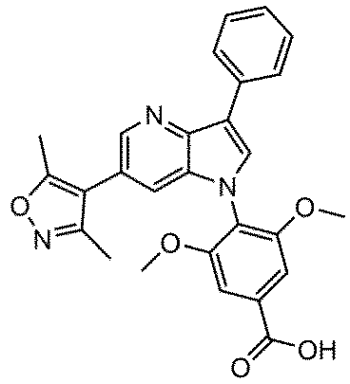
下式：



で表される、請求項３に記載の化合物。

【請求項６】

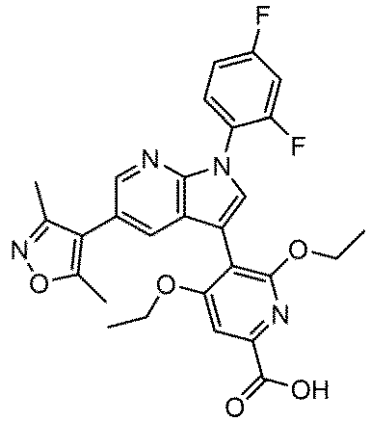
下式：



で表される、請求項３に記載の化合物。

【請求項７】

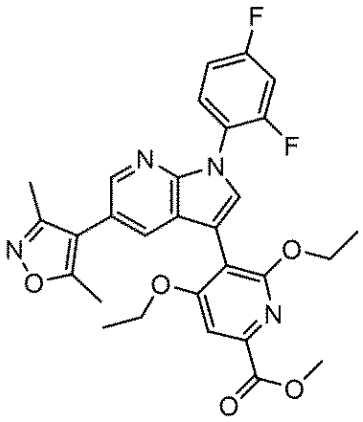
下式：



で表される、請求項３に記載の化合物。

【請求項８】

下式：



で表される、請求項３に記載の化合物。

【請求項９】

請求項１～８のうちのいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項１０】

１または複数の追加の治療薬をさらに含む、請求項９に記載の薬学的組成物。

【請求項１１】

ＥＰ３００またはＣＢＰによって媒介される疾患または状態を治療するための、請求項９または１０に記載の薬学的組成物。

【請求項１２】

前記疾患または状態が、ＣＢＰもしくはＥＰ３００に不活性化変異を有するがん、またはＥＰ３００もしくはＣＢＰの活性化があるがんである、請求項１１に記載の薬学的組成物。

【請求項１３】

前記疾患または状態が、アンドロゲン受容体を発現するがんである、請求項１１に記載の薬学的組成物。

【請求項１４】

前記疾患または状態が、腫瘍性障害、がん、加齢性疾患、炎症性障害、認知障害、および/または神経変性疾患である、請求項１１に記載の薬学的組成物。

【請求項１５】

前記疾患または状態が、末端黒子型黒色腫、急性好酸球性白血病、急性赤芽球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、膀胱がん、腺がん、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、進行性ＮＫ細胞白血病、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、Ｂ細胞リンパ腫、骨がん、バーキットリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、結腸直腸がん、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、腸症関連Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、胃がん、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、白血病、リンパ腫、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、ＭＡＬＴリンパ腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、乳がん、髄芽細胞腫、黒色腫、メルケル細胞がん、中皮腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、結節性黒色腫、骨肉腫、卵巣がん、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、前立腺がん、膵臓がん、皮膚がん、Ｔ細胞リンパ腫、ブドウ膜黒色腫、アルツハイマー病、パーキンソン病、または結腸直腸がんである、請求項１１に記載の薬学的組成物。

【請求項１６】

前記疾患または状態が、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、膀胱がん、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、乳がん、また

は前立腺がんである、請求項１１に記載の薬学的組成物。
【請求項１７】
前記疾患または状態が、アルツハイマー病またはパーキンソン病である、請求項１５に記載の薬学的組成物。
【請求項１８】
１つ以上の追加的治療剤がさらに投与される、請求項１１から１７のいずれかに記載の薬学的組成物。
【請求項１９】
前記１つ以上の追加の治療薬が、ｉ）アルキル化剤、ｉｉ）抗生物質、ｉｉｉ）代謝拮抗剤、ｉｖ）免疫療法剤、ｖ）ホルモンまたはホルモンアンタゴニスト、ｖｉ）タキサン、ｖｉｉ）レチノイド、ｖｉｉｉ）アルカロイド、ｉｘ）抗血管新生剤、ｘ）トポイソメラーゼ阻害剤、ｘｉ）キナーゼ阻害剤、ｘｉｉ）標的シグナル伝達阻害剤、ｘｉｉｉ）生物学的応答調節剤、ｘｉｖ）ＩＤＯ阻害剤、ならびにｘｖ）化学療法剤、ｘｖｉ）Ｍｅｋ阻害剤、ｘｖｉｉ）チロシンキナーゼ阻害剤、ｘｖｉｉｉ）ｃ－Ｋｉｔ変異体阻害剤、ｘｉｘ）ＥＧＦＲ阻害剤、ＸＸ）ＰＤ－１阻害剤、またはｘｘｉ）エピジェネティックモジュレーターのうちの１つ以上である、請求項１８に記載の薬学的組成物。
【請求項２０】
追加の治療薬が、下記；
アドゼレシン、アルトレタミン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボクオン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、ヘプスルファム、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、オキサリプラチン、ピポスルファン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテパ、およびトレオサルファンから選択されるアルキル化剤、
ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネオカルジノスタチン、ペントスタチン、およびプリカマイシンから選択される抗生物質、
アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、５－フルオロウラシル、フトラフール、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニン、およびトリメトレキセトからなる群から選択される代謝拮抗剤、
ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤から選択される免疫療法剤、
エンザルタミド、アビラテロン、アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゼストロール、ラロキシフェン、タモキシフェン、およびトレミフェンからなる群から選択されるホルモンまたはホルモンアンタゴニスト、
ＤＪ－９２７、ドセタキセル、ＴＰＩ　２８７、パクリタキセル、およびＤＨＡ－パクリタキセルから選択されるタキサン
アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノイン、およびトレチノインから選択されるレチノイド、
エトポシド、ホモハリングトニン、テニポシド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、およびビノレルビンから選択されるアルカロイド、
ＡＥ－９４１（ＧＷ７８６０３４、Ｎｅｏｖａｓｔａｔ）、ＡＢＴ－５１０、２－メトキシエストラジオール、レナリドマイド、およびサリドマイドから選択される抗血管新生剤、
アムサクリン、エドテカリン、エキサテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８（７－エチル－１０－ヒドロキシ－カンプトテシン）、ルビテカン、トポテカン、および９－アミノカンプトテシンから選択されるトポイソメラーゼ阻害剤、
エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、メシル酸イマチニブ、ラパチニブ、ソ

ラフェニブ、リンゴ酸スニチニブ、ＡＥＥ－７８８、ＡＧ－０１３７３６、ＡＭＧ７０６、ＡＭＮ１０７、ＢＭＳ－３５４８２５、ＢＭＳ－５９９６２６、ＵＣＮ－０１（７－ヒドロキシステアロスポリン）、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、およびバタラニブから選択されるキナーゼ阻害剤、
ボルテゾミブ、ゲルダナマイシン、およびラパマイシンから選択される標的シグナル伝達阻害剤、
イミキモド、インターフェロン－αおよびインターロイキン－２から選択される生物学的応答調節剤、
３－ＡＰ（３－アミノ－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン）、アルトラセンタン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、ブリオスタチン－１、シレンギチド、エレスクロモル、メシル酸エリブリン（Ｅ７３８９）、イキサベピロン、ロニダミン、マソプロコール、ミトグアナゾン、オブリメルセン、スリンダク、テストラクトン、チアゾフリン、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ｃｄｋ４阻害剤、Ａｋｔ阻害剤、Ｈｓｐ９０阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、またはアロマターゼ阻害剤（アナストロゾールレトロゾールエキセメスタン）から選択される化学療法剤、
である、請求項１９に記載の薬学的組成物。
【請求項２１】
前記１つ以上の追加の治療薬が、
（ａ）ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ、
（ｂ）ヒストンまたはタンパク質メチルトランスフェラーゼ、
（ｃ）ヒストンデメチラーゼ、
（ｄ）ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、
（ｅ）ヒストンアセチルトランスフェラーゼ、
（ｆ）他のクロマチンリモデラー、および
（ｇ）ＢＥＴ阻害剤、からなる群から選択されるエピジェネティックモジュレーターである、請求項１８に記載の薬学的組成物。
【請求項２２】
前記エピジェネティックモジュレーターが、ボリノスタット、ロミデプシン、キダミド、パノビノスタット、ベリノスタット、バルプロン酸、モセチノスタット、アベキシノスタット、エンチノスタット、レスミノスタット、ギビノスタット、およびキシノスタットからなる群から選択されるヒストンデアセチラーゼ阻害剤である、請求項２１に記載の薬学的組成物。
【請求項２３】
前記エピジェネティックモジュレーターが、ＢＲＤ４阻害剤である、請求項２１に記載の薬学的組成物。
【請求項２４】
１つ以上の追加の治療薬が、ＰＤ－１阻害剤、キザルチニブ、エンザルタミド、アビラテロン、またはＢＲＤ４阻害剤である、請求項１８に記載の薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、米国特許法１１９（ｅ）条の下、２０１９年４月９日に出願された米国仮特許出願第６２／８３１，６２２号の利益を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、哺乳動物における療法、および特にＥＰ３００またはＣＢＰの過剰発現と関連付けられた様々な疾患についてのＥＰ３００またはＣＢＰの調節に有用な有機化合物に関する。
【背景技術】

【０００３】
アデノウイルスＥ１Ａ関連３００ｋＤａタンパク質（ＥＰ３００、Ｐ３００またはＫＡＴ３Ｂとも呼ばれる）およびＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＢＰ、ＣＲＥＢＢＰまたはＫＡＴ３Ａとも呼ばれる）は、相同性ブロモドメインを含有する転写共活性化因子を有し、他のタンパク質と集合して特定の遺伝子の発現を開始させる。より具体的には、ＥＰ３００およびＣＢＰは、遺伝子発現調節、転写、および細胞周期調節において役割を果たすヒストンおよび非ヒストンタンパク質の両方をアセチル化する、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）である。ヒストンテールのリジン残基のアセチル化状態は、転写などのＤＮＡテンプレートプロセスを変更して悪性形質転換を促進する、多くのエピジェネティックな翻訳後修飾のうちの１つである。タンパク質のアセチル化は、ポリユビキチン化をブロックするのにも役立ち、それによってプロテアソームの分解および細胞死を防ぐ。（Ｇｉｏｔｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ ＣＢＰ ａｎｄ ｐ３００ ｆａｃｉｌｉｔａｔｅ ｌｅｕｋｅｍｏｇｅｎｅｓｉｓ ａｎｄ ｒｅｐｒｅｓｅｎｔ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔｓ ｉｎ ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２０１６ Ｊａｎｕａｒｙ ２１；３５（３）：２７９－２８９）。ＢＤＲ４を含むブロモドメインは、ＥＰ３００／ＣＢＰによって書かれたヒストンテール内のアセチルマークのリーダーであり、したがって、ブロモドメイン、ＥＰ３００、およびＣＢＰはすべて、遺伝子転写の調節において同じ経路を共有する（Ｐｅｒｅｚ－Ｓａｌｖｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ ｔｈｅｒａｐｙ：Ｆｒｏｍ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｔｏ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃｓ&Ｃｈｒｏｍａｔｉｎ，２０１８，１１：３０）。これらのタンパク質は、転写および細胞周期の調節に関与する多くの他のタンパク質、ならびにがん遺伝子および融合遺伝子の生成物と相互作用する（Ｇｉｏｔｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ．，２０１６）。

【０００４】
ＣＢＰまたはＥＰ３００の阻害は、急性骨髄性白血病細胞の増殖を阻害する効果があることがわかっており、ＥＰ３００およびＣＰＢは、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の複数のサブタイプにわたる有望な治療標的である（Ｇｉｏｔｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ．，２０１６）。さらに、Ｂ細胞リンパ腫におけるアセチルトランスフェラーゼ遺伝子の不活性化変異が報告されている。（Ｍｕｌｌｉｇｈａｎ ｅｔ ａｌ．，ＣＲＥＢＢＰ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｒｅｌａｐｓｅｄ ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ，Ｎａｔｕｒｅ，２０１１；４７１（７３３７）：２３５－９）。

【０００５】
ＣＰＢまたはＥＰ３００阻害は、骨髄腫細胞の生存に必要なリンパ球特異的転写因子ＩＲＦ４の直接転写抑制の結果として、多発性骨髄腫細胞株の生存を無効にすること、およびＣＢＰ／ＥＰ３００阻害は、多発性骨髄腫およびＩＲＦ４ネットワークに依存する他のリンパ系悪性腫瘍を標的とするための実行可能な治療戦略であることも報告されている（Ｃｏｎｅｒｙ ｅｔ ａｌ，Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ ｃｏａｃｔｉｖａｔｏｒｓ ＣＢＰ／ＥＰ３００ ａｓ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｔｏ ｔａｒｇｅｔ ｔｈｅ ＩＲＦ４ ｎｅｔｗｏｒｋ ｉｎ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．７５５４／ｅＬｉｆｅ．１０４８３．００１）。

【０００６】
ＥＰ３００阻害はまた、オートファジーを刺激して抗老化効果をもたらすこともできる。例えば、スペルミジンは、オートファジーを刺激して抗老化効果をもたらすＥＰ３００阻害剤として作用することにより、加齢性疾患および死亡を遅らせるポリアミン剤である（Ｍａｄｅｏ ｅｔ ａｌ．，Ｓｐｅｒｍｉｄｉｎｅ ｄｅｌａｙｓ ａｇｅｉｎｇ ｉｎ ｈｕｍａｎｓ，Ａｇｉｎｇ，２０１８，Ｖｏｌ．１０，Ｎｏ．８）。

【０００７】
ＣＢＰまたはＥＰ３００の阻害は、ＡＲ（アンドロゲン受容体）依存性がん細胞の発現

を下方調節できることも示されており、これは、ＡＲ依存性前立腺がん細胞株およびＡＲ依存性乳がん腫瘍で実証されている（Ｇａｒｃｉａ－Ｃａｒｐｉｚｏ ｅｔ ａｌ．，ＣＲＥＢＢＰ／ＥＰ３００ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｉｎ ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ，Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，１７（３）Ｍａｒｃｈ ２０１９）。

【０００８】

したがって、ＥＰ３００またはＣＢＰを阻害することができる化合物は、ヒストンおよび非ヒストンタンパク質をアセチル化するヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）を調節できる新しいクラスの潜在的な治療法を表す。ヒトにおける疾患の治療または予防のために現在承認されているＥＰ３００またはＣＢＢＰ阻害剤がないため、ＥＰ３００またはＣＢＰを調節できる新しい化合物に対する満たされていないニーズがある。

【発明の概要】

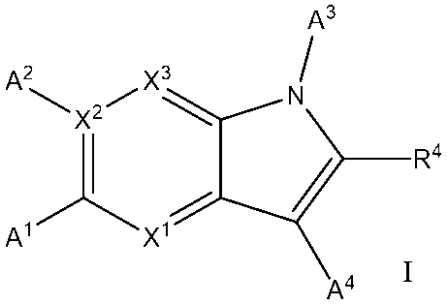
【０００９】

本開示の一実施形態は、本明細書の実施形態のうちのいずれかに記載される新規化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは重水素化類似体に関し、これらの新規化合物は、ＥＰ３００またはＣＢＰを調節することができる。

【００１０】

本開示の別の実施形態は、式Ｉの化合物に関し、

【化１】



Ｉ

式中、A^1、A^2、A^3、A^4、R^4、X^1、X^2、またはX^3は、本開示において記載される実施形態のうちのいずれかに記載の通りである。

【００１１】

式Ｉの他の実施形態および下位実施形態は、本開示において本明細書中にさらに記載される。

【００１２】

本開示の別の実施形態は、本開示の本明細書に記載される式Ｉ、もしくは式Ｉの任意の実施形態および下位実施形態による化合物、またはこれらの化合物のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは重水素化類似体、ならびに薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、薬学的組成物に関する。

【００１３】

本開示の別の実施形態は、本開示で本明細書に記載される式（Ｉ）、もしくは式（Ｉ）の任意の実施形態による化合物、またはこれらの化合物のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは重水素化類似体、ならびに別の治療薬を含む、薬学的組成物に関する。

【００１４】

本開示の別の実施形態は、ＥＰ３００またはＣＢＰによって媒介される疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、当該方法は、本開示で記載される式Ｉ、もしくは式Ｉの任意の実施形態による化合物、またはこれらの化合物のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは重水素化類似体、または本開示に記載される化合物のうちのいずれかの薬学的組成物の有効量を対象に投与する

ことを含み、疾患または状態は、異常にまたは他の方法でＥＰ３００もしくはＣＢＰを発現する、または前述のうちのいずれかの変異もしくは転座を活性化する。

【００１５】

追加の実施形態は、本開示の詳細な説明にさらに記載されている。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

Ｉ．定義

本明細書で使用される場合、別段に明確に示されない限り、以下の定義が適用される。

【００１７】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されているように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、別段に文脈が明らかに示さない限り、複数の言及を含むことに留意されたい。

【００１８】

付着点が別段に示さない限り、本開示の式（Ｉ）の可変基の定義およびそのすべての実施形態に列挙される化学部分は、左から右へ読まれるべきであり、右側は、定義される通り親構造に直接付着される。しかしながら、付着点（例えば、ダッシュ「－」）が化学部分の左側に示される場合（例えば、－アルキルオキシ－（C_{1}～C_{25}）アルキル）、次いでこの化学部分構造の左側は、定義される通り親部分構造に直接付着される。

【００１９】

化合物を構築する目的で、本明細書に記載の化合物の一般的な説明を考慮する場合、そのような構築は、安定な構造の生成をもたらすと想定される。すなわち、当業者は、通常は安定な化合物とは見なされないいくつかの構築物（すなわち、立体的に実用的および／または合成的に実現可能）を理論的に認識するであろう。

【００２０】

特に明記しない限り、単独で、または別の置換基の一部としての「アルキル」は、指定された炭素原子の数を有する、直鎖または分岐鎖炭化水素を意味する（すなわち、$C_{1～6}$は、１～６個の炭素を意味する）。代表的なアルキル基としては、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基が挙げられる。さらなる代表的なアルキル基としては、１、２、３、４、５、６、７、または８個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基が挙げられる。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチルなどが挙げられる。本明細書中の各定義（例えば、アルキル、アルコキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルなど）について、アルキル部分の炭素原子数を示すために接頭辞を含まない場合、アルキル部分構造もしくはその部分は、１２個以下の主鎖炭素原子、または８個以下の主鎖炭素原子、または６個以下の主鎖炭素原子を有する。例えば、$C_{1～6}$アルキルは、１、２、３、４、５、または６個の炭素原子を有する直鎖または分岐炭化水素を指し、－CH_{3}、C_{2}アルキル、C_{3}アルキル、C_{4}アルキル、C_{5}アルキル、C_{6}アルキル、$C_{1～2}$アルキル、C_{2}アルキル、C_{3}アルキル、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～5}$アルキル、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～3}$アルキル、$C_{2～4}$アルキル、$C_{2～5}$アルキル、$C_{2～6}$アルキル、$C_{3～4}$アルキル、$C_{3～5}$アルキル、$C_{3～6}$アルキル、$C_{4～5}$アルキル、$C_{4～6}$アルキル、$C_{5～6}$アルキル、およびC_{6}アルキルを含むが、これらに限定されない。置換基は任意の利用可能な原子に付着し、安定な化合物を生成するが、任意に置換されたアルキルが、－ＯＲ（例えば、アルコキシ）、－ＳＲ（例えば、チオアルキル）、－ＮＨＲ（例えば、アルキルアミノ）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲなどの部分構造のＲ基である場合、アルキルＲ基の置換基は、部分構造の任意のＯ、Ｓ、またはＮに結合したアルキル炭素の置換基（Ｎがヘテロアリール環原子である場合を除く）が、部分構造の任意のＯ、Ｓ、またはＮに結合したアルキル炭素に結合している置換基の任意のＯ、Ｓ、またはＮをもたらすであろう置換基（Ｎがヘテロアリール環原子である場合を除く）を排除するような

ものである。

【００２１】

単独で、または別の置換基の一部としての「アルキレン」は、接頭辞に示される炭素原子の数を有するアルカンから誘導される直鎖または分岐の飽和二価炭化水素部分構造を意味する。例えば（すなわち、$C_{1～6}$は、１～６個の炭素を意味し、$C_{1～6}$アルキレンは、メチレン、エチレン、プロピレン、２－メチルプロピレン、ペンチレン、ヘキシレンなどを含むことを意味する）。$C_{1～4}$アルキレンは、メチレン－CH_2－、エチレン－CH_2CH_2－、プロピレン－$CH_2CH_2CH_2$－、およびイソプロピレン－CH（CH_3）CH_2－、－CH_2CH（CH_3）－、－CH_2－（CH_2）$_2CH_2$－、－CH_2－CH（CH_3）CH_2－、－CH_2－C（CH_3）$_2$－CH_2－CH_2CH（CH_3）－を含む。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は、１～２４個の炭素原子を有し、それらの基は１０個以下、８個以下、または６個以下の炭素原子を有する。アルキレン部分構造中の炭素原子の数を示すために接頭辞が含まれない場合、アルキレン部分構造またはその部分は、１２個以下の主鎖炭素原子または８個以下の主鎖炭素原子、６個以下の主鎖炭素原子、または４個以下の主鎖炭素原子、または３個以下の主鎖炭素原子、または２個以下の主鎖炭素原子、または１個の炭素原子を有するであろう。

【００２２】

「アルケニル」とは、接頭辞に示された数の炭素原子を有し、少なくとも１つの二重結合を含有する直鎖一価炭化水素ラジカルまたは分岐鎖一価炭化水素ラジカルを指す。例えば、$C_{2～6}$アルケニルは、エテニル、プロペニルなどを含むことを意味する。「$C_{2～6}$アルケニル$C_{1～6}$アルキレン」は、基－$C_{1～6}$アルキレン－$C_{2～6}$アルケニルであり、アルケニルおよびアルキレンは、本明細書で定義される通りである。

【００２３】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも１つの二重結合を含有し、接頭辞に示される数の炭素原子を有する直鎖二価炭化水素ラジカルまたは分岐鎖二価炭化水素ラジカルを指す。

【００２４】

「アルキニル」という用語は、いくつかの実施形態では、２～２０個の炭素原子（いくつかの実施形態では、２～１０個の炭素原子、例えば、２～６個の炭素原子）を有し、１～６個の炭素－炭素三重結合、例えば１、２、または３個の炭素－炭素三重結合を有する、不飽和炭化水素のモノラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、エチニル（－C≡CH）、プロパルギル（またはプロピニル、すなわち－C≡CCH_3）などを含む。アルケニルまたはアルキニル部分中の炭素原子の数を示すために接頭辞が含まれない場合、アルケニルまたはアルキニル部分構造またはそれらの部分は、１２個以下の主鎖炭素原子、または８個以下の主鎖炭素原子、６個以下の主鎖炭素原子、４個以下の主鎖炭素原子を有するであろう。

【００２５】

「アルキニレン」という用語は、少なくとも１つの三重結合を含有し、接頭辞に示される数の炭素原子を有する、直鎖二価炭化水素ラジカルまたは分岐鎖二価炭化水素ラジカルを指す。このような不飽和アルキル基の例としては、ビニル、２－プロペニル、クロチル、２－イソペンテニル、２－（ブタジエニル）、２，４－ペンタジエニル、３－（１，４－ペンタジエニル）、エチニル、１－および３－プロピニル、３－ブチニル、ならびに高級同族体および異性体が挙げられる。

【００２６】

「アルコキシ」または「アルコキシル」は、－O－アルキル基を指し、アルキルは本明細書で定義されている通りである。例として、「$C_{1～6}$アルコキシ」は、－O－$C_{1～6}$アルキル基を指し、アルキルは、本明細書で定義されている通りである。アルコキシの置換基は、任意の利用可能な原子に結合し、安定な化合物を生成するが、アルコキシの置換基は、O、S、またはN（Nがヘテロアリール環原子である場合を除く）が、アルコキシOに結合したアルキル炭素に結合しないようなものである。さらには、アルコキシが

他の部分構造の置換基として記載される場合、アルコキシ酸素は他の部分構造のＯ、Ｓ、もしくはＮ（Ｎがヘテロアリール環原子である場合）、または他の部分構造のアルケンもしくはアルキン炭素に結合している炭素原子には結合していない。

【００２７】

「アルコキシアルキル」および「アルコキシアルキレン」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指す。一例として、「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、アルキルおよびアルコキシは、本明細書で定義される通りであるが、「Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン」は、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルを指し、アルキレンおよびアルコキシは、本明細書で定義される通りである。

【００２８】

「アルキルスルホニル」は、基－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキルを指し、例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニルは、基－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。「アルキルスルホニルアルキレン」は、基アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキルを指し、例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレンは、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。

【００２９】

「アミノ」または「アミン」は、基－ＮＨ$_2$を表す。

【００３０】

「アルキルアミノ」は、－ＮＨ－アルキル基を指し、アルキルは本明細書で定義されている通りである。例示的なアルキルアミノ基としては、ＣＨ$_3$ＮＨ－、エチルアミノなどが挙げられる。一例として、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノは、－Ｎ（Ｈ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルを指す。

【００３１】

「アミノアルキル」および「アミノアルキレン」という用語は、－アルキレン－ＮＨ$_2$を指す。一例として、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキルは、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－ＮＨ$_2$を指す。「アルキルアミノアルキレン」は、－アルキレン－ＮＨ－アルキル基を指し、例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレンは、基－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－ＮＨ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。

【００３２】

「ジアルキルアミノ」は、各アルキルが独立して本明細書に定義されている通りである、－Ｎ（アルキル）（アルキル）基を指す。例示的なジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノなどが挙げられる。ジ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノは、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）$_2$を指す。

【００３３】

単独で、または別の置換基の一部としての「シクロアルキル」または「炭素環」または「炭素環式」は、別段に明記しない限り、接頭辞に示される数の炭素原子を有する、または特定されていない場合は環当たり３～６個、また４～６個、また５～６個の環員を有する（シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、飽和もしくは部分的に不飽和の、非芳香族単環式環または縮合環（二環式もしくは三環式炭素環系など）、あるいはキュバンを指し、１個または２個の環炭素原子は、任意にカルボニルで置き換えられ得る。さらに、シクロアルキルという用語は、分子の残りの部分への付着点に関係なく、芳香族環（例えば、アリールまたはヘテロアリール）に縮合された環系を包含することを意図している。シクロアルキルは、示された数の環原子を有する炭化水素環を指す（例えば、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルおよび３～６員のシクロアルキルは、両方とも３～６個の環炭素原子を意味する）。「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも１つの不飽和単位を有するシクロアルキルを指す。シクロアルキルまたはシクロアルケニルの置換基は、シクロアルキルまたはシクロアルケニル基の付着点にあり得、四級中心を形成する。

【００３４】

「シクロアルキルアルキル」および「シクロアルキルアルキレン」は、－（アルキレン

）－シクロアルキル基を指し、本明細書で定義されているアルキレンは、示される数の炭素原子を有するか、または特定されていない場合は、６個以下の炭素原子を有し、本明細書で定義されているシクロアルキルは、示される数の炭素原子を有するか、または特定されていない場合は、環当たり３～１０個、また３～８個、また３～６個の環員を有する。一例として、４～６員のシクロアルキル－C_1～C_6アルキルは、１～６個の炭素原子を有するアルキレン鎖に付着した４～６個の炭素原子を有するシクロアルキルを指し、アルキレン鎖は、親部分構造に付着している。他の例示的なシクロアルキルアルキルとしては、例えば、シクロプロピルメチレン、シクロブチルエチレン、シクロブチルメチレンなどが挙げられる。「シクロアルキルアルキニレン」は、－（アルキニレン）－シクロアルキル基を指し、例えば、C_3～C_6シクロアルキルC_2～C_6アルキニレンは、基－（C_2～C_6アルキニレン）－C_3－C_6シクロアルキルである。「C_3～C_6シクロアルキルエチニレン」は、基－C≡C－C_3～C_6シクロアルキルである。

【００３５】

「シクロアルキルアルコキシ」は、－（アルコキシ）－シクロアルキル基を指し、本明細書で定義されているアルコキシは、示される数の炭素原子を有するか、または特定されていない場合は、６個以下の炭素原子を有し、本明細書で定義されているシクロアルキルは、示される数の炭素原子を有するか、または特定されていない場合は、環当たり３～１０個、また３～８個、または３～６個の環員を有する。一例として、C_3～C_6シクロアルキルアルコキシは、１～６個の炭素原子を有するアルコキシに付着された３～６個の環炭素原子を有するシクロアルキルを指し、アルコキシ鎖は、親部分構造に付着している。他の例示的なシクロアルキルアルコキシとしては、例えば、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルエトキシ、シクロブチルメトキシなどが挙げられる。

【００３６】

「シアノ」という用語は、基－CNを指す。「C_1～C_6シアノアルキル」という用語は、１、２、または３個のシアノ基で置換されている、本明細書で定義されているC_1～C_6アルキルを指す。「C_1～C_6シアノアルキルエチニレン」は、基－C≡C－C_1～C_6シアノアルキルである。

【００３７】

単独で、または別の置換基の一部としての「アリール」は、別段に明記しない限り、単一環または複数環（最大３環まで）であり得、一緒に縮合しているか、または共有結合している、６～１４個の環炭素原子を含有する単環式、二環式、または多環式多価不飽和芳香族炭化水素ラジカルを指す。しかしながら、アリールは、以下に定義するヘテロアリールを包含しないか、またはヘテロアリールと決して重複しない。１つ以上のアリール基が、ヘテロアリール環と縮合する場合、得られる環系は、ヘテロアリールである。非置換アリール基の非限定的な例としては、フェニル、１－ナフチル、および２－ナフチルが挙げられる。「アリーレン」という用語は、二価のアリールを指し、アリールは本明細書で定義されている通りである。

【００３８】

「アリールアルキル」または「アラルキル」は、－（アルキレン）－アリールを指し、アルキレン基は本明細書で定義されている通りであり、示される数の炭素原子を有するか、または６個以下の主鎖炭素原子、もしくは４個以下の主鎖炭素原子を有し、アリールは本明細書で定義されている通りである。アリールアルキルの例としては、ベンジル、フェネチル、１－メチルベンジルなどが挙げられる。別の例では、フェニル－C_1～C_6アルコキシは、C_1～C_6アルコキシ基に付着したフェニル基を指し、C_1～C_6アルコキシは、本明細書で定義されている通りであり、親部分構造に付着している。

【００３９】

「ハロアルキル」という用語は、１～７個のハロゲン原子で置換されているアルキルを指す。ハロアルキルは、モノハロアルキルまたはポリハロアルキルを含む。例えば、「C_1～C_6ハロアルキル」という用語は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、４－クロロブチル、３－ブロモプロピルなどを含むことを意

図する。さらに、「ハロアルキレン」という用語は、１～７個のハロゲン原子で置換されているアルキレンを指す。

【００４０】

「ハロゲン」または「ハロ」は、すべてのハロゲン、すなわち、クロロ（Ｃｌ）、フルオロ（Ｆ）、ブロモ（Ｂｒ）、またはヨード（Ｉ）を指す。

【００４１】

「ハロアルコキシ」という用語は、１～７個のハロゲン原子で置換されているアルコキシを指す。ハロアルコキシとしては、モノハロアルコキシまたはポリハロアルコキシが挙げられる。例えば、「$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$ハロアルコキシ」という用語は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、４－クロロブトキシ、３－ブロモプロポキシなどを含むことを意味する。

【００４２】

「ヘテロ原子」は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、および硫黄（Ｓ）を含むことを意味する。

【００４３】

「ヘテロアリール」は、５または６個の環原子を含む単環式芳香族環ラジカル（本開示では、５～６員のヘテロアリールとも呼ばれる）を含む、５～９個の環原子を含む単環式または二環式芳香族環ラジカル（本開示では５～９員のヘテロアリールとも呼ばれる）を指し、独立してＯ、Ｓ、およびＮからなる群から選択される１つ以上、１～４個、１～３個、または１～２個のヘテロ原子を含む。少なくとも１個のヘテロ原子を含む任意の芳香族環または環系は、付着点に関係なく（すなわち、縮合環のうちのいずれか１つを介した）ヘテロアリールである。ヘテロアリールはまた、三級環窒素のスルフィニル、スルホニル、およびＮ－オキシドなどの酸化されたＳまたはＮを含むことを意図している。安定した化合物が生成されるように、炭素または窒素原子はヘテロアリール環構造の結合点である。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリジニル、ベンゾ［ｂ］チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フラニル、ベンゾフリル、インドリル、トリアジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジル、チエノピリミジル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、プテリジニル、およびチアジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。「窒素含有ヘテロアリール」は、環ヘテロ原子のうちの少なくとも１つがＮである、ヘテロアリールを指す。

【００４４】

「ヘテロアリールアルキル」は、－（アルキレン）－ヘテロアリールを指し、アルキレン基は本明細書で定義されている通りであり、示される数の炭素原子を有するか、または特定されていない場合、６個以下の主鎖炭素原子もしくは４個以下の主鎖炭素原子を有し、ヘテロアリールは本明細書で定義されている通りである。

【００４５】

「ヘテロシクロアルキル」は、Ｎ、Ｏ、Ｓ（Ｓ（Ｏ）およびＳ（Ｏ）$_{2}$を含む）、またはＰ（ホスフィンオキシドを含む）から選択される１～５個のヘテロ原子を含有する、飽和または部分的に不飽和の、非芳香族シクロアルキル基を指し、窒素、硫黄、およびリン原子は、任意に酸化され、窒素原子は、任意に四級化され、残りの環原子は、Ｃであり、１個または２個のＣ原子は、任意にカルボニルとして存在していてもよい。さらに、ヘテロシクロアルキルという用語は、分子の残りの部分への付着点に関係なく、ヘテロアリールではない少なくとも１個のヘテロ原子を含む任意の環または環系を包含することを意図している。ヘテロシクロアルキル基としては、形式的に電荷分離された芳香族共鳴構造を有する環を有するもの、例えば、Ｎ－メチルピリドニルが挙げられる。ヘテロシクロアル

キルは、１個または２個のオキソ基で置換されていてもよく、スルホンおよびスルホキシド誘導体を含み得る。ヘテロシクロアルキルは、３～１２個、４～１０個、５～１０個、または５～６個の環原子の単環式、縮合二環式、または縮合多環式環系であり得、ここで１～５個の環原子は、－Ｎ＝、－Ｎ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－から選択されるヘテロ原子であり、さらには、１個または２個の環原子が、任意に－Ｃ（Ｏ）－基で置き換えられている。一例として、４～６員のヘテロシクロアルキルは、少なくとも１個のヘテロ原子を有する４～６個の環員を有するヘテロシクロアルキルである。ヘテロシクロアルキルはまた、シクロアルキルと縮合した複素環式アルキル環でもあり得る。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリドニルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基は、環炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。「ヘテロシクロアルケニル」は、少なくとも１つの不飽和単位を有するヘテロシクロアルキルを指す。ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルの置換基は、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の付着点にあり得、四級中心を形成する。

【００４６】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」または「ヘテロシクリルアルキル」は、－（アルキレン）－ヘテロシクロアルキルを指し、アルキレン基は本明細書で定義されている通りであり、示される数の炭素原子を有するか、または特定されていない場合、６個以下の主鎖炭素原子もしくは４個以下の主鎖炭素原子を有し、ヘテロシクロアルキルは本明細書で定義されている通りである。

【００４７】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基－ＯＨを指す。「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシアルキレン」という用語は、１～５個のヒドロキシ基で置換されている、各々本明細書に定義されているアルキル基またはアルキレン基を指す。

【００４８】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルコキシ」という用語は、１個以上のハロゲン原子で置換された、本明細書で定義されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシを指す。

【００４９】

「オキソ」という用語は、Ｃ（＝Ｏ）または（Ｏ）を指す。いくつかの実施形態では、炭素上の２つの可能な付着点がオキソ基を形成する。

【００５０】

本開示全体で使用される「任意の置換基」または「任意に置換された」とは、化合物の置換が発生する場合と発生しない場合があり、説明には置換が発生する場合と置換が発生しない場合とが含まれることを意味する。例えば、「任意に１～４個のＪ^{1}基で置換された」という句は、Ｊ^{1}基が存在する場合があるが、存在する必要がないことを意味する。本開示において、化合物の任意の置換は、安定な化合物をもたらす方法で起こると想定される。

【００５１】

本開示の化合物に関連して本明細書で使用される、「合成する」という用語および同様の用語は、１個以上の前駆体材料からの化学合成を意味する。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、少なくとも１つの薬学的に活性な化合物および少なくとも１つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含有する、治療目的で意図される動物対象への投与に適した製剤を指す。

【００５３】

「薬学的に許容される」という用語は、示される物質が、治療される疾患または状態およびそれぞれの投与経路を考慮して、合理的に慎重な開業医に患者への物質の投与を回避させるような特性を有しないことを示す。例えば、そのような材料は、例えば注射剤のために、本質的に無菌であることが一般的に必要とされる。

【００５４】

「薬学的に許容される塩」は、哺乳動物などの患者への投与に許容される塩（例えば、所与の投与計画に対して許容される哺乳動物の安全性を有する塩）を指す。考えられる薬学的に許容される塩の形態は、限定されないが、モノ、ビス、トリス、テトラキスなどを含む。薬学的に許容される塩は、それらが投与される量および濃度において非毒性である。そのような塩の調製は、化合物がその生理学的効果を発揮するのを妨げることなく化合物の物理的特徴を変えることによって、薬理学的使用を容易にすることができる。物理的特性における有用な変更は、経粘膜投与を容易にするために融点を下げることと、より高濃度の薬物を投与することを容易にするために溶解度を高めることとを含む。そのような塩は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、薬学的に許容される無機または有機塩基から、かつ薬学的に許容される無機または有機酸から誘導することができる。

【００５５】

薬学的に許容される塩は、標準的な技法によって調製することができる。例えば、遊離塩基形態の化合物は、適切な酸を含有する水性または水性アルコール溶液などの好適な溶媒中で溶解され、次いで溶液を蒸発させることにより単離することができる。別の例では、塩は、遊離塩基および酸を有機溶媒中で反応させることによって調製することができる。

【００５６】

本開示の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、原液のまま、または好適な不活性溶媒中でのいずれかで、中性形態のそのような化合物を十分な量の所望の塩基（すなわち、一級、二級、三級、四級、または環状アミン、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物など）と接触させることによって得ることができる。所望の酸は、例えばピラノシジル酸（グルクロン酸またはガラクツロン酸など）、アルファ－ヒドロキシ酸（クエン酸または酒石酸など）、アミノ酸（アスパラギン酸またはグルタミン酸など）、芳香族酸（安息香酸またはケイ皮酸など）、スルホン酸（ｐ－トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸など）などであり得る。いくつかの実施形態では、塩は、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グリコール酸、グルコン酸、グルコロン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、オキサル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、ヨウ化水素酸、カルボン酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、桂皮酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、ｐ－ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、エンボン酸（パモ酸）、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、キナ酸、アルギン酸、ヒドロキシ酪酸、ガラクタル酸、およびガラクツロン酸などの薬学的に許容される酸から誘導され得る。

【００５７】

アルギン酸塩などのようなアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクツロン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ，Ｓ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，”Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７，６６：１－１９参照）。本開示のある特定の化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。

【００５８】

中性形態の化合物は、従来の方法で塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を単離することにより再生することができる。親形態の化合物は、極性溶媒への溶解性などの特定の物理的性質において様々な塩形態とは異なるが、別様に、塩は、本開示の目的のための化合物の親形態と同等である。

【００５９】

異なる化合物の薬学的に許容される塩は、複合体として存在してもよい。複合体の例としては、８－クロロテオフィリン複合体（例えば、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン８－クロロテオフィリン（１：１）複合体、ドラマミンに類似）および様々なシクロデキストリン包接複合体が挙げられる。

【００６０】

本明細書で単独でまたは基の一部として使用される「重水素化」という用語は、置換されている重水素原子を意味する。本明細書で単独でまたは基の一部として使用される「重水素化類似体」という用語は、水素の代わりに置換されている重水素原子を意味する。本開示の重水素化類似体は、完全にまたは部分的に重水素置換された誘導体であり得る。いくつかの実施形態では、本開示の重水素置換された誘導体は、完全または部分的に重水素置換されたアルキル、アリール、またはヘテロアリール基を保持する。

【００６１】

本開示はまた、本明細書に列挙されるものと同一であるが、１つ以上の原子が、通常自然界で見つか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有する原子によって置き換えられるという事実に関して、本開示の同位体標識された化合物を包含する。本開示の化合物のすべての同位体変形は、放射性であろうとなかろうと、本開示の範囲内に包含されることが意図される。本開示の化合物に組込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられるが、^{2}Ｈ（重水素、Ｄ）、^{3}Ｈ（トリチウム）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ、および^{125}Ｉには限定されない。別段に明記されない限り、位置が特に「Ｈ」または「水素」と指定される場合、位置は、重水素（Ｄ）または三重水素（^{3}Ｈ）などの、その天然存在度同位体組成またはその同位体に水素を有すると理解される。本開示の特定の同位体標識された化合物（例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃで標識されたもの）は、化合物および／または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。三重水素化（すなわち、^{3}Ｈ）および炭素－１４（すなわち^{14}Ｃ）およびフッ素－１８（^{18}Ｆ）同位体は、それらの調製の容易さおよび検出性のために有用である。さらには、重水素（すなわち、^{2}Ｈ）などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増加または必要用量の減少）に起因する特定の治療上の利点をもたらし得、したがっていくつかの状況で好まれ得る。本開示の同位体標識された化合物は一般に、同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることにより、本明細書の以下の計画および実施例に記載されるものと類似の手順に従って調製され得る。

【００６２】

「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグが対象に投与された場合、インビボで式Ｉによる活性な親薬物を放出する任意の化合物を意味する。式Ｉの化合物のプロドラッグは、式Ｉの化合物中に存在する官能基を、日常的な操作またはインビボのいずれかで修飾することによって調製され、修飾は、インビボで切断されて、親化合物を放出し得る。プロドラッグは、単一のステップでプロドラッグ形態から活性形態へと進行し得るか、あるいはそれ自体が活性を有し得るかまたは不活性であり得る１つ以上の中間形態を有し得る。いくつかのプロドラッグは酵素的に活性化され、活性化合物、またはさらなる化学反応により活性化合物を生じる化合物を生じる。プロドラッグは、式Ｉの化合物中のヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、またはスルフヒドリル基が、インビボで切断されて、それぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、またはスルフヒドリル基を再生することができる任意の基に結合している、式Ｉの化合物を含む。プロドラッグの例としては、式Ｉの化合物中のヒドロキシ官能基のエステル（例えば、アセテート、ホルメート、およびベンゾエート誘導体）、アミド、グアニジン、カルバメート（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノカルボニル）などが挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグの他の例としては、これらに限定されないが、活性化合物のカルボネート、ウレイド、溶媒和物、または水和物が含まれる。プロドラッグの調製、選択、および使用は、ｔｈｅ Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ、“Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，”ｅｄ．Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５のＴ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌ

ａ，“Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，”Ｖｏｌ．１４、および Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，ｅｄ．Ｅｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７で考察され、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【００６３】

Ｔｈｅ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｃｈ．３１－３２（Ｅｄ．Ｗｅｒｍｕｔｈ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，２００１）に記載される通り、プロドラッグは、概念的に２つの非排他的カテゴリー、バイオ前駆体プロドラッグ、および担体プロドラッグに分類することができる。一般に、バイオ前駆体プロドラッグは、対応する活性薬物化合物と比較して、不活性であるか、または低い活性を有する化合物であり、１つ以上の保護基を含有し、代謝または加溶媒分解によって活性形態に変換される。活性薬物形態および任意の放出された代謝産物の両方は、許容できるほど低い毒性を有するはずである。典型的には、活性薬物化合物の形成は、以下の種類のうちの１つである代謝過程または反応を含む：

【００６４】

（１）酸化反応：酸化反応は、アルコール、カルボニル、および酸性官能基の酸化、脂肪族炭素の水酸化、脂環式炭素原子の水酸化、芳香族炭素原子の酸化、炭素－炭素二重結合の酸化、窒素含有官能基の酸化、ケイ素、リン、ヒ素、および硫黄の酸化、酸化的Ｎ－脱アルキル化、酸化的Ｏ－およびＳ－脱アルキル化、酸化的脱アミノ化、ならびに他の酸化反応などの反応に限定されずに例証される。

【００６５】

（２）還元反応：還元反応は、カルボニル官能基の還元、アルコール官能基および炭素－炭素二重結合の還元、窒素含有官能基の還元、および他の還元反応などの反応に限定されずに例証される。

【００６６】

（３）酸化状態を変化させない反応：酸化状態を変化させない反応は、エステルおよびエーテルの加水分解、炭素－窒素単結合の加水分解切断、非芳香族複素環の加水分解開裂、多重結合での水和および脱水、脱水反応、加水分解的脱ハロゲン化、ハロゲン化水素分子の除去、および他のそのような反応から生じる新しい原子結合などの反応に限定されずに例証される。

【００６７】

担体プロドラッグは、例えば、作用部位への取り込みおよび／または局所送達を改善する、輸送部分構造を含有する薬物化合物である。そのような担体プロドラッグにとって望ましくは、薬物部分構造と輸送部分構造との間の結合は共有結合であり、プロドラッグは、不活性であるか、または薬物化合物よりも活性が低く、プロドラッグおよび任意の放出輸送部分構造は、許容できるほど無毒である。輸送部分構造が取り込みを促進することを意図しているプロドラッグについては、典型的には輸送部分構造の放出は迅速であるべきである。他の場合では、徐放を提供する部分構造、例えば特定のポリマーまたはシクロデキストリンなどの他の部分構造を利用することが望ましい。（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Ｃｈｅｎｇら、米国特許出願公開第２００４／００７７５９５号を参照。）そのような担体プロドラッグは、経口投与される薬物にとってしばしば有利である。担体プロドラッグは、例えば、以下の特性、親油性の増加、薬理学的効果の持続期間の増加、部位特異性の増加、毒性および有害反応の減少、および／または薬物製剤の改善（安定性、水溶性、望ましくない官能的または物理化学的特性の抑制）のうちの１つ以上を改善するために使用することができる。例えば、親油性は、ヒドロキシル基を親油性カルボン酸で、またはカルボン酸基をアルコール、例えば脂肪族アルコールでエステル化することによって増大させることができる。

【００６８】

「担体」という用語はまた、ミクロスフェア、リポソーム、ミセル、ナノ粒子（天然に

装備されたナノ担体、例えばエキソソーム）などを含むことを意味する。エキソソームは、高度に効果的な薬物担体であり得ることが知られており、Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ，２０１５ Ｄｅｃｅｍｂｅｒ １０；２１９：３９６－４０５（その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載される技法を含む、薬物をエキソソーム中に装填することができる様々な方法が存在する。

【００６９】

代謝産物、例えば、活性代謝産物は、上記に記載されるプロドラッグ、例えばバイオ前駆体プロドラッグと重複する。したがって、そのような代謝産物は、薬理学的に活性な化合物、または対象の身体における代謝過程から生じる誘導体である薬理学的に活性な化合物にさらに代謝する化合物である。これらのうち、活性代謝産物は、そのような薬理学的に活性な誘導体化合物である。プロドラッグについては、プロドラッグ化合物は、一般に不活性であるか、または代謝産物より活性が低い。活性代謝産物については、親化合物は、活性化合物であっても、または不活性プロドラッグであってもよい。

【００７０】

プロドラッグおよび活性代謝産物は、当該技術分野において既知の日常的な技法を用いて同定することができる。例えば、Ｂｅｒｔｏｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，４０：２０１１－２０１６；Ｓｈａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ ８６（７）：７５６－７５７；Ｂａｇｓｈａｗｅ，１９９５，Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ．Ｒｅｓ．，３４：２２０－２３０；Ｗｅｒｍｕｔｈを参照されたい。

【００７１】

「互変異性体」は、分子の１個の原子のプロトンが別の原子に移行する現象によって生成される化合物を意味する。Ｊｅｒｒｙ Ｍａｒｃｈ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，６９～７４頁（１９９２）を参照されたい。互変異性体はまた、平衡状態で存在し、１つの異性体形態から別の異性体形態へ容易に変換される２つ以上の構造異性体の１つをいう。例としては、アセトン／プロペン－２－オールなどのケト－エノール互変異性体、イミン－エナミン互変異性体など、グルコース／２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシ－ヘキサナールなどの環鎖互変異性体、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールなどの－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－ＮＨ－環原子配置を含有するヘテロアリール基の互変異性形態が挙げられる。化合物が、例えば、ケトもしくはオキシム基、または芳香族部分構造を含有する場合、互変異性異性（「互変異性」）が起こり得る。本明細書で記載される化合物は、１つ以上の互変異性体を有し得、したがって様々な異性体を含む。当業者は、他の互変異性環原子配置が可能であることを認識するであろう。これらの化合物のすべてのそのような異性体形態は、本開示に明白に含まれる。

【００７２】

「異性体」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序、またはそれらの原子の空間配置が異なる化合物を意味する。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。「立体異性体（Ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒ）」および「立体異性体（ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒｓ）」は、それらが１つ以上の非対称中心または非対称性置換を有する二重結合を保有し、したがって個々の立体異性体また混合物として生成され得る場合、異なる立体異性体形態で存在する化合物を指す。立体異性体としては、エナンチオマーおよびジアステレオマーが挙げられる。互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と称される。化合物が、非対称中心、例えば、４個の異なる基に結合されている炭素などの原子を有する場合、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その非対称中心の絶対配置を特徴とし得、ＣａｈｎおよびＰｒｅｌｏｇのＲ－およびＳ－配列則によって、または分子が偏光面を回転させる方法によって説明され、右旋性または左旋性と呼ばれる（すなわち、それぞれ（＋）または（－）－異性体として）。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはそれらの混

合物として存在し得る。等割合のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。別の例として、立体異性体は、二重結合の隣接炭素上の置換基のシスまたはトランス配向などの幾何異性体が含まれる。別段に示されない限り、本説明は個々の立体異性体ならびに混合物を含むことを意図する。立体化学の決定と立体異性体の分離のための方法は、当該技術分野で周知であり（ＡＤＶＡＮＣＥＤ　ＯＲＧＡＮＩＣ　ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ，６ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ　Ｊ．Ｍａｒｃｈ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，２００７の第４章の考察を参照）、１つ以上の立体中心のキラリティーにおいて異なる。

【００７３】

「水和物」は、水分子と、溶質の分子またはイオンとの組み合わせによって形成された複合体を指す。「溶媒和物」とは、溶媒分子と、溶質の分子またはイオンとの組み合わせによって形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、または両方の混合物であり得る。溶媒和物は、水和物を含むことを意味する。溶媒のいくつかの例としては、メタノール、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水が挙げられるが、これらに限定されない。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含される。

【００７４】

モジュレーターであるか、またはモジュレーターであり得る化合物の使用、試験、またはスクリーニングの文脈において、「接触すること」という用語は、化合物が、その化合物と他の特定の物質との間の潜在的な結合相互作用および／または化学反応が起こり得る特定の分子、複合体、細胞、組織、生物、または他の特定の物質に十分に近接するようになっていることを意味する。

【００７５】

「アッセイする」は、実験条件の作成、および特定の実験条件への曝露の特定の結果に関するデータの収集を意味する。例えば、酵素は、検出可能な基質上で作用するそれらの能力に基づいてアッセイすることができる。化合物は、特定の標的分子または分子に結合するその能力に基づいてアッセイすることができる。

【００７６】

本明細書で使用される場合、「リガンド」および「モジュレーター」という用語は、標的生体分子の活性を変化させる（すなわち、増加または減少させる）化合物、例えば、本明細書に記載のものなどの酵素を指すために、同等に使用される。一般に、リガンドまたはモジュレーターは小分子であり、「小分子は、１５００ダルトン以下、１０００ダルトン以下、８００ダルトン以下、または６００ダルトン以下の分子量を有する化合物を指す。したがって、「改善されたリガンド」は、基準化合物よりも優れている薬理学的および／または薬物動態学的特性を保有するものであり、「優れている」は特定の生物学的システムまたは治療用途に関して、当業者によって定義され得る。

【００７７】

標的と潜在的結合化合物との間の相互作用に関連して「結合する」という用語は、潜在的結合化合物が、一般にタンパク質との会合（すなわち、非特異的結合）と比較して統計的に有意な程度に標的と会合することを示す。したがって、「結合化合物」という用語は、標的分子と統計的に有意な会合を有する化合物を指す。いくつかの実施形態では、結合化合物は、１０ｍＭ以下、１，０００μＭ以下、１００μＭ以下、１０μＭ以下、１μＭ以下、１，０００ｎＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、または１ｎＭ以下の解離定数（K_D）で特定の標的と相互作用する。標的に結合する化合物の文脈において、「より高い親和性」および「選択的」という用語は、化合物が、基準化合物よりも、または基準条件での同じ化合物よりも、すなわちより低い解離定数でより強く結合することを示す。いくつかの実施形態では、より大きい親和性は、少なくとも２、３、４、５、８、１０、５０、１００、２００、４００、５００、１０００、または１０，０００倍高い親和性である。

【００７８】

「調節する」、「調節」などの用語は、ＥＰ３００またはＣＢＰなどの標的の機能および／または発現を増加または減少させる化合物の能力を指し、そのような機能は、転写調節活性および／または結合を含み得る。調節は、インビトロまたはインビボで起こり得る。本明細書に記載される調節は、直接的もしくは間接的のいずれかでのＥＰ３００もしくはＣＢＰと関連付けられた機能もしくは特徴の阻害、拮抗作用、部分拮抗作用、活性化、アゴニズムもしくは部分アゴニズム、および／または直接的もしくは間接的のいずれかでのＥＰ３００もしくはＣＢＰの発現の上方調節もしくは下方調節を含む。他の実施形態では、調節は直接的である。阻害剤または拮抗剤は、例えば刺激に結合し、部分的にまたは全体的に刺激を遮断し、活性化を減少、予防、阻害、遅延し、遅延し、シグナル伝達を不活性化し、脱感作し、または下方制御する化合物である。活性化剤またはアゴニストは、例えば、活性化に結合し、それを刺激、増加、開放、活性化、促進、増強し、シグナル伝達を活性化、感作、または上方制御する化合物である。

【００７９】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「療法（単数）」、「療法（複数）」という用語、および同様の用語は、物質、例えば、有効量の本明細書に記載される任意の１つ以上の化合物を投与して、ある疾患もしくは病態の１つ以上の症状（すなわち、兆候）を予防、緩和、もしくは軽減すること、および／または治療されている対象の生存を延長することを指す。

【００８０】

本明細書で使用される、「予防する」、「予防すること」、「予防」という用語およびそれらの文法的な変形は、疾患、障害もしくは状態および／またはそれに付随する症状のうちの１つ以上の再発を部分的もしくは完全に遅らせるか、または妨げるか、あるいは対象が障害もしくは状態を得るか、またはそれを再び得ることを防ぐか、あるいは障害もしくは状態、またはその付随する症状のうちの１つ以上を得ることか、またはそれを必要とする対象のリスクを減らす方法を指す。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「対象」、「動物対象」という用語、および同様の用語は、ヒトおよびヒト以外の脊椎動物、例えば、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、および牛、馬、卵子、豚などの商業目的の動物、またはげっ歯類、あるいは犬および猫などのペットなどのあらゆる哺乳動物を含むが、これらに限定されない生命体を指す。

【００８２】

「単位剤形」は、疾患または病状を患っている対象を治療するための単回投与を意図した組成物を指す。各単位剤形は、典型的には本開示の活性成分の各々に加えて、薬学的に許容される賦形剤を含む。単位剤形の例は、個々の錠剤、個々のカプセル、原薬粉末、液剤、軟膏、クリーム、点眼剤、坐剤、乳剤、または懸濁剤である。疾患または状態の治療は、単位剤形の周期的投与、例えば、１つの単位剤形を、１日に２回以上、各食事に１回、４時間に１回、もしくは他の間隔、または１日に１回のみ必要とし得る。「経口単位剤形」という表現は、経口的に摂取されるように設計された単位剤形を指す。

【００８３】

「投与すること」という用語は、経口投与、座薬としての投与、局所接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鼻腔内もしくは皮下投与、または徐放装置、例えばミニ浸透圧ポンプの対象への埋め込みを指す。投与は、非経口および経粘膜（例えば、口腔、舌下、口蓋、歯肉、鼻、膣、直腸、または経皮）を含む任意の経路による。非経口投与は、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内および頭蓋内を含む。他の送達様式としては、リポソーム製剤の使用、静脈内注入、経皮パッチなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８４】

本文脈において、「治療有効」または「有効量」という用語は、投与される際の化合物もしくは材料、または化合物もしくは材料の量が、治療されている疾患、障害または医学的状態の１つ以上の症状を予防、軽減、または改善するのに、かつ／あるいは治療されて

いる対象の生存を延長するのに十分または有効であることを示す。治療有効量は、化合物、疾患、障害または状態、およびその重症度、ならびに治療される哺乳動物の年齢、体重などに応じて変わるであろう。一般に、対象における満足のいく結果は、対象体重１ｋｇ当たり約０．１～約１０ｇの一日量で得られることが示される。いくつかの実施形態では、一日量は、体重の約０．１０～１０．０ｍｇ／ｋｇ、体重の約１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ、体重の約３～１０ｍｇ／ｋｇ、体重の約３～１５０ｍｇ／ｋｇ、体重の約３～１００ｍｇ／ｋｇ、体重の約１０～１００ｍｇ／ｋｇ、体重の約１０～１５０ｍｇ／ｋｇ、または体重の約１５０～１０００ｍｇ／ｋｇの範囲である。投与量は、便利に、例えば１日４回までの分割用量で、または徐放性形態で投与することができる。

【００８５】

ＥＰ３００またはＣＢＰの機能を阻害する化合物の能力は、生化学的アッセイ、例えば、結合アッセイ、または細胞ベースのアッセイにおいて実証することができる。

【００８６】

本明細書で使用される場合、「ＥＰ３００またはＣＢＰ媒介性の疾患または状態」という用語は、ＥＰ３００、ＣＢＰ、またはＥＰ３００およびＣＢＰの両方の生物学的機能が、疾患または状態の発症および／または経過に影響を及ぼし、かつ／あるいは、ＥＰ３００、ＣＢＰ、またはＥＰ３００およびＣＢＰの両方の調節が、発症、経過、および／または症状を変化させる、疾患または状態を指す。ＥＰ３００またはＣＢＰ媒介性の疾患または状態は、ＥＰ３００阻害、ＣＢＰ阻害、またはＥＰ３００阻害およびＣＢＰ阻害の両方が治療上の利益をもたらす疾患または状態を含み、例えば、本明細書に記載される化合物を含む、ＥＰ３００またはＣＢＰ阻害剤での治療は、疾患もしくは状態を患っているか、またはリスクのある対象に治療上の利益を提供する。ＥＰ３００またはＣＢＰ媒介性の疾患または状態は、ＣＢＰもしくはＥＰ３００の機能喪失型変異を抱えるがん、またはＥＰ３００もしくはＣＢＰの活性化があるがんを含むことを意図している。ＥＰ３００またはＣＢＰ媒介性の疾患または状態はまた、アンドロゲン受容体を発現するがんを含むことも意図している。

【００８７】

「ＥＰ３００媒介性の疾患または障害」という用語は、ＥＰ３００活性と関連付けられた、またはそれに関与する疾患、例えば、ＥＰ３００の過剰活性およびこれらの疾患に付随する状態を含む。「ＥＰ３００の過剰活性」という用語は、１）通常ＥＰ３００を発現しない細胞でのＥＰ３００発現、２）望ましくない細胞増殖をもたらすＥＰ３００発現の増加、または３）ＥＰ３００の構成的活性化をもたらす変異のいずれかを指す。ＥＰ３００媒介性の疾患または障害には、合成致死性としても知られるＣＢＰ不活化変異を伴う腫瘍が含まれる。ＥＰ３００媒介性の疾患または障害の例としては、異常に多量のＥＰ３００活性から生じる障害が含まれる。ＥＰ３００媒介性の疾患または状態には、ＣＢＰの機能喪失型変異を抱えるがん、またはＥＰ３００の活性化があるがんが含まれることを意図している。ＥＰ３００媒介性の疾患または状態にはまた、アンドロゲン受容体を発現するがんが含まれることも意図している。ＥＰ３００の過剰活性が、新生物性障害およびがん、炎症性障害、認知障害、および神経変性疾患を含む、増殖性および非増殖性障害を含む多くの疾患の病態形成に関与していることが知られている。

【００８８】

「ＣＢＰ媒介性の疾患または障害」という用語は、ＣＢＰ活性と関連付けられるか、またはそれに関与する疾患、例えば、ＣＢＰの過剰活性、およびこれらの疾患に付随する状態を含む。「ＣＢＰの過剰活性」という用語は、１）通常ＣＢＰを発現しない細胞でのＣＢＰ発現、２）望ましくない細胞増殖をもたらすＣＢＰ発現の増加、または３）ＣＢＰの構成的活性化をもたらす変異のいずれかを指す。ＣＢＰ媒介性の疾患または障害の例としては、異常に多量のＣＢＰ活性から生じる障害が挙げられる。ＣＢＰ媒介性の疾患または状態には、ＥＰ３００の機能喪失型変異を抱えるがん、またはＣＢＰの活性化があるがんが含まれることを意図している。ＣＢＰ媒介性の疾患または状態にはまた、アンドロゲン受容体を発現するがんが含まれることも意図している。ＣＢＰの過剰活性が、新生物性障

害およびがん、炎症性障害、認知障害、および神経変性疾患を含む、増殖性および非増殖性障害を含む多くの疾患の病態形成に関与していることが知られている。

【００８９】

また、生体分子標的に結合する化合物の文脈において、「より高い特異性」という用語は、化合物が、関連する結合条件下で存在し得る別の生体分子または複数の生体分子よりも大きな程度で、特定の標的に結合し、そのような他の生体分子への結合が、特定の標的への結合とは異なる生物学的活性を生じることを示す。典型的には、特異性は、例えば、ＥＰ３００、ＣＢＰ、または他のエピジェネティック標的の場合でも、限られた一組の他の生体分子を基準としている。特定の実施形態では、より大きい特異性は、少なくとも２、３、４、５、８、１０、５０、１００、２００、４００、５００、または１０００倍高い特異性である。

【００９０】

結合化合物またはリガンドに関連して本明細書で使用される場合、「ＥＰ３００に特異的」という用語および同様の意味の用語は、特定の化合物が、特定の試料中に存在し得る他のエピジェネティック標的に対するよりも、統計的に大きい程度でＥＰ３００に結合することを意味する。また、結合以外の生物学的活性が示される場合、「ＥＰ３００に特異的」という用語は、特定の化合物が、他の酵素に対するよりも、ＥＰ３００の結合に関連して大きい生物学的効果、例えば、酵素活性阻害を示す。特異性はまた、特定の試料中に存在し得る他の生体分子（ＥＰ３００酵素に限定されない）に関するものである。

【００９１】

結合化合物またはリガンドに関連して本明細書で使用される場合、「ＣＢＰに特異的」という用語および同様の意味の用語は、特定の化合物が、特定の試料中に存在し得る他のエピジェネティック標的に対するよりも、統計的に大きい程度でＣＢＰに結合することを意味する。また、結合以外の生物学的活性が示される場合、「ＣＢＰに特異的」という用語は、特定の化合物が、他の酵素に対するよりも、ＣＢＰの結合と関連付けられる優れた生物学的効果、例えば、酵素活性阻害を示す。特異性はまた、特定の試料中に存在し得る他の生体分子（ＣＢＰに限定されない）に関するものである。

【００９２】

「第一選択がん療法」という用語は、がん細胞の数を減らすための初期レジメンとして対象に施される療法を指す。第一選択療法はまた、導入療法、一次療法、および一次治療とも呼ばれる。第一選択療法は、１つ以上の薬剤と組み合わせて投与することができる。特定の疾患に対する第一選択治療に対して現在受け入れられているアプローチの要約は、そのような疾患へのＮＣＩガイドラインに見出すことができる。

【００９３】

「第二選択がん療法」という用語は、第一選択療法に反応しない、すなわち、しばしば第一選択療法が施されるか、または寛解状態になった後にがんが再発する対象に施されるがん治療を指す。特定の実施形態では、施され得る第二選択療法は、「第一選択がん療法」に記載される治療のいずれかであり得る最初の成功がん療法の反復を含む。特定の疾患のための第二選択治療への現在許容されるアプローチの要約は、そのような疾患へのＮＣＩガイドラインに記載される。

【００９４】

「難治性」という用語は、対象ががん療法もしくは治療に対して応答しないか、または別段に耐性であることを指す。がん療法は、第一選択、第二選択、またはその後に施される任意の治療であり得る。特定の実施形態では、難治性は、２回の誘発試行後に対象が完全な寛解を達成できない状態を指す。対象は、特定の療法に対するがん細胞の固有の耐性のために難治性であり得るか、または対象は、特定の療法の経過の間、もしくはそれに続いて発生する獲得耐性のために難治性であり得る。

【００９５】

加えて、本明細書で使用される略語は、以下のそれぞれの意味を有する。

【表１】

℃	摂氏温度
Ac	アセチル
BOC	tert-ブトキシカルボニル
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DEAE	ジエチルアミノエチル
DMAP	ジメチルアミノピリジン
DMEM	ダルベッコ変法イーグル培地
DME	ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
ESI	エレクトロスプレーイオン化
FBS	ウシ胎児血清
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析
[M+H+]+または(MH)+	質量ピーク+水素
[M-H-]-または(MH)-	質量ピーク-水素
mCPBA	メタクロロペルオキシ安息香酸
Me	メチル
MeOH	メタノール
MS	質量分析
PBS	リン酸緩衝食塩水
RT	室温
S-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TLC	薄層クロマトグラフィー
THF	テトラヒドロフラン
n-Bu	n-ブチル
N	普通
IC_{50}	最大半量(50%)阻害濃度
RP	逆相
X-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル

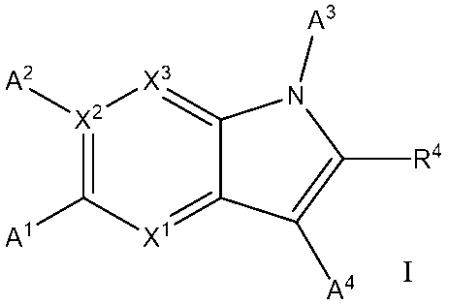
【００９６】

ＩＩ．化合物

本開示の実施形態１は、式Ｉの化合物、

１．式Ｉの化合物であって、

【化２】



式中、

A^1が、R^6であり、A^2が、R^7であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｎであるか、または

A^1が、R^6であり、A^2が、R^7であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、ＣＨであるか、または

A^1が、R^6であり、A^2が、不在であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、ＣＨであり、X^2が、Ｎであり、X^3が、ＣＨであるか、または

A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、ＣＨであるか、または

A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、R^5であり、A^4が、－Ｌ－R^1であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、ＣＨであり、

Ｌが、結合、－CH_2－CH_2－、－（CH_2）$_{1～2}$－ＣＨ＝ＣＨ－（CH_2）$_{0～1}$－、－CR^2R^3－、－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり、

L^2が、結合または－Ｃ（R^{13}）$_2$－であり、

R^1が、フェニル、５～９員のヘテロアリール、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6シクロアルケニル、

４～９員のヘテロシクロアルキル、または５～６員のヘテロシクロアルケニルであり、R^1が、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されており、

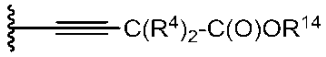
R^2が、Ｈ、C_1～C_6アルキル、またはＯＨであり、

R^3が、Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6シアノアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、または５～６員のヘテロアリールであり、

R^4が、Ｈ、ＯＨ、C_1～C_6アルキル、またはC_1～C_6ハロアルキルであり、

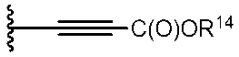
R^5が、炭素に付着している場合、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、５～９員のヘテロアリール、５～６員のヘテロシクロアルキル、４～６員のシクロアルキル－C_1～C_6アルキル、

【化３】



または

【化４】



であり、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、５～９員のヘテロアリール、または４～６員のシクロアルキル－C_1～C_6アルキルは各々、任意に、１個の－L^2－J^1基および０～４個のJ^2基で置換されているが、J^1は、炭素原子に直接結合していることを条件とするか、

あるいはR^5が、窒素に付着している場合、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、５～９員のヘテロアリール、または４～６員のシクロアルキル－C_1～C_6アルキルであり、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケ

ニル、フェニル、５～９員のヘテロアリール、または４～６員のシクロアルキル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルは各々、任意に、１個の－Ｌ^2－Ｊ^{1}基および１～４個のＪ^{2}基で置換されているが、Ｊ^{1}が、炭素原子に直接結合していることを条件とし、

Ｒ^{6}が、少なくとも１個の窒素原子を含む５員のヘテロアリールであり、５員のヘテロアリールが、任意に、０～２個のＲ^{8}基で置換されており、

Ｒ^{7}が、Ｈ、ハロ、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{8}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキレンであり、

各Ｒ^{10}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、またはシクロプロピルであり、

各Ｒ^{11}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、もしくはＣ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキルであるか、または２個のＲ^{11}基が、両方のＲ^{11}基が付着している炭素原子と一緒になって接合して、シクロプロピル基を形成し、

各Ｒ^{12}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキルであり、

各Ｒ^{13}が、独立して、Ｈ、ＣＨ$_3$、もしくはＦであるか、または各Ｒ^{13}が、それらが両方とも付着している炭素原子と一緒になって接合して、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基を形成し、

Ｒ^{14}が、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキレンであり、

Ｇ^{1}が、シアノ、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$シアノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$シアノアルキルエチニレン、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、ジ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、アミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニレン、４～６員のヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、またはフェニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシであるが、Ｇ^{1}が、窒素原子に付着している場合、Ｇ^{1}が、ＣＮではないことを条件とし、

各Ｇ^{2}が、独立して、ハロ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルコキシ、ＯＨ、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルであるが、Ｇ^{2}が、窒素原子に付着している場合、Ｇ^{2}が、ハロ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルコキシ、またはＯＨではないことを条件とし、

Ｊ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{11}）$_2$－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニル、テトラゾリル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$であり、

各Ｊ^{2}が、独立して、４～６員のヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４～６員のヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルアルコキシ、フェニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルコキシ、ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、ＣＮ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$シアノアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルエチニレン、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、４～６員のヘテロシクロアルキル、ＮＯ$_2$、または－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$であるが、Ｊ^{2}が窒素に付着している場合、Ｊ^{2}は、－Ｏ－（４～６員のヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルアルコキシ、フェニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、Ｃ$_1$～Ｃ

$_6$ハロアルコキシ、ＯＨ、ＣＮ、$Ｃ_2$～$Ｃ_6$アルキニル、$Ｃ_3$～$Ｃ_6$シクロアルキルエチニレン、または－Ｎ（$Ｒ^{10}$）$_2$ではないことを条件とする、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは重水素化類似体に関する。

【００９７】

「$Ｒ^1$が、任意に、１個の$Ｇ^1$基および１～３個の$Ｇ^2$基で置換されている」という句には、$Ｒ^1$が、任意に、１個の$Ｇ^1$基で置換され、$Ｒ^1$が、任意に、１～３個の$Ｇ^2$基で置換され、$Ｒ^1$が、任意に、１個の$Ｇ^1$基および１～３個の$Ｇ^2$基の両方で置換されている場合が含まれることを意図している。この解釈は、本開示に記載されているすべての可変基（$Ｒ^1$、および$Ｒ^5$に関する$Ｊ^1$および$Ｊ^2$など）に適用され、これらは任意に、複数の追加の可変基（$Ｇ^1$および$Ｇ^2$または$Ｊ^1$および$Ｊ^2$）で置換され得る。

【００９８】

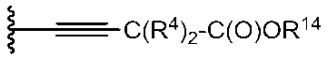
実施形態１の下位実施形態

本開示の実施形態１（ａ１）は、実施形態１に関し、Ｌは、結合、－$ＣＨ_2$－$ＣＨ_2$－、－（$ＣＨ_2$）$_{1～2}$－ＣＨ＝ＣＨ－（$ＣＨ_2$）$_{0～1}$－、－$ＣＲ^2Ｒ^3$－、－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｓ（Ｏ）$_2$であるが、$Ａ^1$が、$Ｒ^7$であり、$Ａ^2$が、$Ｒ^6$であり、$Ａ^3$が、－Ｌ－$Ｒ^1$であり、$Ａ^4$が、$Ｒ^5$であり、$Ｘ^1$が、Ｎであり、$Ｘ^2$が、Ｃであり、$Ｘ^3$が、Ｃである場合、Ｌが、結合であることを条件とする。

【００９９】

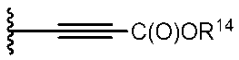
本開示の実施形態１（ａ２）は、実施形態１に関し、$Ｒ^5$は、炭素に付着している場合、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、５～９員のヘテロアリール、５～６員のヘテロシクロアルキル、

【化５】



もしくは

【化６】



であり、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、もしくは５～９員のヘテロアリールは各々、任意に、１個の－$Ｌ^2$－$Ｊ^1$基および０～４個の$Ｊ^2$基で置換されているが、$Ｊ^1$が、炭素原子に直接結合していることを条件とするか、

または$Ｒ^5$が、窒素に付着している場合、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、もしくは５～９員のヘテロアリールであり、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、もしくは５～９員のヘテロアリールが各々、任意に、１個の－$Ｌ^2$－$Ｊ^1$基および１～４個の$Ｊ^2$基で置換されているが、$Ｊ^1$が、炭素原子に直接結合されていることを条件とする。

【０１００】

本開示の実施形態１（ａ）は、実施形態１に関し、

$Ａ^1$が、$Ｒ^6$であり、$Ａ^2$が、$Ｒ^7$であり、$Ａ^3$が、－Ｌ－$Ｒ^1$であり、$Ａ^4$が、$Ｒ^5$であり、$Ｘ^1$が、Ｃであり、$Ｘ^2$が、Ｃであり、$Ｘ^3$が、Ｎであるか、または

$Ａ^1$が、$Ｒ^7$であり、$Ａ^2$が、$Ｒ^6$であり、$Ａ^3$が、－Ｌ－$Ｒ^1$であり、$Ａ^4$が、$Ｒ^5$であり、$Ｘ^1$が、Ｎであり、$Ｘ^2$が、Ｃであり、$Ｘ^3$が、Ｃであるか、または

$Ａ^1$が、$Ｒ^7$であり、$Ａ^2$が、$Ｒ^6$であり、$Ａ^3$が、$Ｒ^5$であり、$Ａ^4$が、－Ｌ－$Ｒ^1$であり、$Ｘ^1$が、Ｎであり、$Ｘ^2$が、Ｃであり、$Ｘ^3$が、Ｃである。

【０１０１】

本開示の実施形態１（ｂ）は、実施形態１に関し、

$Ａ^1$が、$Ｒ^7$であり、$Ａ^2$が、$Ｒ^6$であり、$Ａ^3$が、－Ｌ－$Ｒ^1$であり、$Ａ^4$が、$Ｒ^5$であり、$Ｘ^1$が、Ｎであり、$Ｘ^2$が、Ｃであり、$Ｘ^3$が、Ｃであるか、または

A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、R^5であり、A^4が、－Ｌ－R^1であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃである。

【０１０２】

本開示の実施形態１（ｃ）は、実施形態１に関し、

A^1が、R^6であり、A^2が、R^7であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｃであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｎである。

【０１０３】

本開示の実施形態１（ｄ）は、実施形態１に関し、

A^1が、R^6であり、A^2が、R^7であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｃであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃである。

【０１０４】

本開示の実施形態１（ｅ）は、実施形態１に関し、

A^1が、R^6であり、A^2が、不在であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｃであり、X^2が、Ｎであり、X^3が、Ｃである。

【０１０５】

本開示の実施形態１（ｆ）は、実施形態１に関し、

A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃである。

【０１０６】

本開示の実施形態１（ｇ）は、実施形態１に関し、

A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、R^5であり、A^4が、－Ｌ－R^1であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃである。

【０１０７】

本開示の実施形態１（ｈ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、または１（ｇ）に関し、Ｌは、結合である。

【０１０８】

本開示の実施形態１（ｉ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、または１（ｇ）に関し、Ｌは、結合、または－Ｃ$R^2$$R^3$－である。

【０１０９】

本開示の実施形態１（ｉ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、または１（ｇ）に関し、Ｌは、－Ｃ$R^2$$R^3$－である。

【０１１０】

本開示の実施形態１（ｊ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、または１（ｇ）に関し、Ｌ－（CH_2）$_{1\sim2}$－ＣＨ＝ＣＨ－（CH_2）$_{0\sim1}$－。

【０１１１】

本開示の実施形態１（ｋ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、または１（ｇ）に関し、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）－である。

【０１１２】

本開示の実施形態１（ｌ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、または１（ｇ）に関し、Ｌは、－Ｓ（Ｏ）$_2$－である。

【０１１３】

本開示の実施形態１（ｍ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、または１（ｌ）に関し、R^1は、フェニルまたは５～９員のヘテロアリ

ールであり、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されている。

【０１１４】

本開示の実施形態１（ｏ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、または１（ｌ）に関し、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されたフェニルである。

【０１１５】

本開示の実施形態１（ｐ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、または１（ｌ）に関し、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換された５～９員のヘテロアリールである。

【０１１６】

本開示の実施形態１（ｑ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、または１（ｌ）に関し、R^1は、C_3～C_6シクロアルキルまたはC_5～C_6シクロアルケニルであり、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されている。

【０１１７】

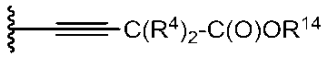
本開示の実施形態１（ｒ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、または１（ｌ）に関し、R^1は、４～９員のヘテロシクロアルキル、または５～６員のヘテロシクロアルケニルであり、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されている。

【０１１８】

本開示の実施形態１（ｓ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、１（ｌ）、１（ｍ）、１（ｎ）、１（ｏ）、１（ｐ）、１（ｑ）、または１（ｒ）に関し、R^5は、

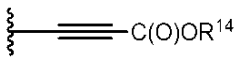
炭素に付着しており、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、５～９員のヘテロアリール、５～６員のヘテロシクロアルキル、

【化７】



または

【化８】



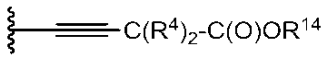
であり、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、または５～９員のヘテロアリールは各々、任意に、１個の－L^2－J^1基および０～４個のJ^2基で置換されているが、J^1が、炭素原子に直接結合されていることを条件とする。

【０１１９】

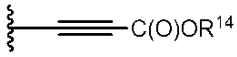
本開示の実施形態１（ｔ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、１（ｌ）、１（ｍ）、１（ｎ）、１（ｏ）、１（ｐ）、１（ｑ）、または１（ｒ）に関し、またはR^5は、窒素に付着しており、４～６員のシクロアルキル、５～６シクロアルケニル、フェニル、または５～９員のヘテロアリールであり、４～６員のシクロアルキル、５～６員のシクロアルケニル、フェニル、または５～９員のヘテロアリールは各々、任意に、１個の－L^2－J^1基および１～４個のJ^2基で置換されているが、J^1が、炭素原子に直接結合されていることを条件とする。

【０１２０】
本開示の実施形態１（ｕ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、１（ｌ）、１（ｍ）、１（ｎ）、１（ｏ）、１（ｐ）、１（ｑ）、１（ｒ）、１（ｓ）、または１（ｔ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1～C_6アルキルである。
【０１２１】
本開示の実施形態１（ｖ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、１（ｌ）、１（ｍ）、１（ｎ）、１（ｏ）、１（ｐ）、１（ｑ）、１（ｒ）、１（ｓ）、または１（ｔ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。
【０１２２】
本開示の実施形態１（ｗ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、１（ｌ）、１（ｍ）、１（ｎ）、１（ｏ）、１（ｐ）、１（ｑ）、１（ｒ）、１（ｓ）、または１（ｔ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1～C_6アルキルまたはCH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1～C_6アルキルである。
【０１２３】
本開示の実施形態１（ｘ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、１（ｌ）、１（ｍ）、１（ｎ）、１（ｏ）、１（ｐ）、１（ｑ）、１（ｒ）、１（ｓ）、または１（ｔ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＣＮ、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＯＨである。
【０１２４】
本開示の実施形態１（ｙ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、１（ｌ）、１（ｍ）、１（ｎ）、１（ｏ）、１（ｐ）、１（ｑ）、１（ｒ）、１（ｓ）、または１（ｔ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－SO_2－C_1～C_6アルキル、－Ｎ（Ｈ）－SO_2－C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキルスルホニル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{10}）$_2$である。
【０１２５】
本開示の実施形態１（ｚ）は、実施形態１、１（ａ１）、１（ａ２）、１（ａ）、１（ｂ）、１（ｃ）、１（ｄ）、１（ｅ）、１（ｆ）、１（ｇ）、１（ｈ）、１（ｉ）、１（ｊ）、１（ｋ）、１（ｌ）、１（ｍ）、１（ｎ）、１（ｏ）、１（ｐ）、１（ｑ）、１（ｒ）、１（ｓ）、または１（ｔ）に関し、J^1は、テトラゾリルである。
【０１２６】
J^1の定義内のテトラゾリルは、カルボン酸アイソスターであり、参照によりその全体が組み込まれる、Ｍｅａｎｗｅｌｌ，Ｓｙｎｏｐｓｉｓ ｏｆ Ｓｏｍｅ Ｒｅｃｅｎｔ Ｔａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｂｉｏｉｓｏｓｔｅｒｅｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｄｘ．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０２１／ｊｍ１０１３６９３における図２５に記載されているものなどの、他のカルボン酸アイソスターを代わりに使用することができる。
【０１２７】
実施形態１の別の実施形態では、J^1は、Ｍｅａｎｗｅｌｌに記載されているようなカルボン酸アイソスターであり得る。
【０１２８】
本開示の実施形態２は、実施形態１または実施形態１（ａ１）による化合物に関し、
R^1が、フェニル、５～６員のヘテロアリール、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6シクロアルケニル、
４～６員のヘテロシクロアルキル、または５～６員のヘテロシクロアルケニルであり、Ｒ

^{1}が、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されており、
Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、または５～６員のヘテロアリールであり、
Ｒ^{4}が、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキル、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{5}が、炭素に付着している場合、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、５～６員のヘテロシクロアルキル、
【化９】



もしくは
【化１０】



であり、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、もしくは５～６員のヘテロシクロアルキルが各々、任意に、１個の－Ｌ^{2}－Ｊ^{1}基および０～４個のＪ^{2}基で置換されているが、Ｊ^{1}が、炭素原子に直接結合されていることを条件とするか、
またはＲ^{5}が、窒素に付着している場合、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、もしくは５～６員のヘテロアリールであり、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、もしくは５～６員のヘテロアリールが各々、任意に、１個の－Ｌ^{2}－Ｊ^{1}基および１～４個のＪ^{2}基で置換されているが、Ｊ^{1}が、炭素原子に直接結合されていることを条件とし、
Ｒ^{6}が、少なくとも１個の窒素原子を含む５員のヘテロアリールであり、ヘテロアリールが、任意に、１～２個のＲ^{8}基で置換されており、
Ｒ^{7}が、Ｈ、ハロ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルであり、
Ｒ^{8}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレンであり、
各Ｒ^{10}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ハロアルキル、またはシクロプロピルであり、
各Ｒ^{11}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、もしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ハロアルキルであるか、または２個のＲ^{11}基が、両方のＲ^{11}基が付着している炭素原子と一緒になって接合して、シクロプロピル基を形成し、
各Ｒ^{12}が、Ｈであり、
Ｇ^{1}が、ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$シアノアルキルエチニレン、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$アルケニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルスルホニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレン、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、ジ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレン、アミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレン、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ヒドロキシアルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ハロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレン、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルＣ$_{2}$～Ｃ$_{5}$アルキニレン、４～６員のヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、またはフェニル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルコキシであるが、Ｇ^{1}が、窒素原子に付着している場合、Ｇ^{1}が、ＣＮではないことを条件とし、
各Ｇ^{2}が、独立して、ＣＮ、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ハロアルコキシ、ＯＨ、オキソ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ヒドロキシアルキルであるが、Ｇ^{2}が、窒素原子に付着している場合、Ｇ^{2}が、ＣＮ、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$

アルコキシ、C_1～C_5ハロアルコキシ、またはＯＨではないことを条件とし、
　J^1が、－Ｃ（R^{11}）$_2$－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1～C_5アルキル、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1～C_5アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－SO_2－C_1～C_5アルキル、－Ｎ（Ｈ）－SO_2－C_1～C_5アルキル、C_1～C_5アルキルスルホニル、テトラゾリル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{10}）$_2$であり、
　各J^2が、独立して、４～６員のヘテロシクロアルキル、－Ｏ－（４～６員のヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－C_3～C_6シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルアルコキシ、フェニル－C_1～C_5アルコキシ、C_1～C_5アルキル、C_1～C_5アルコキシ、ハロ、C_1～C_5ハロアルキル、C_1～C_5ハロアルコキシ、ＯＨ、C_1～C_5ヒドロキシアルキル、ＣＮ、C_1～C_5シアノアルキル、C_2～C_5アルキニル、C_3～C_6シクロアルキルエチニレン、C_3～C_6シクロアルキル、４～６員のヘテロシクロアルキル、または－Ｎ（R^{10}）$_2$であるが、J^2が窒素に付着している場合、J^2が、－Ｏ－（４～６員のヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－C_3～C_6シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルアルコキシ、フェニル－C_1～C_5アルコキシ、C_1～C_5アルコキシ、ハロ、C_1～C_5ハロアルコキシ、ＯＨ、ＣＮ、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_6シクロアルキルエチニレン、または－Ｎ（R^{10}）$_2$ではないことを条件とする。
【０１２９】
実施形態２の下位実施形態
　本開示の実施形態２（ａ）は、実施形態２に関し、
A^1が、R^6であり、A^2が、R^7であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｃであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｎであるか、または
A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃであるか、または
A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、R^5であり、A^4が、－Ｌ－R^1であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃである。
【０１３０】
　本開示の実施形態２（ｂ）は、実施形態２に関し、
A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃであるか、または
A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、R^5であり、A^4が、－Ｌ－R^1であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃである。
【０１３１】
　本開示の実施形態２（ｃ）は、実施形態２に関し、
A^1が、R^6であり、A^2が、R^7であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｃであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｎである。
【０１３２】
　本開示の実施形態２（ｄ）は、実施形態２に関し、
A^1が、R^6であり、A^2が、R^7であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｃであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃである。
【０１３３】
　本開示の実施形態２（ｅ）は、実施形態２に関し、
A^1が、R^6であり、A^2が、不在であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｃであり、X^2が、Ｎであり、X^3が、Ｃである。
【０１３４】
　本開示の実施形態２（ｆ）は、実施形態２に関し、
A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、－Ｌ－R^1であり、A^4が、R^5であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃである。
【０１３５】
　本開示の実施形態２（ｇ）は、実施形態２に関し、

A^1が、R^7であり、A^2が、R^6であり、A^3が、R^5であり、A^4が、－Ｌ－R^1であり、X^1が、Ｎであり、X^2が、Ｃであり、X^3が、Ｃである。

【０１３６】

本開示の実施形態２（ｈ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、または２（ｇ）に関し、Ｌは、結合である。

【０１３７】

本開示の実施形態２（ｉ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、または２（ｇ）に関し、Ｌは、結合または－ＣR^2R^3－である。

【０１３８】

本開示の実施形態２（ｊ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、または２（ｇ）に関し、Ｌは、－ＣR^2R^3－である。

【０１３９】

本開示の実施形態２（ｊ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、または２（ｇ）に関し、Ｌ－（CH_2）$_{1～2}$－ＣＨ＝ＣＨ－（CH_2）$_{0～1}$－。

【０１４０】

本開示の実施形態２（ｋ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、または２（ｇ）に関し、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）－である。

【０１４１】

本開示の実施形態２（ｌ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、または２（ｇ）に関し、Ｌは、－Ｓ（Ｏ）$_2$－である。

【０１４２】

本開示の実施形態２（ｍ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、または２（ｌ）に関し、R^1は、フェニルまたは５～６員のヘテロアリールであり、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されている。

【０１４３】

本開示の実施形態２（ｏ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、または２（ｌ）に関し、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されたフェニルである。

【０１４４】

本開示の実施形態２（ｐ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、または２（ｌ）に関し、R^1は、任意意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換された５～６員のヘテロアリールである。

【０１４５】

本開示の実施形態２（ｑ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、または２（ｌ）に関し、R^1は、C_3～C_6シクロアルキルまたはC_5～C_6シクロアルケニルであり、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されている。

【０１４６】

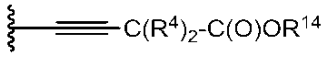
本開示の実施形態２（ｒ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、または２（ｌ）に関し、R^1は、４～９員のヘテロシクロアルキルまたは５～６員のヘテロシクロアルケニルであり、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されている。

【０１４７】

本開示の実施形態２（ｓ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、２（ｌ）

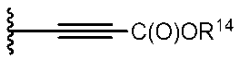
、２（ｍ）、２（ｎ）、２（ｏ）、２（ｐ）、２（ｑ）、または２（ｒ）に関し、Ｒ^{5}は、炭素に付着しており、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、５～６員のヘテロシクロアルキル、

【化１１】



または

【化１２】



であり、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、または５～６員のヘテロシクロアルキルは各々、任意に、１個の－Ｌ^{2}－Ｊ^{1}基および０～４個のＪ^{2}基で置換されているが、Ｊ^{1}が、炭素原子に直接結合されていることを条件とする。

【０１４８】

本開示の実施形態２（ｔ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、２（ｏ）、２（ｐ）、２（ｑ）、または２（ｒ）に関し、またはＲ^{5}は、窒素に付着しており、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、または５～６員のヘテロアリールであり、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、または５～６員のヘテロアリールは各々、任意に、１個の－Ｌ^{2}－Ｊ^{1}基および１～４個のＪ^{2}基で置換されているが、Ｊ^{1}が、炭素原子に直接結合されていることを条件とする。

【０１４９】

本開示の実施形態２（ｕ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、２（ｏ）、２（ｐ）、２（ｑ）、２（ｒ）、２（ｓ）、または２（ｔ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルである。

【０１５０】

本開示の実施形態２（ｖ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、２（ｏ）、２（ｐ）、２（ｑ）、２（ｒ）、２（ｓ）、または２（ｔ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。

【０１５１】

本開示の実施形態２（ｗ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、２（ｏ）、２（ｐ）、２（ｑ）、２（ｒ）、２（ｓ）、または２（ｔ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルまたはＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルである。

【０１５２】

本開示の実施形態２（ｘ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、２（ｏ）、２（ｐ）、２（ｑ）、２（ｒ）、２（ｓ）、または２（ｔ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＣＮ、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＯＨである。

【０１５３】

本開示の実施形態２（ｙ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、２（ｌ）

、２（ｍ）、２（ｎ）、２（ｏ）、２（ｐ）、２（ｑ）、２（ｒ）、２（ｓ）、または２（ｔ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルスルホニル、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$である。

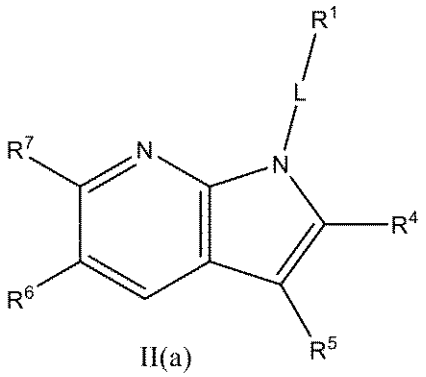
【０１５４】

本開示の実施形態２（ｚ）は、実施形態２、２（ａ）、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、２（ｏ）、２（ｐ）、２（ｑ）、２（ｒ）、２（ｓ）、または２（ｔ）に関し、Ｊ^{1}は、テトラゾリルである。

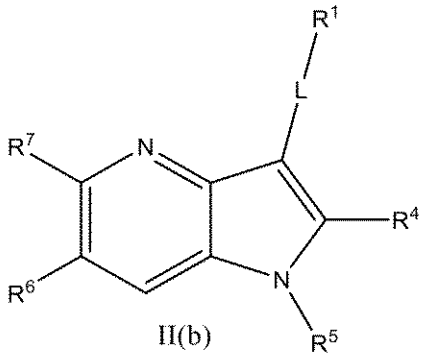
【０１５５】

本開示の実施形態３は、式ＩＩ（ａ）、ＩＩ（ｂ）、もしくはＩＩ（ｃ）を有する実施形態１もしくは２による化合物、

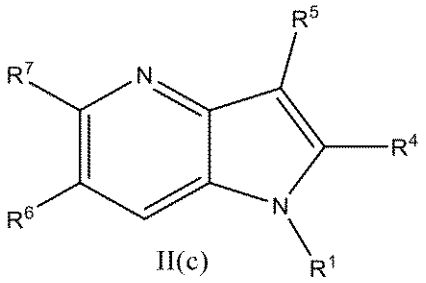
【化１３】



II(a)、



II(b)、



II(c)、

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは重水素化類似体に関する。

【０１５６】

実施形態３の下位実施形態

本開示の実施形態３（ａ１）は、式ＩＩ（ａ）またはＩＩ（ｂ）を有する実施形態３に関する。

【０１５７】

本開示の実施形態３（ａ）は、式ＩＩ（ａ）を有する実施形態３に関する。

【０１５８】

本開示の実施形態３（ｂ）は、式ＩＩ（ｂ）を有する実施形態３に関する。

【０１５９】

本開示の実施形態３（ｃ）は、式ＩＩ（ｃ）を有する実施形態３に関する。

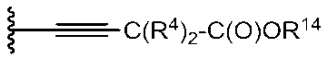
【０１６０】

本開示の実施形態３（ｄ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、または３（ｃ）に関し、Ｌは、結合である。

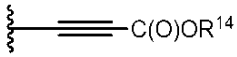
【０１６１】

本開示の実施形態３（ｅ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、または

３（ｃ）に関し、Ｌは、結合、または－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－である。
【０１６２】
本開示の実施形態３（ｆ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、または３（ｃ）に関し、Ｌは、－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－である。
【０１６３】
本開示の実施形態３（ｇ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、または３（ｆ）に関し、Ｒ^{1}は、フェニルまたは５～６員のヘテロアリールであり、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されている。
【０１６４】
本開示の実施形態３（ｈ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、または３（ｆ）に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたフェニルである。
【０１６５】
本開示の実施形態３（ｉ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、または３（ｆ）に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換された５～６員のヘテロアリールである。
【０１６６】
本開示の実施形態３（ｊ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、または３（ｆ）に関し、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルまたはＣ$_{5}$～Ｃ$_{6}$シクロアルケニルであり、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されている。
【０１６７】
本開示の実施形態３（ｋ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、または３（ｆ）に関し、Ｒ^{1}は、４～９員のヘテロシクロアルキル、または５～６員のヘテロシクロアルケニルであり、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されている。
【０１６８】
本開示の実施形態３（ｌ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、３（ｆ）、３（ｇ）、３（ｈ）、３（ｉ）、３（ｊ）、または３（ｋ）に関し、Ｒ^{5}は、炭素に付着しており、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、５～６員のヘテロシクロアルキル、
【化１４】



または
【化１５】



であり、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは各々、任意に、１個の－Ｌ^{2}－Ｊ^{1}基および０～４個のＪ^{2}基で置換されているが、Ｊ^{1}が、炭素原子に直接結合していることを条件とする。
【０１６９】
本開示の実施形態３（ｍ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、３（ｆ）、３（ｇ）、３（ｈ）、３（ｉ）、３（ｊ）、または３（ｋ）に関し、Ｒ^{5}は、窒素に付着しており、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、または５～６員のヘテロアリールであり、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、または５～６員のヘテロアリールは各々、任意に、１個

の－Ｌ^{2}－Ｊ^{1}基および１～４個のＪ^{2}基で置換されているが、Ｊ^{1}が、炭素原子に直接結合していることを条件とする。

【０１７０】

本開示の実施形態３（ｎ）は、３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、３（ｆ）、３（ｇ）、３（ｈ）、３（ｉ）、３（ｊ）、３（ｋ）、３（ｌ）、または３（ｍ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルである。

【０１７１】

本開示の実施形態３（ｏ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、３（ｆ）、３（ｇ）、３（ｈ）、３（ｉ）、３（ｊ）、３（ｋ）、３（ｌ）、または３（ｍ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。

【０１７２】

本開示の実施形態３（ｐ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、３（ｆ）、３（ｇ）、３（ｈ）、３（ｉ）、３（ｊ）、３（ｋ）、３（ｌ）、または３（ｍ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルまたは－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルである。

【０１７３】

本開示の実施形態３（ｑ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、３（ｆ）、３（ｇ）、３（ｈ）、３（ｉ）、３（ｊ）、３（ｋ）、３（ｌ）、または３（ｍ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＣＮ、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＯＨである。

【０１７４】

本開示の実施形態３（ｒ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、３（ｆ）、３（ｇ）、３（ｈ）、３（ｉ）、３（ｊ）、３（ｋ）、３（ｌ）、または３（ｍ）に関し、Ｊ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルスルホニル、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$である。

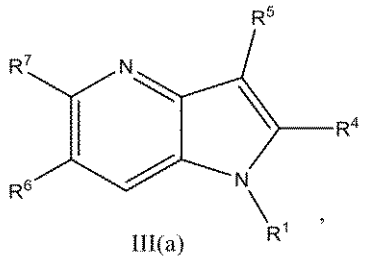
【０１７５】

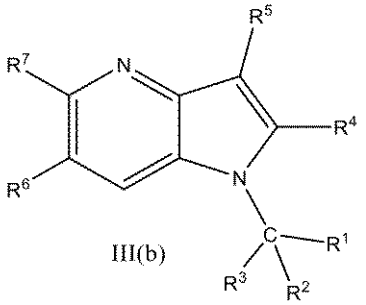
本開示の実施形態３（ｓ）は、実施形態３、３（ａ１）、３（ａ）、３（ｂ）、３（ｃ）、３（ｄ）、３（ｅ）、３（ｆ）、３（ｇ）、３（ｈ）、３（ｉ）、３（ｊ）、３（ｋ）、３（ｌ）、または３（ｍ）に関し、Ｊ^{1}は、テトラゾリルである。

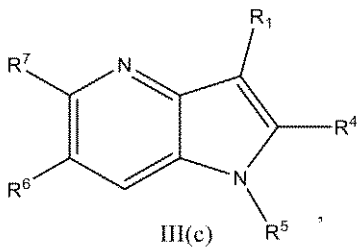
【０１７６】

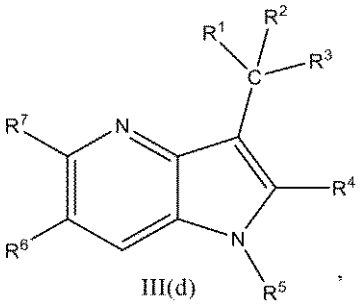
本開示の実施形態４は、式ＩＩＩ（ａ）～ＩＩＩ（ｆ）のうちのいずれか１つを有する、その任意のサブ実施形態を含む、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物、

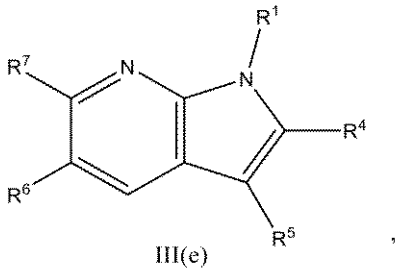
【化１６】

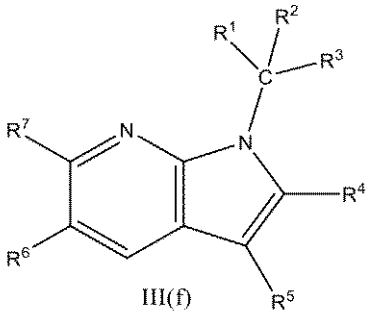

III(a)


III(b)


III(c)


III(d)


III(e)


III(f)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは重水素化類似体に関する。

【０１７７】

実施形態４の下位実施形態

本開示の実施形態４（ａ１）は、式ＩＩＩ（ａ）、ＩＩＩ（ｃ）、ＩＩＩ（ｄ）、ＩＩＩ（ｅ）、またはＩＩＩ（ｆ）のうちのいずれか１つを有する実施形態４に関する。

【０１７８】

本開示の実施形態４（ａ２）は、式ＩＩＩ（ａ）、ＩＩＩ（ｃ）、またはＩＩＩ（ｄ）のうちのいずれか１つを有する実施形態４に関する。

【０１７９】

本開示の実施形態４（ａ）は、式ＩＩＩ（ａ）、ＩＩＩ（ｂ）、ＩＩＩ（ｃ）、またはＩＩＩ（ｄ）のうちのいずれか１つを有する実施形態４に関する。

【０１８０】

本開示の実施形態４（ｂ）は、式ＩＩＩ（ｅ）またはＩＩＩ（ｆ）を有する実施形態４に関する。

【０１８１】

本開示の実施形態４（ｃ）は、式ＩＩＩ（ａ）を有する実施形態４に関する。

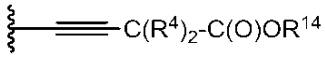
【０１８２】

本開示の実施形態４（ｄ）は、式ＩＩＩ（ｂ）を有する実施形態４に関する。

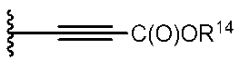
【０１８３】

本開示の実施形態４（ｅ）は、式ＩＩＩ（ｃ）を有する実施形態４に関する。

【０１８４】
本開示の実施形態４（ｆ）は、式ＩＩＩ（ｄ）を有する実施形態４に関する。
【０１８５】
本開示の実施形態４（ｇ）は、式ＩＩＩ（ｅ）を有する実施形態４に関する。
【０１８６】
本開示の実施形態４（ｈ）は、式ＩＩＩ（ｆ）を有する実施形態４に関する。
【０１８７】
本開示の実施形態４（ｉ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、または４（ｈ）に関し、R^1は、フェニルまたは５～６員のヘテロアリールであり、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されている。
【０１８８】
本開示の実施形態４（ｊ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、または４（ｈ）に関し、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されたフェニルである。
【０１８９】
本開示の実施形態４（ｋ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、または４（ｈ）に関し、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換された５～６員のヘテロアリールである。
【０１９０】
本開示の実施形態４（ｌ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、または４（ｈ）に関し、R^1は、C_3～C_6シクロアルキルまたはC_5～C_6シクロアルケニルであり、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されている。
【０１９１】
本開示の実施形態４（ｍ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、または４（ｈ）に関し、R^1は、４～９員のヘテロシクロアルキルまたは５～６員のヘテロシクロアルケニルであり、R^1は、任意に、１個のG^1基および１～３個のG^2基で置換されている。
【０１９２】
本開示の実施形態４（ｎ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、４（ｈ）、４（ｉ）、４（ｊ）、４（ｋ）、４（ｌ）、または４（ｍ）に関し、R^5は、炭素に付着しており、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、５～６員のヘテロシクロアルキル、
【化１７】



または
【化１８】



であり、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは各々、任意に、１個の－L^2－J^1基および０～４個のJ^2基で置換されているが、J^1が、炭素原子に直接結合していることを条件とする。
【０１９３】
本開示の実施形態４（ｏ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（

ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、４（ｈ）、４（ｉ）、４（ｊ）、４（ｋ）、４（ｌ）、もしくは４（ｍ）に関し、またはR^5は、窒素に付着しており、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、もしくは５～６員のヘテロアリールであり、４～６員のシクロアルキル、シクロヘキセニル、フェニル、もしくは５～６員のヘテロアリールは各々、任意に、１個の－L^2－J^1基および１～４個のJ^2基で置換されているが、J^1が、炭素原子に直接結合していることを条件とする。

【０１９４】

本開示の実施形態４（ｐ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、４（ｈ）、４（ｉ）、４（ｊ）、４（ｋ）、４（ｌ）、４（ｍ）、４（ｎ）、または４（ｏ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1～C_5アルキルである。

【０１９５】

本開示の実施形態４（ｑ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、４（ｈ）、４（ｉ）、４（ｊ）、４（ｋ）、４（ｌ）、４（ｍ）、４（ｎ）、または４（ｏ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨである。

【０１９６】

本開示の実施形態４（ｒ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、４（ｈ）、４（ｉ）、４（ｊ）、４（ｋ）、４（ｌ）、４（ｍ）、４（ｎ）、または４（ｏ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1～C_5アルキルまたは－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1～C_5アルキルである。

【０１９７】

本開示の実施形態４（ｓ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、４（ｈ）、４（ｉ）、４（ｊ）、４（ｋ）、４（ｌ）、４（ｍ）、４（ｎ）、または４（ｏ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＣＮ、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＯＨである。

【０１９８】

本開示の実施形態４（ｔ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、４（ｈ）、４（ｉ）、４（ｊ）、４（ｋ）、４（ｌ）、４（ｍ）、４（ｎ）、または４（ｏ）に関し、J^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－SO_2－C_1～C_5アルキル、－Ｎ（Ｈ）－SO_2－C_1～C_5アルキル、C_1～C_5アルキルスルホニル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{10}）$_2$である。

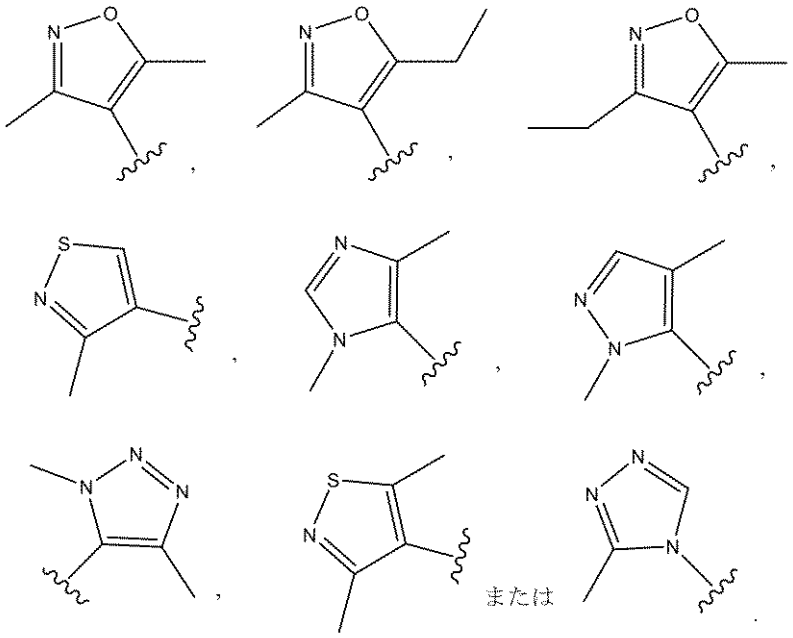
【０１９９】

本開示の実施形態４（ｕ）は、実施形態４、４（ａ１）、４（ａ２）、４（ａ）、４（ｂ）、４（ｃ）、４（ｄ）、４（ｅ）、４（ｆ）、４（ｇ）、４（ｈ）、４（ｉ）、４（ｊ）、４（ｋ）、４（ｌ）、４（ｍ）、４（ｎ）、または４（ｏ）に関し、J^1は、テトラゾリルである。

【０２００】

本開示の実施形態５は、実施形態１～４（それらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、R^6は、

【化１９】

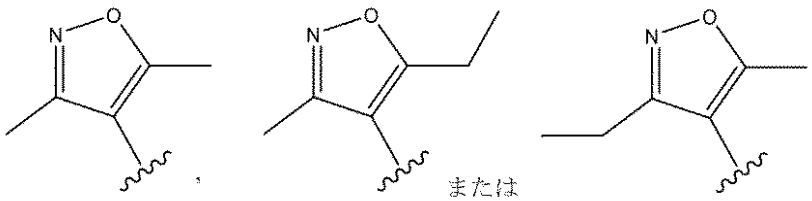


である。

【０２０１】

本開示の実施形態６は、実施形態１～５（それらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、R^6は、

【化２０】



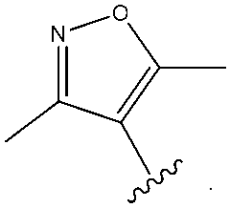
である。

【０２０２】

実施形態６の下位実施形態

本開示の実施形態６（ａ）は、実施形態６に関し、R^6は、

【化２１】

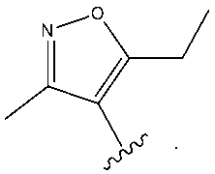


である。

【０２０３】

本開示の実施形態６（ｂ）は、実施形態６に関し、R^6は、

【化２２】

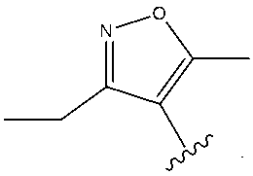


である。

【０２０４】

本開示の実施形態６（ｃ）は、実施形態６に関し、R^6は、

【化２３】



である。

【０２０５】

本開示の実施形態７は、実施形態１～６（それらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、R^4は、Ｈ、ＯＨ、CF_3、またはCH_3である。

【０２０６】

実施形態７の下位実施形態

本開示の実施形態７（ａ）は、実施形態７に関し、R^4は、Ｈ、CF_3、またはCH_3である。

【０２０７】

本開示の実施形態７（ｂ）は、実施形態７に関し、R^4は、Ｈである。

【０２０８】

本開示の実施形態７（ｃ）は、実施形態７に関し、R^4は、CF_3またはCH_3である。

【０２０９】

本開示の実施形態７（ｄ）は、実施形態７に関し、R^4は、CH_3である。

【０２１０】

本開示の実施形態８は、実施形態１、２、３、５、６または７（それらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、Ｌは、結合、－CH_2－、－（CH_2）$_2$－、ＣＨ（CH_3）－、ＣＨ（CH_2CH_3）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル）－、－ＣＨ（ピリジル）－、－Ｃ（CH_3）（ピリジル）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、または－Ｃ（Ｈ）（CH_2CN）－である。

本開示の実施形態および下位実施形態で使用される「該当する場合」という用語は、前の下位実施形態が後の実施形態よりも範囲が狭い該当しない場合を除外することを意味する。例えば、実施形態８は、実施形態２（ｈ）～２（ｌ）よりも範囲が広いため、実施形態８は、下位実施形態２（ｈ）～２（ｌ）に適用することはできない。本開示における実施形態および下位実施形態のこの解釈は、「該当する場合」という用語が使用されているかどうかにかかわらず、すべての場合に適用される。

【０２１１】

実施形態８の下位実施形態

本開示の実施形態８（ａ）は、実施形態８に関し、Ｌは、結合である。

【０２１２】

本開示の実施形態８（ｂ）は、実施形態８に関し、Ｌは、－CH_2－、－（CH_2）$_2$－、ＣＨ（CH_3）－、または$CH(CH_2CH_3)$－である。

【０２１３】

本開示の実施形態８（ｃ）は、実施形態８に関し、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｓ（Ｏ）$_2$－である。

【０２１４】

本開示の実施形態８（ｄ）は、実施形態８に関し、Ｌは、－ＣＨ（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル）－である。

【０２１５】

本開示の実施形態８（ｅ）は、実施形態８に関し、Ｌは、－ＣＨ（ピリジル）－または－Ｃ（ＣＨ$_3$）（ピリジル）－である。

【０２１６】

本開示の実施形態８（ｆ）は、実施形態８に関し、Ｌは、－Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_2$ＣＮ）－である。

【０２１７】

本開示の実施形態９は、実施形態１～８（該当する場合、それらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、Ｒ^{1}は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、シクロヘキセニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ－２Ｈ－フラニル、オキセタニル、アゼチジン、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル１，１－ジオキシド、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル１－オキシド、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル、テトラヒドロチエニル、またはチエニルであり、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されている。

【０２１８】

実施形態９の下位実施形態

本開示の実施形態９（ａ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、フェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されている。

【０２１９】

本開示の実施形態９（ｂ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、またはシクロヘキシニルであり、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されている。

【０２２０】

本開示の実施形態９（ｃ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ－２Ｈ－フラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル１，１－ジオキシド、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル１－オキシド、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル、またはテトラヒドロチオフェニルであり、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されている。

【０２２１】

本開示の実施形態９（ｄ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたフェニルである。

【０２２２】

本開示の実施形態９（ｆ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたピリジルである。

【０２２３】

本開示の実施形態９（ｇ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたピリミジニルである。

【０２２４】

本開示の実施形態９（ｈ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルである。

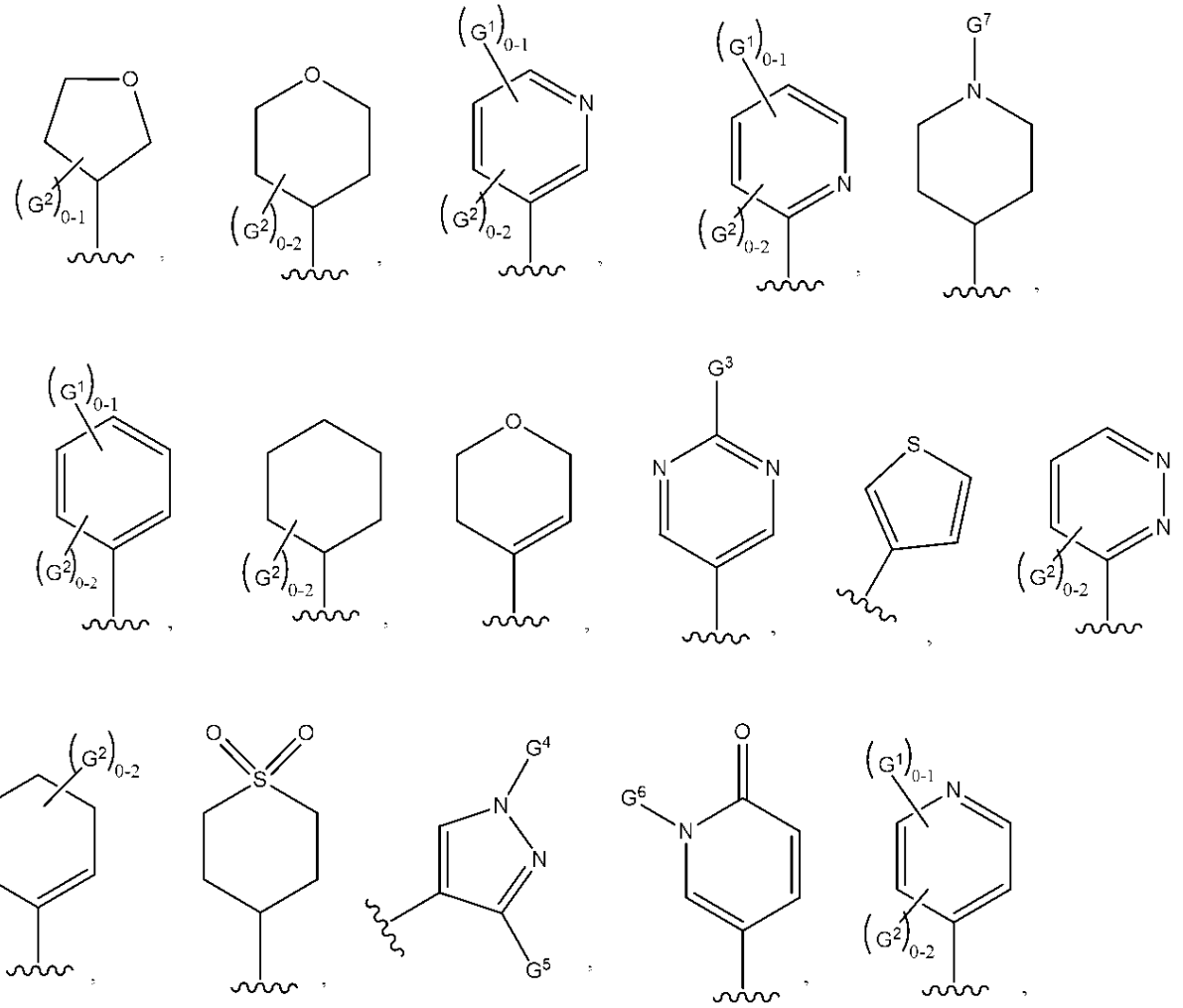
【０２２５】

本開示の実施形態９（ｊ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基およ

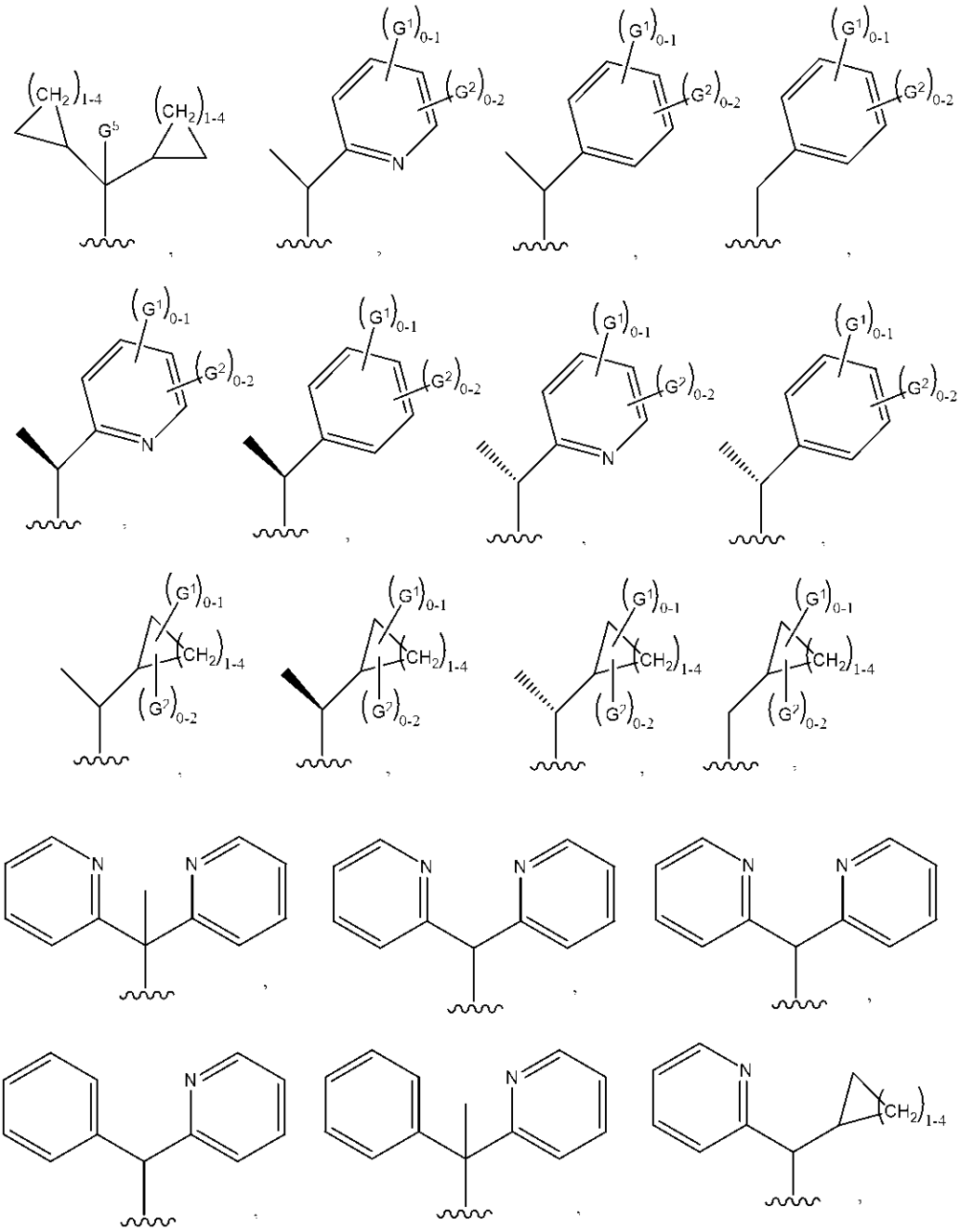
び１～３個のＧ^{2}基で置換されたモルホリニルである。
【０２２６】
本開示の実施形態９（ｋ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたピペラジニルである。
【０２２７】
本開示の実施形態９（ｌ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたピペリジニルである。
【０２２８】
本開示の実施形態９（ｍ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたピロリジニルである。
【０２２９】
本開示の実施形態９（ｎ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたテトラヒドロ－２Ｈ－フラニルである。
【０２３０】
本開示の実施形態９（ｏ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたテトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルである。
【０２３１】
本開示の実施形態９（ｐ）は、実施形態９に関し、Ｒ^{1}は、任意に、１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で置換されたテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニルである。
【０２３２】
本開示の実施形態１０は、実施形態１～９（該当する場合はそれらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、
Ｒ^{1}が、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、（ｆ）、（ｇ）、（ｈ）、（ｉ）、（ｊ）、（ｋ）、（ｌ）、または（ｍ）のうちの１つである。
（ａ）任意に、１～３個のＧ^{2}基で置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル（Ｇ^{2}は、Ｆ、シアノ、または－ＣＨ$_{2}$ＣＮである）、
（ｂ）１個のＧ^{1}基および１～３個のＧ^{2}基で任意に置換されたフェニル（Ｇ^{1}は、ベンジルオキシ、－Ｃ（＝ＣＨ$_{2}$）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－シクロプロピル、シクロプロピル、シアノ、または－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、各Ｇ^{2}は、独立して、－ＯＣＨＦ$_{2}$、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、および－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－ＯＨである）、
（ｃ）１個のＧ^{1}基および１～２個のＧ^{2}基で任意に置換されたピリジル（Ｇ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、シクロプロピル、またはシクロプロピルアルキニレンであり、各Ｇ^{2}は、独立して、Ｆ、ＣＮ、ＯＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{3}$、ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、およびＣｌである）、
（ｄ）１個のＧ^{1}基および１～２個のＧ^{2}基で任意に置換されたピラゾリル（Ｒ^{1}が、ピラゾリルである場合、Ｌが結合であることを条件とし、－ＮＨ－または＝ＣＨ－の水素原子を置換することができるＧ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－ＳＯ$_{2}$－ＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、シクロプロピル、－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ＣＮ、または－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$であり、－ＮＨ－または＝ＣＨ－の水素原子を置換することができる各Ｇ^{2}は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、およびヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）、
（ｅ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ＯＣＨ$_{3}$、ｎ－アゼチジニル、もしくはシクロプロピルで任意に置換されたピリミジニル、
（ｆ）ピリダジニル、
（ｇ）各々独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃｌ、およびＦである、１～２個の基で任意に置換されたテトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、
（ｈ）各々独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、ヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃｌ、およびＦである、１～２個の基で任意に置換されたテトラヒドロ－

２Ｈ－フラニル、
（ｉ）各々独立して、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、およびヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキルである、１～２個の基で任意に置換されたモルホリニル、
（ｊ）オキセタニル、
（ｋ）各々独立して、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、およびヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキルである、１～２個の基で任意に置換されたピペリジニル、
（ｌ）各々独立して、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃｌ、およびＦである、１～２個の基で任意に置換されたシクロヘキセニル、または
（ｍ）チエニル。

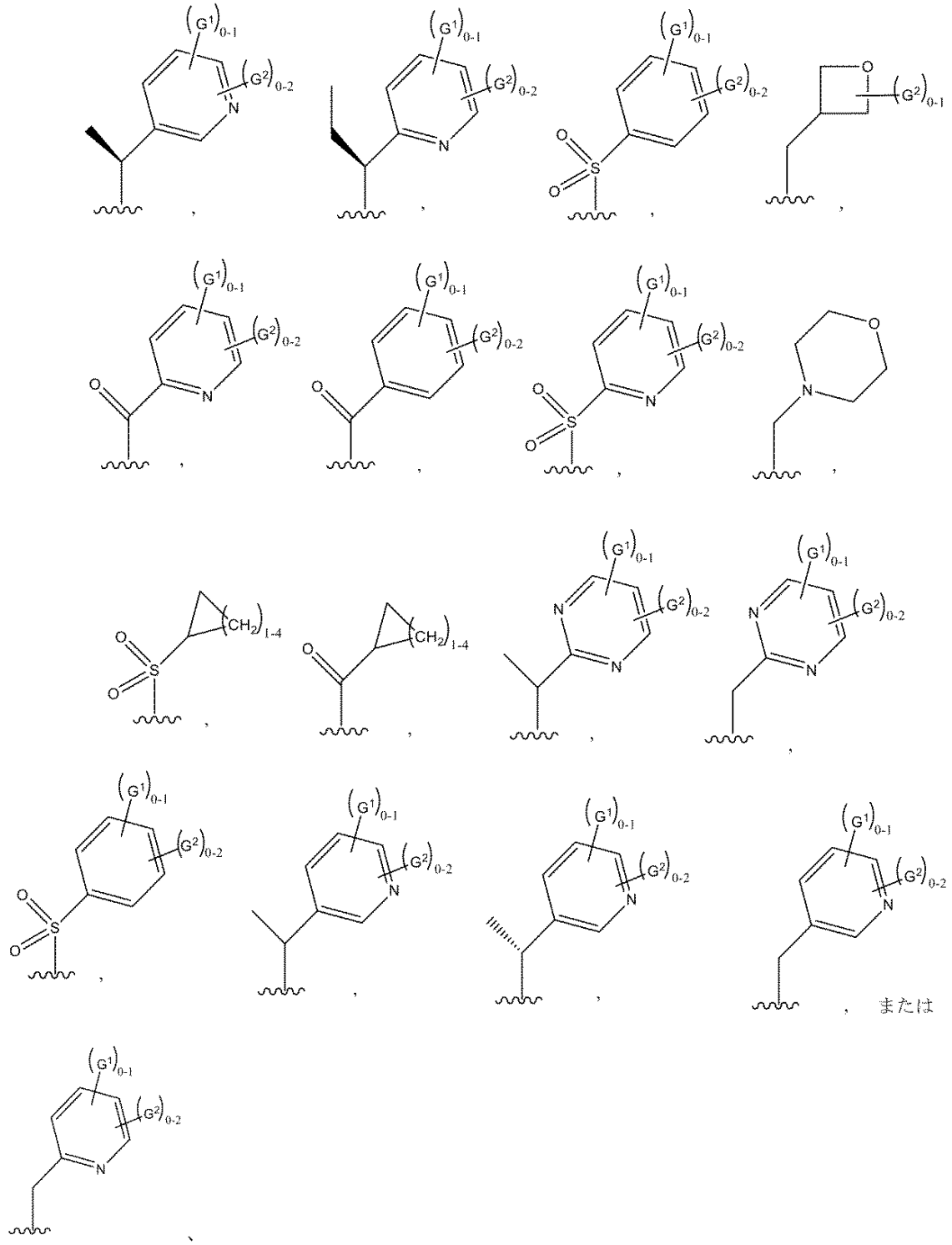
【０２３３】
実施形態１０の下位実施形態
本開示の実施形態１１は、実施形態１～７（該当する場合はそれらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、－Ｌ－Ｒ１は、
【化２４－１】



【化２４－２】



【化２４－３】



式中、

G^3が、Ｈ、ＯＣＨ$_3$、Ｎ－アゼチジニル、ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、シクロプロピルであり、

G^4が、Ｈ、ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$－ＳＯ$_2$－ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＯＨ）、シクロプロピル、－ＣＨ$_2$－シクロプロピル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＣＮ、または－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$であり、

G^5が、ＨまたはＯＨであり、

G^6が、ＨまたはＣＨ$_3$であり、

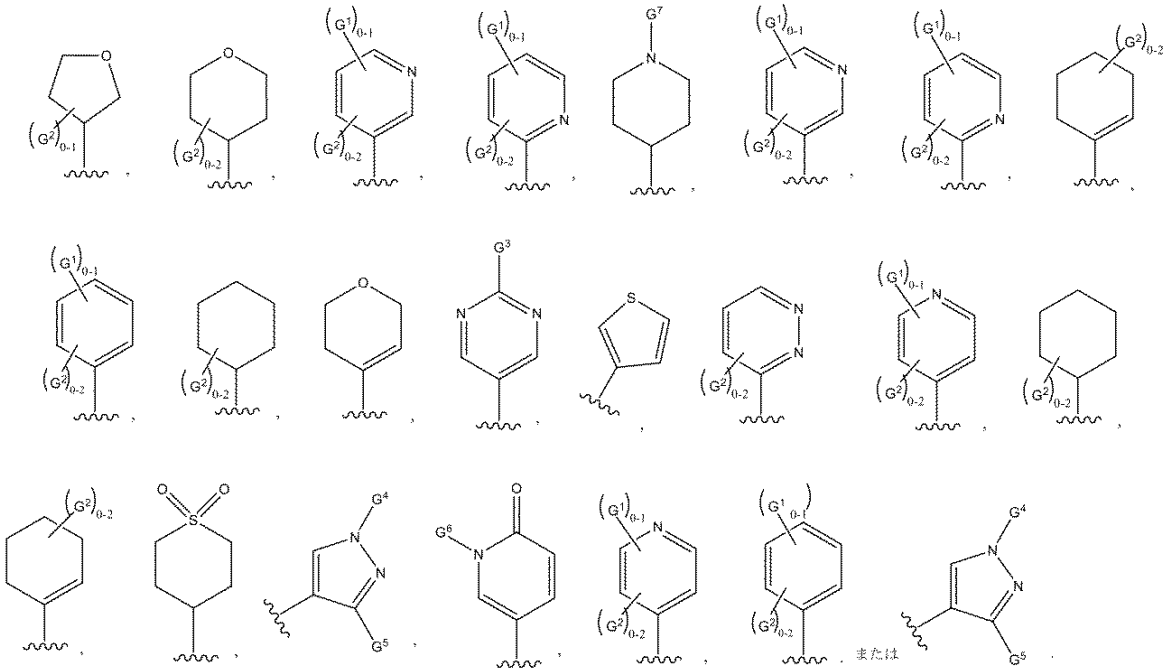
G^7が、H、CH_3、－$(CH_2)N(CH_3)_2$、－SO_2-CH_3、－$CH_2-SO_2-CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、
－$CH_2C(CH_3)_2(OH)$、シクロプロピル、－CH_2－シクロプロピル、－$(CH_2)_2-CN$、－$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、－$C(O)OC(CH_3)_3$、－$C(O)CH_3$、または－$C(O)C(CH_3)_3$である。

【０２３４】

実施形態１１の下位実施形態

本開示の実施形態１１（ａ）は、実施形態１１に関し、－Ｌ－R^1は、

【化２５】

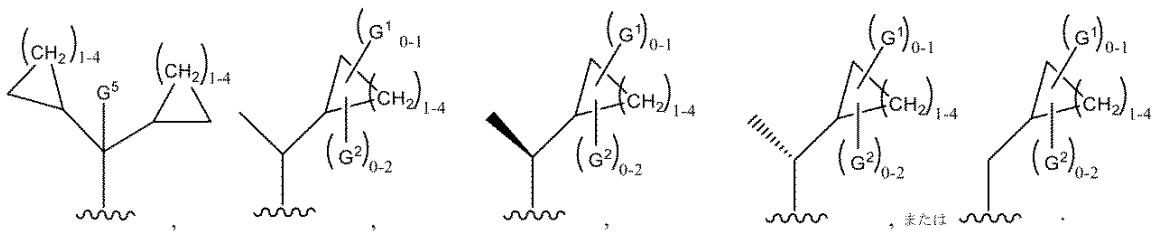


である。

【０２３５】

本開示の実施形態１１（ｂ）は、実施形態１１に関し、－Ｌ－R^1は、

【化２６】

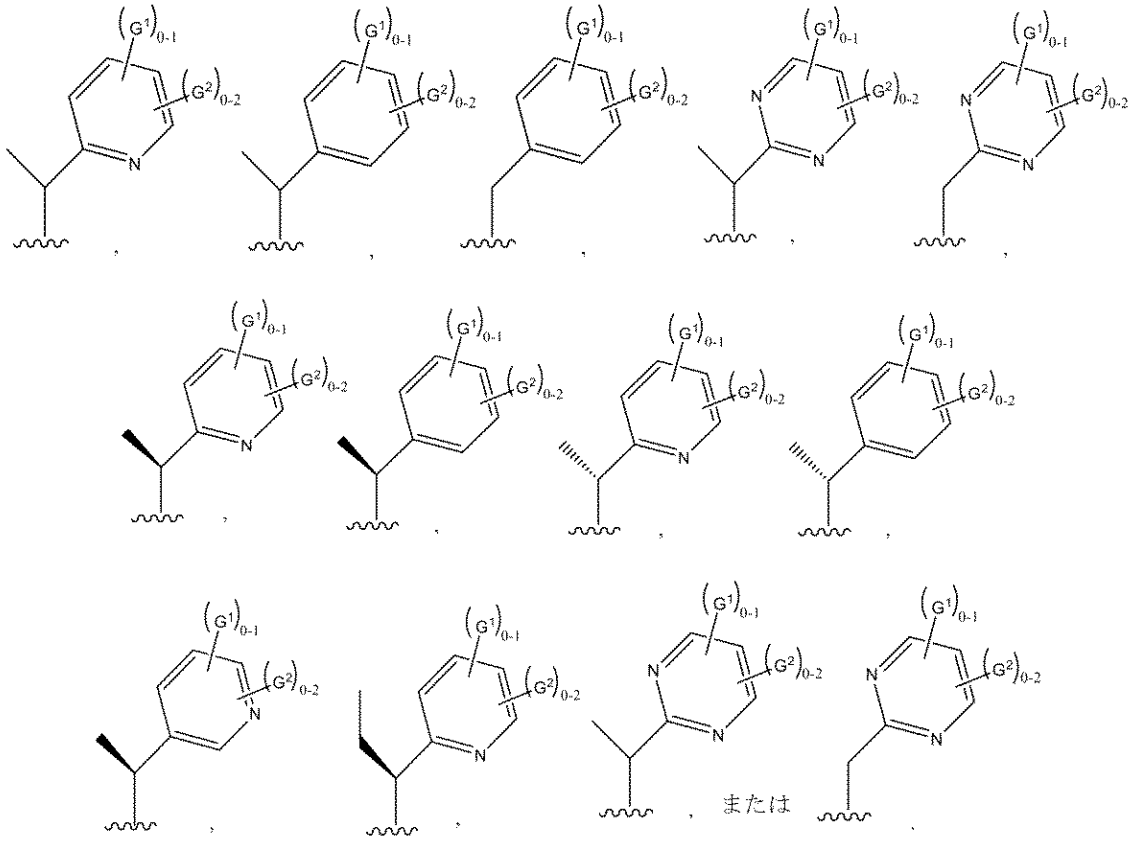


である。

【０２３６】

本開示の実施形態１１（ｃ）は、実施形態１１に関し、－Ｌ－R^1は、

【化２７】

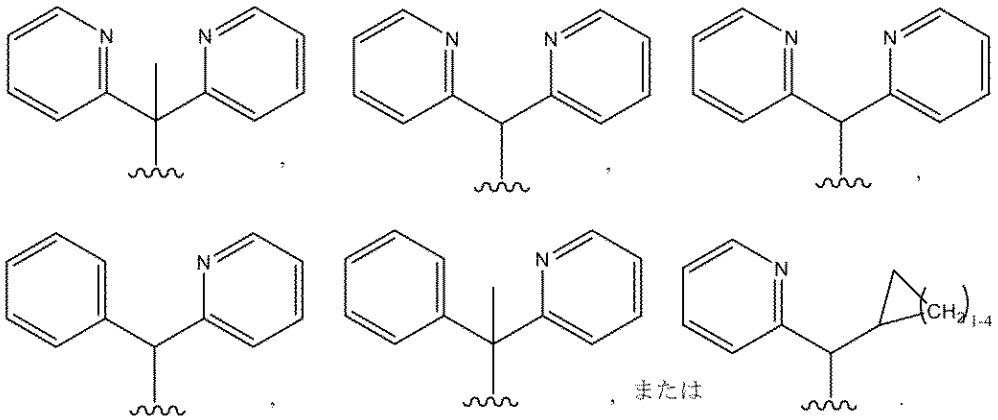


である。

【０２３７】

本開示の実施形態１１（ｄ）は、実施形態１１に関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化２８】



である。

【０２３８】

本開示の実施形態１２は、実施形態１１（該当する場合はその任意の下位実施形態を含む）による化合物に関し、

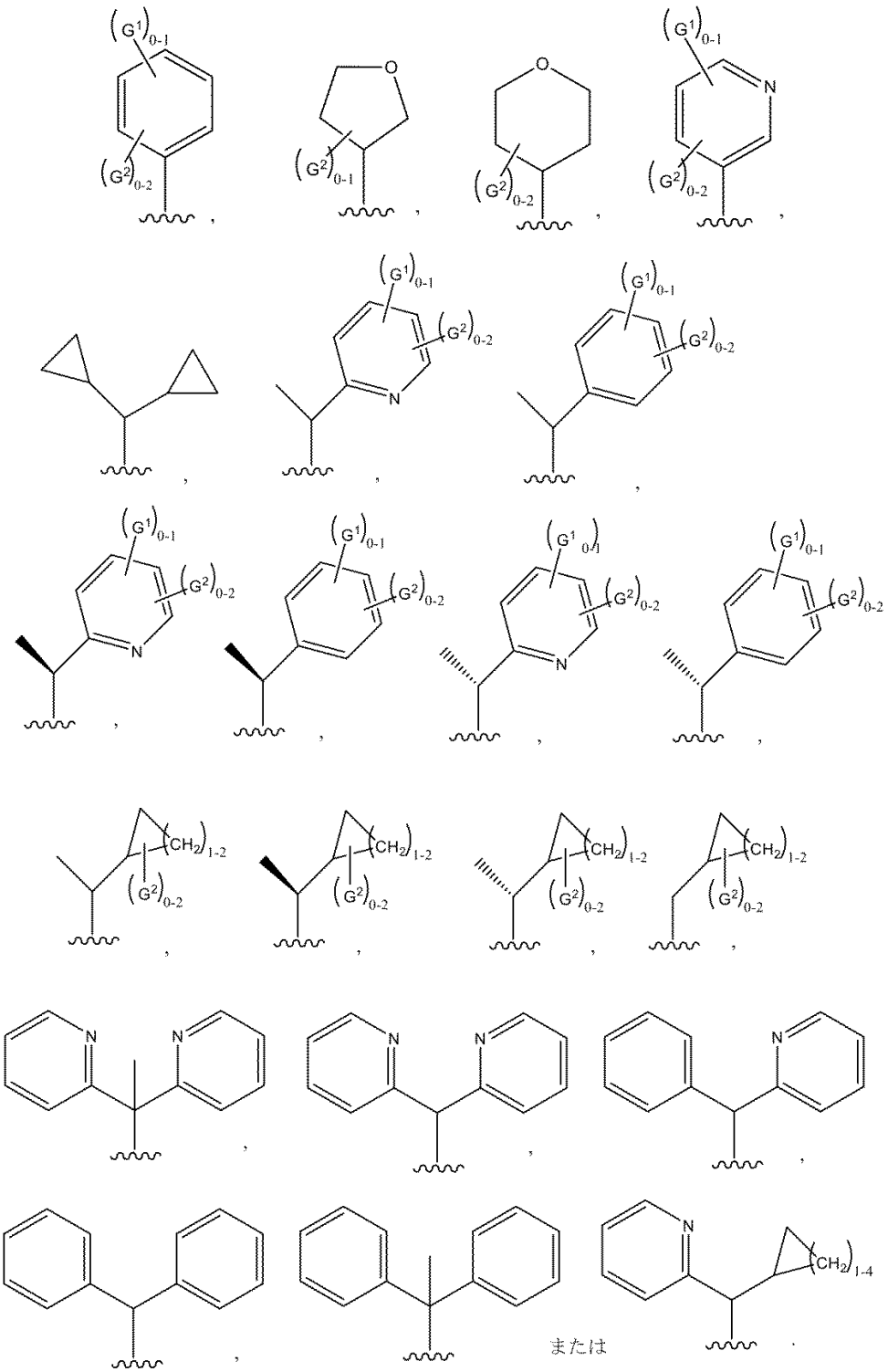
Ｇ^{1}が、ベンジルオキシ、－Ｃ（＝ＣＨ$_{2}$）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－シクロプロピル、シクロプロピル、－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル、シクロプロピルアルキニレン、－ＣＨ$_{2}$－ＳＯ$_{2}$－ＣＨ$_{3}$、－ＳＯ$_{2}$－ＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、および－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、シアノ、または－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、

各G^2が、独立して、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＣＨ$_3$、ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＮ、ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＯＨ）、および－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－ＯＨである。

【０２３９】

本開示の実施形態１３は、実施形態１１による化合物に関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化２９】



である。

【０２４０】

本開示の実施形態１４は、実施形態１３による化合物に関し、G^1が、ベンジルオキシ、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－シ

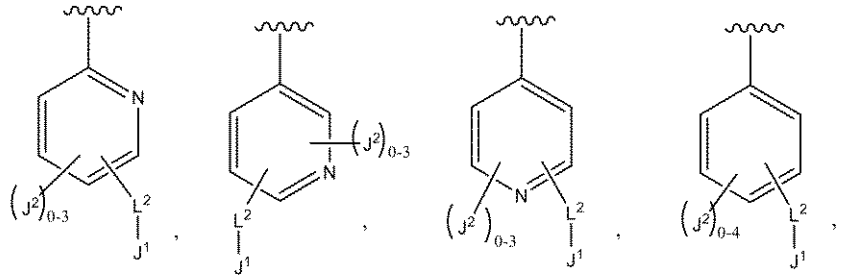
クロプロピル、シクロプロピル、－CH_2－シクロプロピル、シクロプロピルアルキニレン、－CH_2－SO_2－CH_3、－SO_2－CH_3、－（CH_2）N（CH_3）$_2$、－（CH_2）$_2$－N（CH_3）$_2$、－CH_2－シクロプロピル、－（CH_2）$_2$－CN、－C（O）OC（CH_3）$_3$、－C（O）CH_3、－C（O）C（CH_3）$_3$、－CH_2C（O）N（CH_3）$_2$、シアノ、または－SO_2CH_3であり、

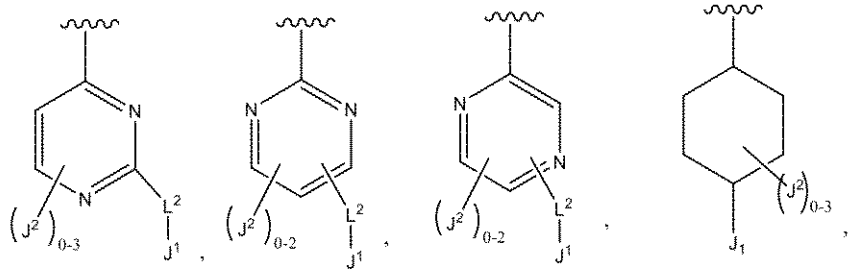
各G^2が、独立して、－$OCHF_2$、－OCH_2F、Cl、F、－OCH_3、OH、－OCF_3、CH_3、－CH（CH_3）$_2$、CF_3、－CH_2CN、CH_2C（CH_3）$_2$（OH）、および－C（CH_3）$_2$－OHである。

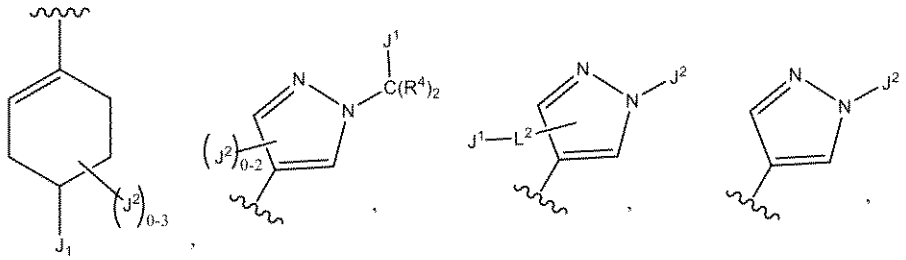
【０２４１】

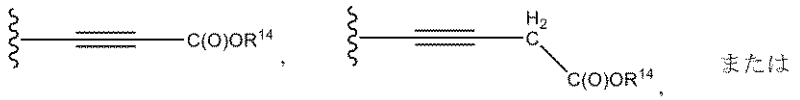
本開示の実施形態１５は、実施形態１～１４（該当する場合はそれらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、R^5は、炭素に付着している場合、

【化３０】









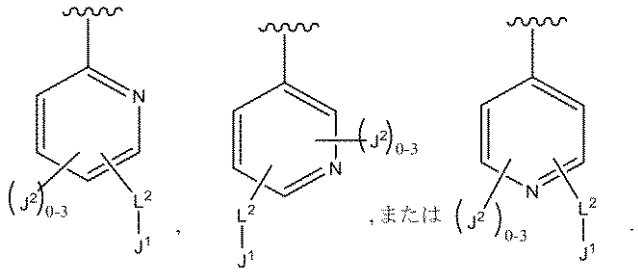
である。

【０２４２】

実施形態１５の下位実施形態

本開示の実施形態１５（ａ）は、実施形態１５に関し、Ｒ^{5}は、

【化３１】

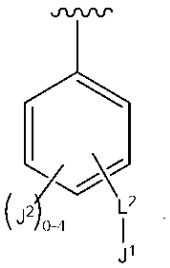


である。

【０２４３】

本開示の実施形態１５（ｂ）は、実施形態１５に関し、Ｒ^{5}は、

【化３２】

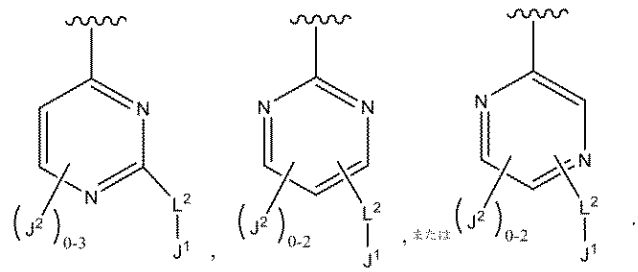


である。

【０２４４】

本開示の実施形態１５（ｃ）は、実施形態１５に関し、Ｒ^{5}は、

【化３３】

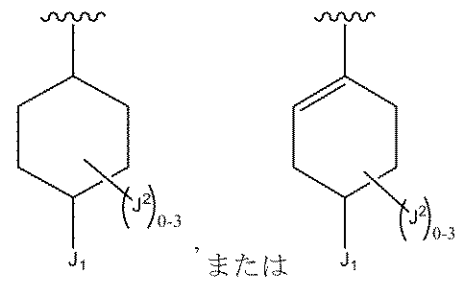


である。

【０２４５】

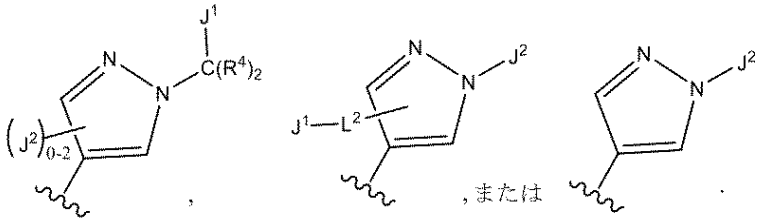
本開示の実施形態１５（ｄ）は、実施形態１５に関し、Ｒ^{5}は、

【化３４】

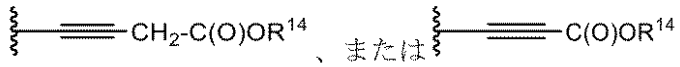


である。

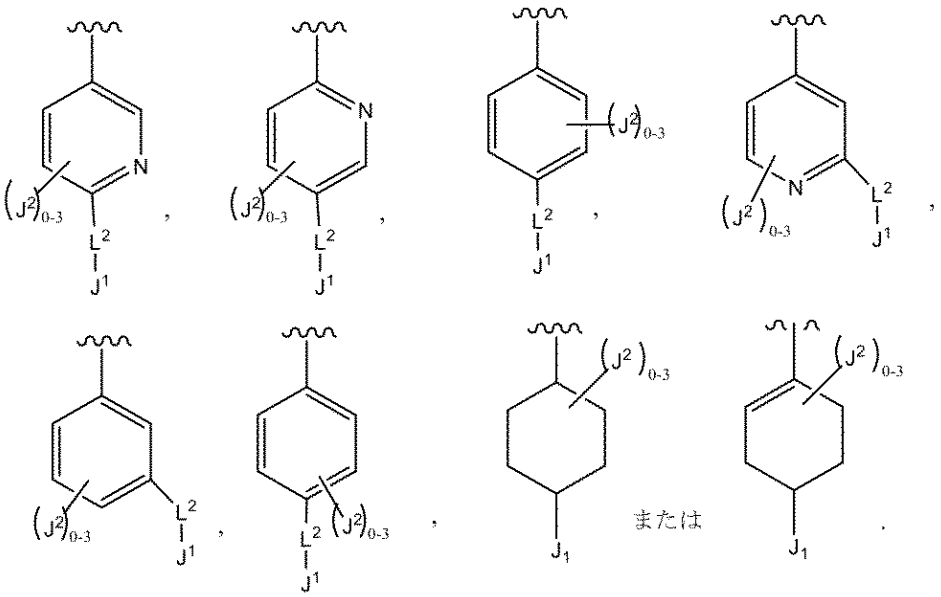
【０２４６】
本開示の実施形態１５（ｄ）は、実施形態１５に関し、Ｒ^{5}は、
【化３５】



である。
【０２４７】
本開示の実施形態１５（ｅ）は、実施形態１５に関し、Ｒ^{5}は、
【化３６】

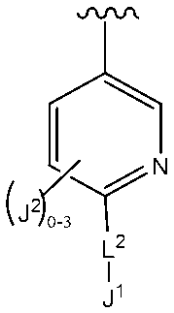


である。
【０２４８】
本開示の実施形態１６は、実施形態１～１４（該当する場合はそれらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、Ｒ^{5}は、
【化３７】



である。
【０２４９】
実施形態１６の下位実施形態
本開示の実施形態１６（ａ）は、実施形態１６に関し、Ｒ^{5}は、

【化３８】

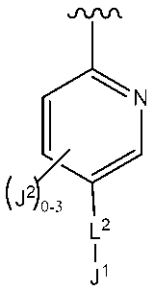


である。

【０２５０】

本開示の実施形態１６（ｂ）は、実施形態１６に関し、R^5は、

【化３９】

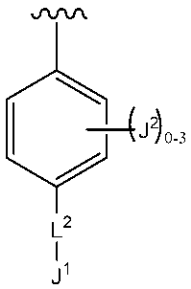


である。

【０２５１】

本開示の実施形態１６（ｃ）は、実施形態１６に関し、R^5は、

【化４０】

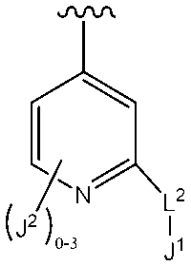


である。

【０２５２】

本開示の実施形態１６（ｄ）は、実施形態１６に関し、R^5は、

【化４１】

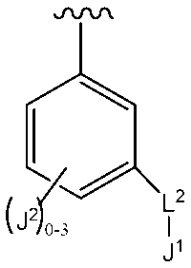


である。

【０２５３】

本開示の実施形態１６（ｅ）は、実施形態１６に関し、Ｒ^{5}は、

【化４２】

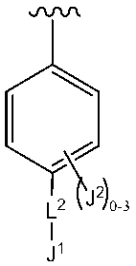


である。

【０２５４】

本開示の実施形態１６（ｆ）は、実施形態１６に関し、Ｒ^{5}は、

【化４３】

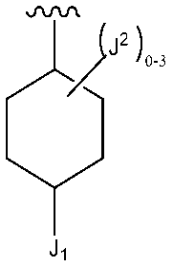


である。

【０２５５】

本開示の実施形態１６（ｇ）は、実施形態１６に関し、Ｒ^{5}は、

【化４４】

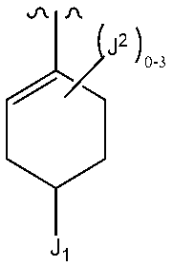


である。

【０２５６】

本開示の実施形態１６（ｈ）は、実施形態１６に関し、Ｒ^{5}は、

【化４５】

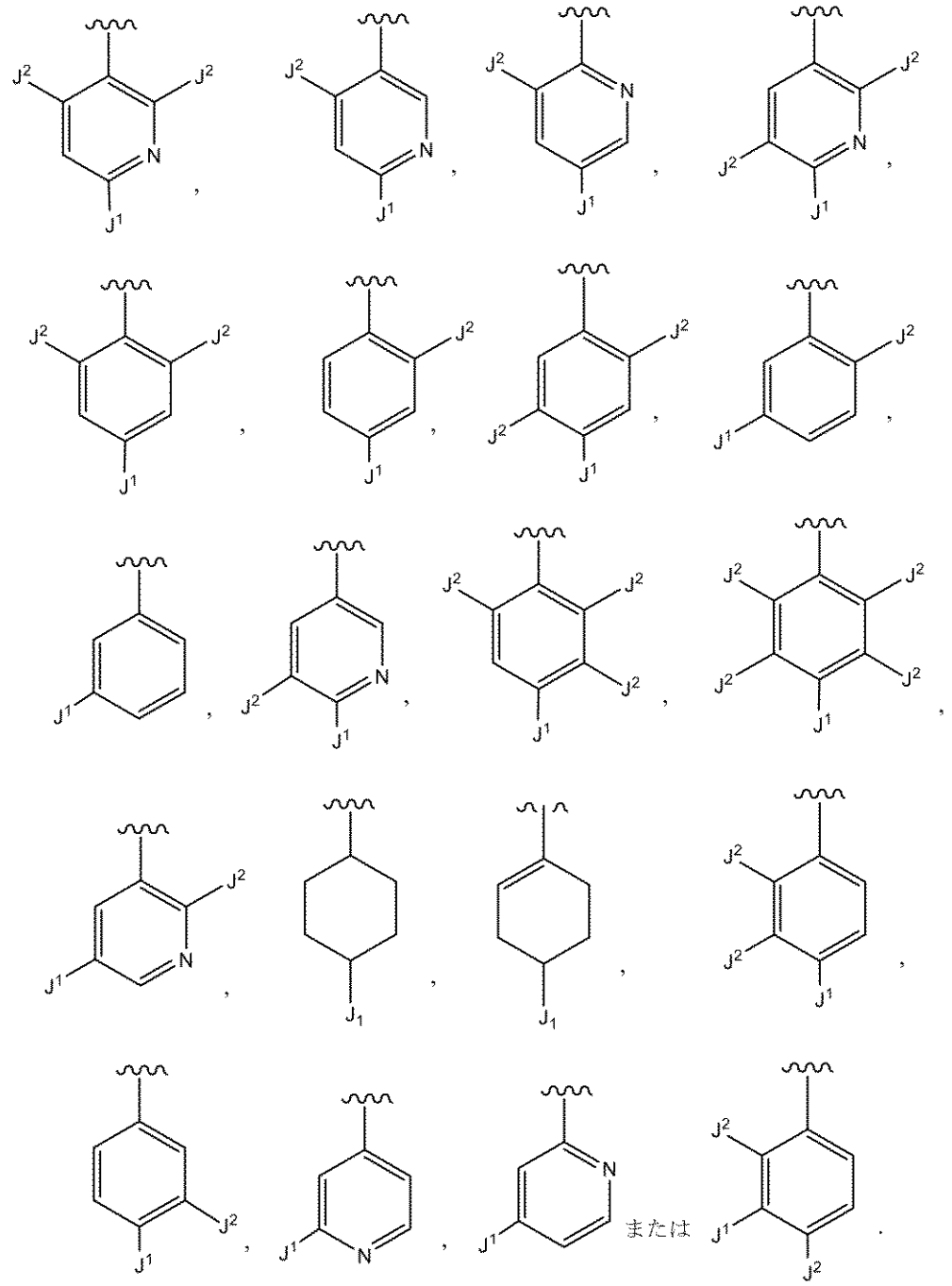


である。

【０２５７】

本開示の実施形態１７は、実施形態１～１４（該当する場合はそれらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、Ｒ^{5}は、

【化４６】

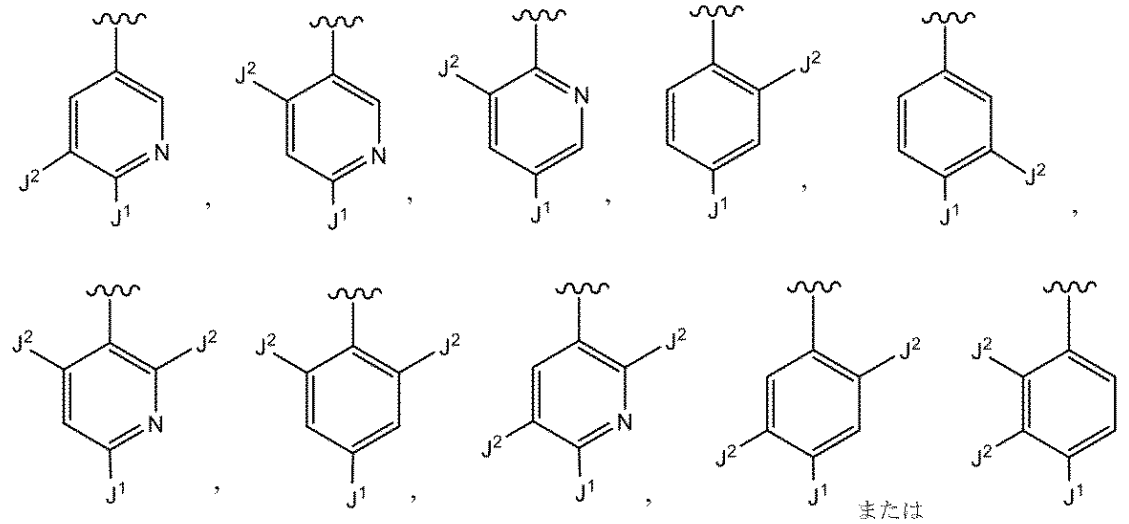


である。

【０２５８】

本開示の実施形態１８は、実施形態１～１４（該当する場合はそれらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、R^5は、

【化４７】



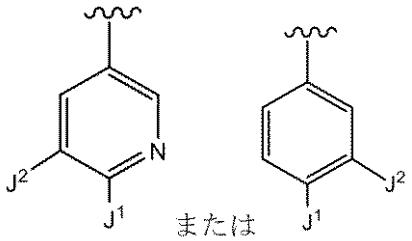
である。

【０２５９】

実施形態１８の下位実施形態

本開示の実施形態１８（ａ）は、実施形態１８に関し、R^5は、

【化４８】

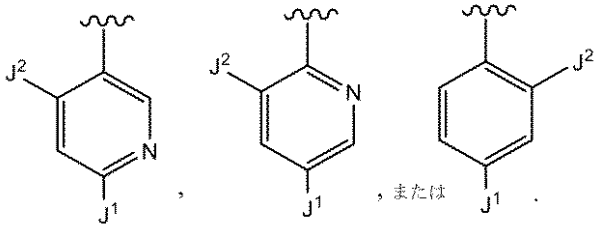


である。

【０２６０】

本開示の実施形態１８（ｂ）は、実施形態１８に関し、R^5は、

【化４９】

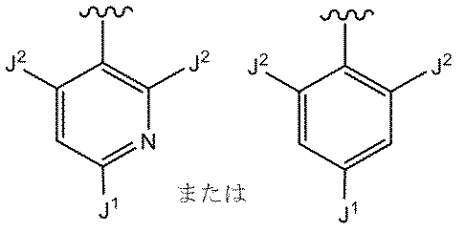


である。

【０２６１】

本開示の実施形態１８（ｃ）は、実施形態１８に関し、R^5は、

【化５０】

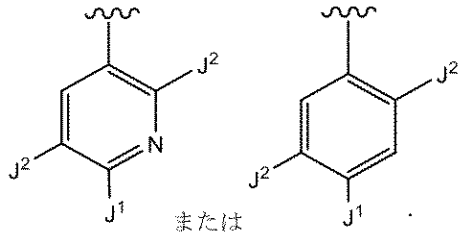


である。

【０２６２】

本開示の実施形態１８（ｄ）は、実施形態１８に関し、R^5は、

【化５１】

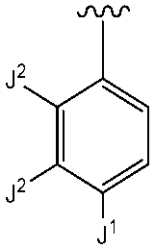


である。

【０２６３】

本開示の実施形態１８（ｅ）は、実施形態１８に関し、R^5は、

【化５２】



である。

【０２６４】

本開示の実施形態１９は、実施形態１５～１８（該当する場合はそれらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物に関し、R^5は、

J^1が、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、テトラゾリル、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＮ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロプロピル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$であり、

各J^2が、独立して－Ｏ－シクロブチル、－ＯＣＨ$_2$－フェニル、－Ｏ－シクロプロピル、－Ｏ－ＣＨ$_2$－シクロプロピル、シクロプロピルエチニレン、ＣＮ、ＯＨ、シクロプロピル、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、およびＣＨ$_3$である。

【０２６５】

本開示の実施形態２０は、実施形態１９に記載の化合物に関し、

J^1が、－Ｃ（Ｏ）ＯＨまたは－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$であり、

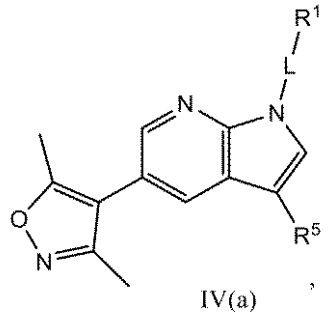
各J^2が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、

－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、およびＣＨ$_3$である。

【０２６６】

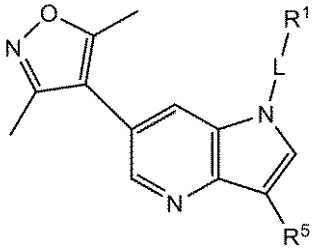
本開示の実施形態２１は、式ＩＶ（ａ）～ＩＶ（ｃ）のうちのいずれか１つを有する実施形態１による化合物であって、

【化５３】



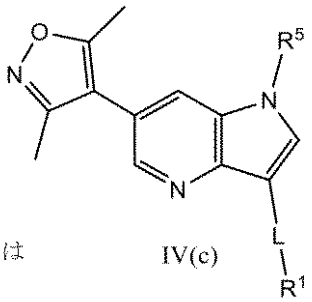
IV(a)

，



IV(b)

，もしくは

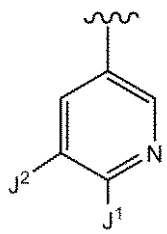


IV(c)

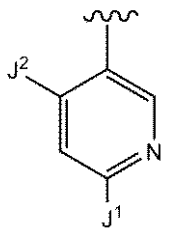
式中、

Ｒ^{5}が、

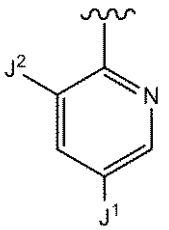
【化５４】



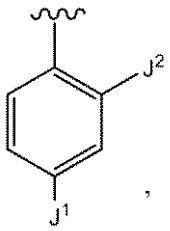
，



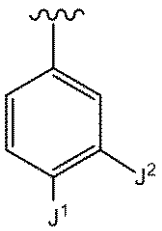
，



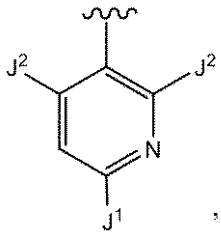
，



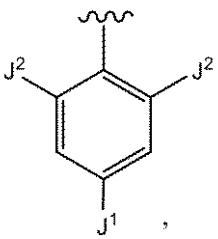
，



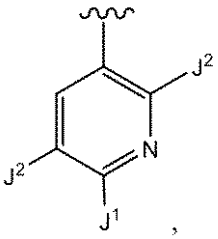
，



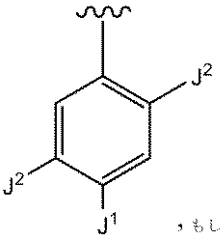
，



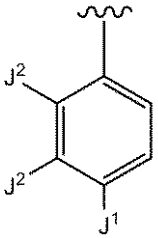
，



，



，もしくは



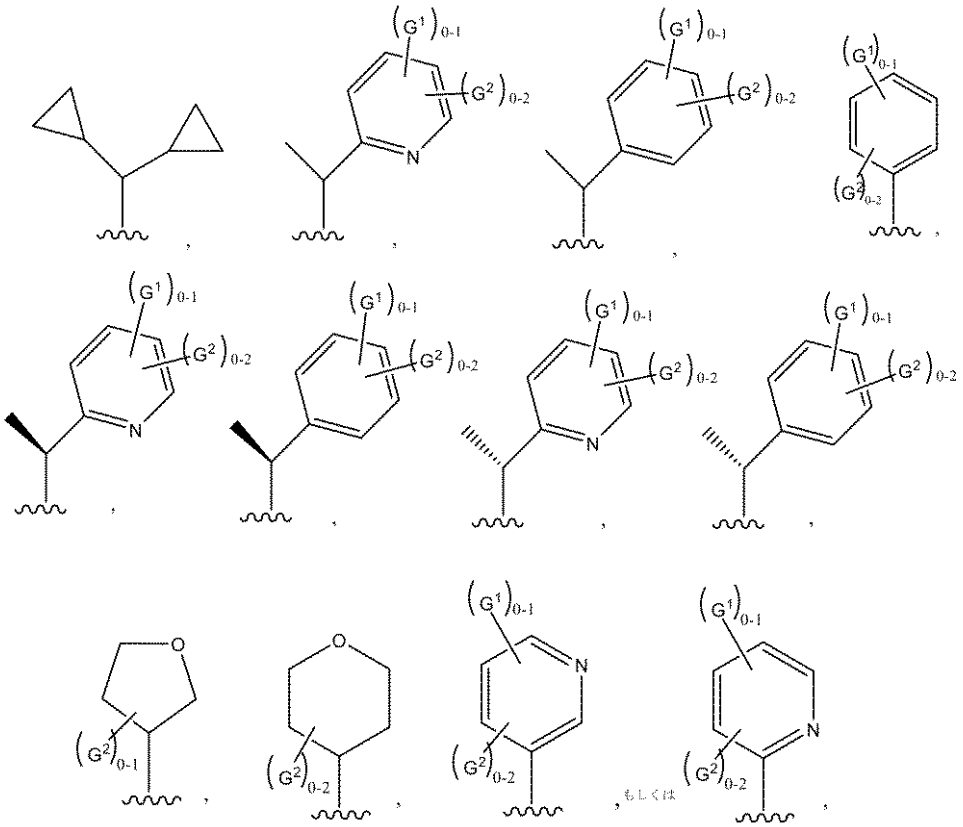
であり、

Ｊ^{1}が、－Ｃ（Ｏ）ＯＨもしくは－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$であり、

各Ｊ^{2}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、およびＣＨ$_3$であり、

－Ｌ－Ｒ^{1}が、

【化５５】



であり、

G^1が、ベンジルオキシ、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－シクロプロピル、シクロプロピル、－ＣＨ$_2$－シクロプロピル、シクロプロピルアルキニレン、－ＣＨ$_2$－ＳＯ$_2$－ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$－ＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$－シクロプロピル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＮ、もしくは－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$であり、

各G^2が、独立して、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＣＨ$_3$、ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＦ$_3$、ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＣＮ、ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＯＨ）、および－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－ＯＨである、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは重水素化類似体に関する。

【０２６７】

実施形態２１の下位実施形態

本開示の実施形態２１（ａ１）は、式ＩＶ（ａ）または式ＩＶ（ｃ）を有する実施形態２１に関する。

【０２６８】

本開示の実施形態２１（ａ）は、式ＩＶ（ａ）を有する実施形態２１に関する。

【０２６９】

本開示の実施形態２１（ｂ）は、式ＩＶ（ｂ）を有する実施形態２１に関する。

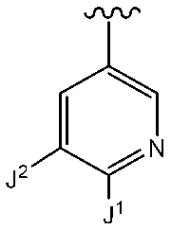
【０２７０】

本開示の実施形態２１（ｃ）は、式ＩＶ（ｃ）を有する実施形態２１に関する。

【０２７１】

本開示の実施例２１（ｄ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化５６】

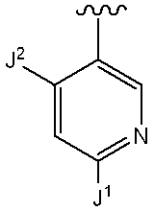


である。

【０２７２】

本開示の実施例２１（ｅ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化５７】

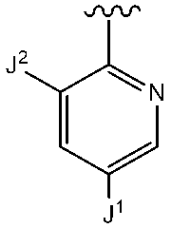


である。

【０２７３】

本開示の実施形態２１（ｆ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化５８】

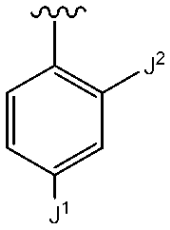


である。

【０２７４】

本開示の実施例２１（ｇ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化５９】

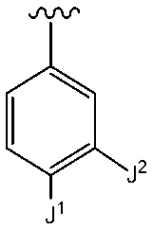


である。

【０２７５】

本開示の実施例２１（ｇ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化６０】

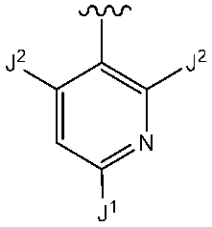


である。

【０２７６】

本開示の実施形態２１（ｈ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化６１】

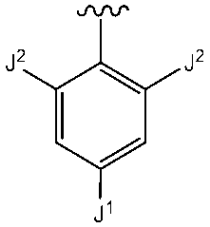


である。

【０２７７】

本開示の実施例２１（ｉ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化６２】

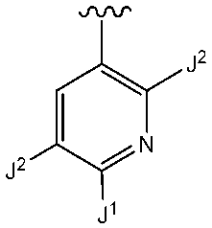


である。

【０２７８】

本開示の実施例２１（ｊ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化６３】

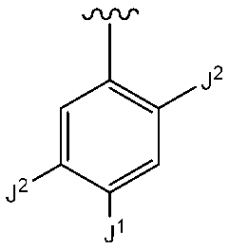


である。

【０２７９】

本開示の実施形態２１（ｋ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化６４】

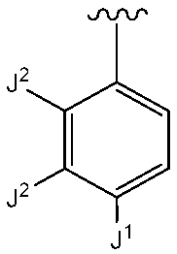


である。

【０２８０】

本開示の実施例２１（ｌ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、または２１（ｃ）のうちのいずれか１つに関し、R^5は、

【化６５】

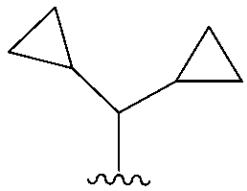


である。

【０２８１】

本開示の実施形態２１（ｍ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－R^1は、

【化６６】

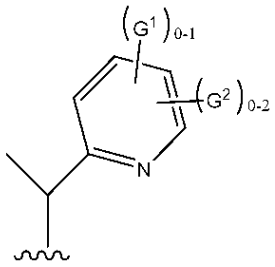


である。

【０２８２】

本開示の実施形態２１（ｎ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－R^1は、

【化６７】

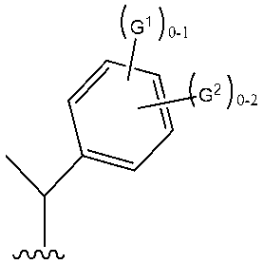


である。

【０２８３】

本開示の実施形態２１（ｏ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化６８】

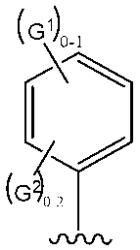


である。

【０２８４】

本開示の実施形態２１（ｐ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化６９】

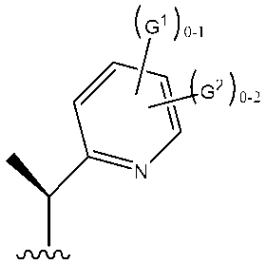


である。

【０２８５】

本開示の実施形態２１（ｑ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化７０】

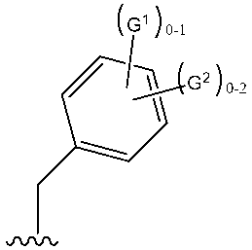


である。

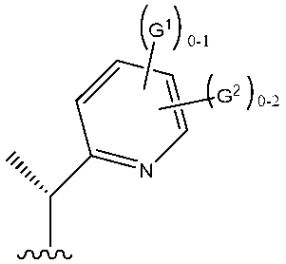
【０２８６】

本開示の実施形態２１（ｒ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ

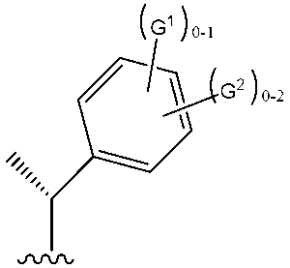
－Ｒ^{1}は、
【化７１】



である。
【０２８７】
本開示の実施形態２１（ｓ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、
【化７２】

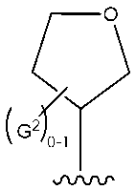


である。
【０２８８】
本開示の実施形態２１（ｔ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、
【化７３】



である。
【０２８９】
本開示の実施形態２１（ｕ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化７４】

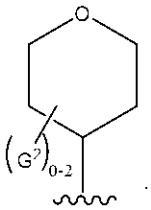


である。

【０２９０】

本開示の実施形態２１（ｖ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化７５】

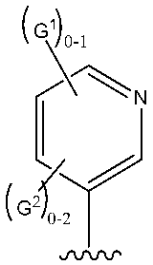


である。

【０２９１】

本開示の実施形態２１（ｗ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化７６】

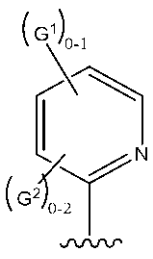


である。

【０２９２】

本開示の実施形態２１（ｘ）は、実施形態２１、２１（ａ１）、２１（ａ）、２１（ｂ）、２１（ｃ）、２１（ｄ）、２１（ｅ）、２１（ｆ）、２１（ｇ）、２１（ｈ）、２１（ｉ）、２１（ｊ）、２１（ｋ）、または２１（ｌ）のうちのいずれか１つに関し、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化７７】



である。
【０２９３】
実施形態２２は、本開示の表１から選択される本開示の実施形態１による化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。
【０２９４】
本明細書で企図される化合物は、一般式と特定の化合物の両方を参照して記載される。加えて、本明細書に記載されている化合物は、すべて本開示の範囲内で、いくつかの異なる形態または誘導体で存在してもよい。これらとしては、例えば、互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物、位置異性体、塩、プロドラッグ（例えば、カルボン酸エステル）、溶媒和形態、および活性代謝産物が挙げられる。
【０２９５】
いくつかの化合物は互変異性を呈し得ることが理解される。そのような場合、本明細書に提供される式は、可能な互変異性形態のうちの１つのみを明示的に示す。したがって、本明細書に提供される式は、示される化合物の任意の互変異性形態を表すことを意図しており、式の図面によって示される特定の互変異性形態に単に限定されるべきではないことを理解されたい。
【０２９６】
同様に、本開示に記載の化合物のいくつかは、本明細書に定義されている立体異性体として存在してもよい。すべてのそのような単一の立体異性体、ラセミ体およびそれらの混合物は、本開示の範囲内にあることが意図されている。矛盾する明記がない限り、そのようなすべての立体異性体形態は、本明細書に提供される式の中に含まれる。
【０２９７】
いくつかの実施形態では、本開示のキラル化合物は、単一異性体の少なくとも８０％（６０％のエナンチオマー過剰率（「ｅ．ｅ．」）もしくはジアステレオマー過剰率（「ｄ．ｅ．」））、または少なくとも８５％（７０％のｅ．ｅ．もしくはｄ．ｅ．）、９０％（８０％のｅ．ｅ．もしくはｄ．ｅ．）、９５％（９０％のｅ．ｅ．もしくはｄ．ｅ．）、９７．５％（９５％のｅ．ｅ．もしくはｄ．ｅ．）、または９９％（９８％のｅ．ｅ．もしくはｄ．ｅ．）を含有する形態である。一般に当業者に理解される通り、１つのキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、２つの可能なエナンチオマーのうちの１つから本質的になる（すなわち、エナンチオマー的に純粋である）ものであり、複数のキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、ジアステレオマー的に純粋かつエナンチオマー的に純粋の両方のものである。いくつかの実施形態では、化合物は光学的に純粋な形態で存在する。
【０２９８】
合成が二重結合、特に炭素－炭素二重結合での単一基の付加を含む化合物については、付加は二重結合－結合原子のいずれかで起こり得る。そのような化合物に関して、本開示はそのような位置異性体の両方を含む。
【０２９９】
本明細書に記載の本式および化合物に加えて、本開示はまた、プロドラッグ（一般に薬学的に許容されるプロドラッグ）、活性代謝誘導体（活性代謝産物）、およびそれらの薬学的に許容される塩も含む。
【０３００】
矛盾する明記がない限り、本明細書中の化合物の明細書は、そのような化合物の薬学的に許容される塩を含む。
【０３０１】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、アンモニウム、ジエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、ジエタノールアミン、ｔ－ブチルアミン、ピペラジン、メグルミンなどの塩基付加塩；酢酸塩、アセチルサリチル酸塩、ベシル酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルタル酸塩、塩酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネートお

よびトシレートなどの酸付加塩；およびアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、またはバリンなどのアミノ酸を含む酸または塩基と複合体を形成する。場合によっては、非晶形の複合体は、噴霧乾燥、ローラー圧縮などのメカノケミカル法、または酸もしくは塩基と混合した親化合物のマイクロ波照射などのさらなる処理によって促進される。そのような方法はまた、複合体の非晶質性をさらに安定化させる、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）およびメタクリル酸コポリマー（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１００－５５）を含むが、これらに限定されないイオン性および／または非イオン性ポリマー系の付加を含み得る。そのような非晶質複合体はいくつかの利点を提供する。例えば、遊離塩基と比較して融解温度を下げることは、化合物のバイオ医薬品特性をさらに改善するための、ホットメルト押出のような追加の処理を容易にする。また、非晶質複合体は容易に砕けやすく、固体をカプセルまたは錠剤形態に充填するための圧縮を改善する。

【０３０２】

加えて、式は、同定された構造の水和形態または溶媒和形態ならびに非水和形態または非溶媒和形態を包含することを意図する。例えば、示された化合物は、水和形態および非水和形態の両方を含む。溶媒和物の他の例には、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、またはエタノールアミンなどの好適な溶媒と組み合わせた構造が含まれる。

【０３０３】

ＩＩＩ．製剤および投与

本開示の実施形態２３は、本開示の実施形態のうちの１つに含まれる化合物（実施形態１～２２（それらの任意の下位実施形態を含む）のうちのいずれか１つによる化合物）、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物に関する。

【０３０４】

本開示の実施形態２４は、第２の医薬剤をさらに含む、実施形態２３の薬学的組成物に関する。

【０３０５】

好適な剤形は、部分的には、使用または投与経路、例えば経口、経皮、経粘膜、吸入、または注射（非経口）に依存する。そのような剤形は、化合物が標的細胞に到達することを可能にするはずである。他の要因は当該技術分野において周知であり、毒性、および化合物または組成物がその効果を発揮するのを遅らせる剤形などの考慮事項を含む。技術および製剤は、一般に、Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，２００５（参照により本明細書に組み込まれる）に見出され得る。

【０３０６】

本開示の化合物（すなわち、実施形態１～２２（それらの下位実施形態のいずれかを含む）に記載される化合物のいずれか）は、薬学的に許容される塩として製剤することができる。

【０３０７】

担体または賦形剤を用いて、組成物を生成することができる。担体または賦形剤は、化合物の投与を容易にするように選択することができる。担体の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、ラクトース、グルコース、もしくはスクロースなどの様々な糖、またはデンプンの種類、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、ポリエチレングリコール、および生理学的に適合性のある溶媒が挙げられる。生理学的に適合性の溶媒の例としては、注射用水の無菌溶液（ＷＦＩ）、食塩水、およびデキストロースが挙げられる。

【０３０８】

化合物は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経口、経粘膜、直腸、経皮、または吸入剤

を含む異なる経路で投与することができる。いくつかの実施形態では、化合物は経口投与によって投与することができる。経口投与の場合、例えば、化合物は、カプセル剤、錠剤、ならびにシロップ剤、エリキシル剤、および濃縮滴剤などの液体製剤などの従来の経口剤形に製剤することができる。

【０３０９】

吸入剤の場合、本開示の化合物は、乾燥粉末もしくは好適な溶液、懸濁液、またはエアロゾルとして製剤することができる。粉末および溶液は、当該技術分野で既知の好適な添加剤とともに処方され得る。例えば、粉末は、ラクトースまたはデンプンのような好適な粉末基剤を含み得、溶液はプロピレングリコール、滅菌水、エタノール、塩化ナトリウム、ならびに酸、アルカリ、および緩衝塩などの他の添加剤を含み得る。そのような溶液または懸濁液は、スプレー、ポンプ、アトマイザー、またはネブライザーなどを介して吸入することによって投与され得る。本開示の化合物は、他の吸入療法、例えば、フルチカゾンプロピオネート、ベクロメタゾンジプロピオネート、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニド、およびモメタゾンフロエートなどのコルチコステロイド；アルブテロール、サルメテロール、およびホルモテロールなどのβアゴニスト；臭化イプラトロピウムまたはチオトロピウムなどの抗コリン薬；トレプロチンおよびイロプロストなどの血管拡張薬；ＤＮＡアーゼなどの酵素；治療用タンパク質；免疫グロブリン抗体；一本鎖または二本鎖のＤＮＡまたはＲＮＡなどのオリゴヌクレオチド、ｓｉＲＮＡ；トブラマイシンなどの抗生物質；ムスカリン受容体アンタゴニスト；ロイコトリエンアンタゴニスト；サイトカインアンタゴニスト；プロテアーゼ阻害剤；クロモリンナトリウム；ネドクリルナトリウム；およびクロモグリク酸ナトリウムと組み合わせて使用することもできる。

【０３１０】

経口使用のための薬学的調剤は、例えば、活性化合物を固体賦形剤と混合し、任意に得られた混合物を粉砕し、所望により好適な補助剤を加えた後に顆粒混合物を加工して、必要な場合、錠剤または糖衣錠コアを得ることにより得られる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤；セルロース製剤、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ）、および／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ：ポビドン）である。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、もしくはアルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を加えてもよい。

【０３１１】

糖衣錠のコアには好適なコーティングが施される。この目的のために、例えば、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒もしくは溶媒混合物を任意に含有し得る濃縮糖溶液が使用され得る。識別のため、または活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加することができる。

【０３１２】

経口的に使用され得る薬学的調剤は、ゼラチン製の押し込み型カプセル（「ゲルキャップ」）、ならびにゼラチン製の軟密封カプセル、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤を含む。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／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意に安定剤と混合して活性成分を含有することができる。ソフトカプセルでは、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの好適な液体に溶解または懸濁することができる。加えて、安定剤を添加することができる。

【０３１３】

あるいは、注射（非経口投与）、例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内、および／または皮

下注射を使用することができる。注射のために、本開示の化合物は、生理的に適合性の緩衝液、または生理食塩水、ハンクス液、もしくはリンガー液などの液剤などの無菌液剤中に製剤される。加えて、化合物は固体形態で製剤され、使用直前に再溶解または懸濁することができる。凍結乾燥形態も生成することができる。

【０３１４】

投与はまた、経粘膜的、局所的、経皮的、または吸入手段によるものであり得る。経粘膜投与、局所投与、または経皮投与のために、浸透すべき障壁に適した浸透剤を製剤に使用する。そのような浸透剤は、当該技術分野において一般的に既知であり、例えば、経粘膜投与用としては、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体が挙げられる。加えて、洗剤を使用して浸透を容易にすることができる。経粘膜投与は、例えば、鼻腔用スプレーまたは坐剤（直腸内または膣内）を介してもよい。

【０３１５】

本開示の局所用組成物は、当該技術分野において既知の適切な担体の選択により、油、クリーム、ローション、軟膏などとして調剤される。好適な担体としては、植物油または鉱油、白色ワセリン（白色軟質パラフィン）、分岐鎖脂肪または油、動物脂肪および高分子量アルコール（C_{12}超）が挙げられる。別の実施形態では、担体は活性成分が可溶性であるものである。所望であれば、乳化剤、安定剤、湿潤剤および酸化防止剤、ならびに色または香りを付与する薬剤も含まれ得る。局所適用のためのクリームは、鉱油、自己乳化蜜ろう、および水の混合物から調剤され、その混合物中に、少量の溶媒（例えば、油）に溶解された活性成分が混合されている。加えて、経皮手段による投与は、活性成分、および任意に当該技術分野で既知の１つ以上の担体または希釈剤を含浸させた包帯などの経皮パッチまたは包帯剤を含み得る。経皮送達システムの形態で投与されるためには、用量投与はもちろん、投与計画を通して間欠的ではなく連続的であろう。

【０３１６】

投与される様々な化合物の量は、化合物IC_{50}、化合物の生物学的半減期、対象の年齢、大きさ、および体重、ならびに治療される兆候などの要因を考慮して標準的な手順によって決定することができる。これらおよび他の要因の重要性は当業者には周知である。一般に、用量は、治療される対象の約０．０１～５０ｍｇ／ｋｇ、または０．１～２０ｍｇ／ｋｇであろう。複数回の用量を使用することができる。

【０３１７】

本開示の化合物はまた、同じ疾患を治療するための他の療法と組み合わせて使用され得る。そのような組み合わせの使用は、異なる時間における化合物および１つ以上の他の治療薬の投与、または化合物および１つ以上の他の療法の同時投与を含む。いくつかの実施形態では、当業者に周知の方法によって、本開示の化合物のうちの１つ以上または組み合わせて使用される他の療法薬、例えば、化合物に関する投薬量の減少または単独で使用される療法のために、用量を変更し得る。

【０３１８】

組み合わせの使用は、他の治療法、薬品、医学的処置などとの使用を含み、他の療法または処置は、本開示の化合物とは異なる時間に（例えば、数時間以内（例えば、１、２、３、４～２４時間）などの短時間内、もしくはより長い時間以内（例えば、１～２日間、２～４日間、４～７日間、１～４週間））、または本開示の化合物と同じ時間に投与され得る。組み合わせの使用はまた、他の療法または手技の前または後に、短期間またはより長い期間内に投与される本開示の化合物とともに、外科手術などの１回またはまれに施される療法または医学的手技との使用も含む。いくつかの実施形態では、本開示は、異なる投与経路または同じ投与経路によって送達される本開示の化合物および１つ以上の他の薬物療法の送達を提供する。任意の投与経路のための組み合わせの使用は、本開示の化合物と、それらが、投与された場合、それらの治療活性を維持する方法で２つの化合物が化学的に結合する製剤を含む、任意の製剤における同じ投与経路によって一緒に送達される１つ以上の他の薬物療法薬との送達を含む。一態様では、他の薬物療法は、本開示の１つ以上の化合物と同時投与することができる。同時投与による組み合わせの使用は、同時製剤

もしくは化学的に結合した化合物の製剤の投与、または互いに短時間以内で（例えば、１時間、２時間、３時間、２４時間まで）の別々の製剤での２つ以上の化合物の投与（同じまたは異なる経路で投与される）を含む。別々の製剤の同時投与は、１つの装置、例えば、同じ吸入装置、同じシリンジなどを介した送達による同時投与、または互いに短時間以内での別々の装置からの投与を含む。本開示の化合物と、同じ経路によって送達される１つ以上の追加の薬物療法との同時製剤は、１つの製剤中で組み合わされる別々の化合物、または化学的に結合しているが、それでもなおそれらの生物学的活性を維持している、改変された化合物を含む、１つの装置により投与され得るような材料での一緒の調剤を含む。そのような化学的に結合した化合物は、インビボで実質的に維持される結合を有し得るか、あるいは結合はインビボで分解し、２つの活性成分を分離し得る。

【０３１９】

ＩＶ．使用方法

方法および化合物は、典型的にはヒト対象のための療法において使用されるであろう。しかしながら、それらはまた、他の動物対象における類似または同一の兆候を治療するためにも使用され得る。

【０３２０】

特定の実施形態では、患者は６０歳以上であり、第一選択がん療法の後に再発する。特定の実施態様では、患者は１８歳以上であり、第二選択がん療法の後に再発するか、または難治性である。特定の実施形態では、患者は６０歳以上であり、第一選択がん療法に対して主に難治性である。特定の実施形態では、患者は７０歳以上であり、以前に治療されていない。特定の実施態様では、患者は７０歳以上であり、不適格であり、かつ／またはがん療法から恩恵を受ける可能性が低い。

【０３２１】

特定の実施形態では、本明細書に提供される方法において使用される治療有効量は、少なくとも１日当たり１０ｍｇである。特定の実施形態では、治療有効量は、１日当たり１０、５０、９０、１００、１３５、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、２０００、２２００、２５００ｍｇである。他の実施形態では、治療有効量は、１日当たり１０、５０、９０、１００、１３５、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、２０００、２２００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００ｍｇ以上である。特定の実施形態では、化合物は、連続的に投与される。

【０３２２】

特定の実施形態では、少なくとも１０、５０、９０、１００、１３５、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、２０００、２２００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００ｍｇ／１日の、実施形態１～２２のうちの１つにおける化合物に記載される化合物のうちのいずれか、またはその薬学的に許容される塩、重水素化類似体、互変異性体、もしくは立体異性体を、疾患または状態を有する哺乳動物に投与することにより、ＥＰ３００またはＣＢＰによって媒介される疾患または状態を治療するための方法が本明細書に提供され、化合物は、空腹時に投与される。

【０３２３】

本開示の実施形態２５は、ＥＰ３００またはＣＢＰによって媒介される疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、当該方法は、対象に、有効量の実施形態１～２２のうちの１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、重水素化類似体、互変異性体、もしくは立体異性体、または実施形態２３もしくは２４に記載の薬学的組成物を投与することを含む。

【０３２４】
本開示の実施形態２６は、実施形態２５による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、疾患または状態は、ＣＢＰまたはＥＰ３００に不活性化変異を有するがん、またはＥＰ３００もしくはＣＢＰの活性化があるがんである。
【０３２５】
本開示の実施形態２７は、実施形態２５による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、疾患または状態は、アンドロゲン受容体を発現するがんである。
【０３２６】
本開示の実施形態２８は、実施形態２５による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、疾患または状態は、腫瘍性障害、がん、炎症性障害、加齢性疾患、認知障害、およびまたは神経変性疾患である。
【０３２７】
本開示の実施形態２９は、実施形態２５による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関するものであり、疾患または状態は、末端黒子型黒色腫、急性好酸球性白血病、急性赤芽球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、膀胱がん、腺がん、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、進行性ＮＫ細胞白血病、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、Ｂ細胞リンパ腫、骨がん、バーキットリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、結腸直腸がん、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、腸症関連Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、胃がん、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、白血病、リンパ腫、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、ＭＡＬＴリンパ腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、乳がん、髄芽細胞腫、黒色腫、メルケル細胞がん、中皮腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、結節性黒色腫、骨肉腫、卵巣がん、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、前立腺がん、膵臓がん、皮膚がん、Ｔ細胞リンパ腫、ブドウ膜黒色腫、アルツハイマー病、パーキンソン病、または結腸直腸がんである。
【０３２８】
本開示の実施形態２９（ａ）は、実施形態２９による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、疾患または状態は、急性骨髄性白血病である。
【０３２９】
本開示の実施形態２９（ｂ）は、実施形態２９による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、疾患または状態は、多発性骨髄腫である。
【０３３０】
本開示の実施形態２９（ｃ）は、実施形態２９による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、疾患または状態は、前立腺がんである。
【０３３１】
本開示の実施形態２９（ｄ）は、実施形態２９による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、疾患または状態は、前立腺がんである。
【０３３２】
本開示の実施形態３０は、実施形態２９による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、疾患または状態は、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、膀胱がん、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、乳がんまたは前立腺がんである。
【０３３３】
本開示の実施形態３１は、実施形態２９による疾患または状態を有する対象を治療するための方法に関し、疾患または状態は、アルツハイマー病またはパーキンソン病である。
【０３３４】
Ｖ．併用療法

ＥＰ３００およびＣＢＰモジュレーターは、特にがんの治療において、他の薬理学的に活性な化合物、または２つ以上の他の薬理学的に活性な化合物と有用に組み合わせることができる。一実施形態では、組成物は、同じ疾患の兆候に対して治療的に有効である１つ以上の化合物とともに本明細書に記載される任意の１つ以上の化合物を含み、化合物は疾患の兆候に対して相乗効果を有する。一実施形態では、組成物は、がんの治療において有効な本明細書に記載される任意の１つ以上の化合物、および同じがんの治療において有効な１つ以上の他の化合物を含み、さらに化合物は、がんの治療において相乗的に有効である。

【０３３５】

別の実施形態では、本開示は、疾患を治療するための１つ以上の他の好適な療法と組み合わせて、有効量の、本明細書に記載される任意の１つ以上の化合物を含む組成物を対象に投与することによって、ＥＰ３００またはＣＢＰにより媒介される疾患または状態を治療するための方法を提供する。

【０３３６】

本開示の実施形態３２は、１つ以上の追加の治療薬を投与することをさらに含む、実施形態２５～３１のうちのいずれか１つまたはその任意の下位実施形態による方法に関する。

【０３３７】

本開示の実施形態３３は、実施形態３２による方法に関し、１つ以上の追加の治療薬は、ｉ）アドゼレシン、アルトレタミン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボクオン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、ヘプスルファム、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、オキサリプラチン、ピポスルファン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテパ、およびトレオサルファンから選択されるアルキル化剤、ｉｉ）ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネオカルジノスタチン、ペントスタチン、およびプリカマイシンから選択される抗生物質、ｉｉｉ）アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、５－フルオロウラシル、フトラフール、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニン、およびトリメトレキセトからなる群から選択される代謝拮抗剤、ｉｖ）アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、ニボルマブ、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、および９０　Ｙイブリツモマブチウキセタンから選択される免疫療法剤（ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤を含む）、ｖ）エンザルタミド、アビラテロン、アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゼストロール、ラロキシフェン、タモキシフェン、およびトレミフェンからなる群から選択されるホルモンまたはホルモンアンタゴニスト、ｖｉ）ＤＪ－９２７、ドセタキセル、ＴＰＩ　２８７、パクリタキセル、およびＤＨＡ－パクリタキセルから選択されるタキサン、ｖｉｉ）アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノイン、およびトレチノインから選択されるレチノイド、ｖｉｉｉ）エトポシド、ホモハリングトニン、テニポシド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、およびビノレルビンから選択されるアルカロイド、ｉｘ）ＡＥ－９４１（ＧＷ７８６０３４、Ｎｅｏｖａｓｔａｔ）、ＡＢＴ－５１０、２－メトキシエストラジオール、レナリドマイド、およびサリドマイドから選択される抗血管新生剤、ｘ）アムサクリン、エドテカリン、エキサテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８（７－エチル－１０－ヒドロキシ－カンプトテシン）、ルビテカン、トポテカン、および９－アミノカンプトテシンから選択されるトポイソメラーゼ阻害剤、ｘｉ）エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、メシル酸イマチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、リンゴ酸スニチニブ、ＡＥＥ－７８８、ＡＧ－０１３７３６、ＡＭ

Ｇ７０６、ＡＭＮ１０７、ＢＭＳ－３５４８２５、ＢＭＳ－５９９６２６、ＵＣＮ－０１（７－ヒドロキシステアロスポリン）、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、およびバタラニブから選択されるキナーゼ阻害剤、ｘｉｉ）ボルテゾミブ、ゲルダナマイシン、およびラパマイシンから選択される標的シグナル伝達阻害剤、ｘｉｉｉ）イミキモド、インターフェロン－α、およびインターロイキン－２から選択される生物学的応答調節剤、ｘｉｖ）ＩＤＯ阻害剤、ならびにｘｖ）３－ＡＰ（３－アミノ－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン）、アルトラセンタン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、ブリオスタチン－１、シレンギチド、エレスクロモル、メシル酸エリブリン（Ｅ７３８９）、イキサベピロン、ロニダミン、マソプロコール、ミトグアナゾン、オブリメルセン、スリンダク、テストラクトン、チアゾフリン、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ｃｄｋ４阻害剤、Ａｋｔ阻害剤、Ｈｓｐ９０阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、またはアロマターゼ阻害剤（アナストロゾールレトロゾールエキセメスタン）から選択される化学療法剤、ｘｖｉ）Ｍｅｋ阻害剤、ｘｖｉｉ）チロシンキナーゼ阻害剤、ｘｖｉｉｉ）ｃ－Ｋｉｔ変異体阻害剤、ｘｉｘ）ＥＧＦＲ阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、またはｘｘ）エピジェネティックモジュレーターのうちの１つ以上である。

【０３３８】

本開示の実施形態３３（ａ）は、実施形態３２による方法に関し、１つ以上の追加の治療薬は、ｉ）アドゼレシン、アルトレタミン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボクオン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、ヘプスルファム、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、オキサリプラチン、ピポスルファン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテパ、およびトレオサルファンから選択されるアルキル化剤、ｉｉ）ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネオカルジノスタチン、ペントスタチン、およびプリカマイシンから選択される抗生物質、ｉｉｉ）アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、５－フルオロウラシル、フトラフール、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニン、およびトリメトレキセトからなる群から選択される代謝拮抗剤、ｉｖ）ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤から選択される免疫療法剤、ｖ）エンザルタミド、アビラテロン、アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゼストロール、ラロキシフェン、タモキシフェン、およびトレミフェンからなる群から選択されるホルモンまたはホルモンアンタゴニスト、ｖｉ）ＤＪ－９２７、ドセタキセル、ＴＰＩ　２８７、パクリタキセル、およびＤＨＡ－パクリタキセルから選択されるタキサン、ｖｉｉ）アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノイン、およびトレチノインから選択されるレチノイド、ｖｉｉｉ）エトポシド、ホモハリングトニン、テニポシド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、およびビノレルビンから選択されるアルカロイド、ｉｘ）ＡＥ－９４１（ＧＷ７８６０３４、Ｎｅｏｖａｓｔａｔ）、ＡＢＴ－５１０、２－メトキシエストラジオール、レナリドマイド、およびサリドマイドから選択される抗血管新生剤、ｘ）アムサクリン、エドテカリン、エキサテカン、イリノテカン、ＳＮ－３８（７－エチル－１０－ヒドロキシ－カンプトテシン）、ルビテカン、トポテカン、および９－アミノカンプトテシンから選択されるトポイソメラーゼ阻害剤、ｘｉ）エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、メシル酸イマチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、リンゴ酸スニチニブ、ＡＥＥ－７８８、ＡＧ－０１３７３６、ＡＭＧ７０６、ＡＭＮ１０７、ＢＭＳ－３５４８２５、ＢＭＳ－５９９６２６、ＵＣＮ－０１（７－ヒドロキシステアロスポリン）、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、およびバタラニブから選択され

るキナーゼ阻害剤、ｘｉｉ）ボルテゾミブ、ゲルダナマイシン、およびラパマイシンから選択される標的シグナル伝達阻害剤、ｘｉｉｉ）イミキモド、インターフェロン－αおよびインターロイキン－２から選択される生物学的応答調節剤、ｘｉｖ）ＩＤＯ阻害剤、ならびにｘｖ）３－ＡＰ（３－アミノ－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン）、アルトラセンタン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、ブリオスタチン－１、シレンギチド、エレスクロモル、メシル酸エリブリン（Ｅ７３８９）、イキサベピロン、ロニダミン、マソプロコール、ミトグアナゾン、オブリメルセン、スリンダク、テストラクトン、チアゾフリン、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ｃｄｋ４阻害剤、Ａｋｔ阻害剤、Ｈｓｐ９０阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、またはアロマターゼ阻害剤（アナストロゾールレトロゾールエキセメスタン）から選択される化学療法剤、ｘｖｉ）Ｍｅｋ阻害剤、ｘｖｉｉ）チロシンキナーゼ阻害剤、ｘｖｉｉｉ）ｃ－Ｋｉｔ変異体阻害剤、ｘｉｘ）ＥＧＦＲ阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、またはｘｘ）エピジェネティックモジュレーターのうちの１つ以上である。

【０３３９】

本開示の実施形態３４は、実施形態３３による方法に関し、１つ以上の追加の治療薬は、
（ａ）ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ、
（ｂ）ヒストンまたはタンパク質メチルトランスフェラーゼ、
（ｃ）ヒストンデメチラーゼ、
（ｄ）ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、
（ｆ）他のクロマチンリモデラー、および
（ｇ）ＢＲＤ４阻害剤からなる群から選択されるエピジェネティックモジュレーターである。

【０３４０】

本開示の実施形態３５は、実施形態３４による方法に関し、エピジェネティックモジュレーターが、ボリノスタット、ロミデプシン、キダミド、パノビノスタット、ベリノスタット、バルプロン酸、モセチノスタット、アベキシノスタット、エンチノスタット、レスミノスタット、ギビノスタット、およびキシノスタットからなる群から選択されるヒストンデアセチラーゼ阻害剤である。

【０３４１】

本開示の実施形態３６は、実施形態３４による方法に関し、エピジェネティックモジュレーターは、ＢＲＤ４阻害剤である。

【０３４２】

本開示の実施形態３７は、実施形態３３による方法に関し、１つ以上の追加の治療薬が、ＰＤ－１阻害剤、キザルチニブ、エンザルタミド、アビラテロン、またはＢＲＤ４阻害剤である。

【０３４３】

本開示の実施形態３８は、実施形態３３による方法に関し、１つ以上の追加の治療薬は、エンザルタミドであり、疾患は、去勢抵抗性前立腺がんを含むがこれに限定されない前立腺がんである。

【０３４４】

本開示の実施形態３９は、実施形態３３による方法に関し、１つ以上の追加の治療薬は、アビラテロンであり、疾患は、去勢抵抗性前立腺がんを含むがこれに限定されない前立腺がんである。

【０３４５】

ブロモドメイン（例えば、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、および／またはＢＲＤＴなどのＢＥＴタンパク質）、ならびに例えば、ブロモドメインの異常発現に関連する疾患は、とりわけ細胞増殖性障害、がん、慢性自己免疫、および炎症状態を含む。ＢＥＴ阻害剤の非限定的な例としては、ＰＬＸ１１０７、ＧＳＫ１２１０１５１Ａ、およびＧＳＫ５２５７６２が挙げられる。

【０３４６】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣ阻害剤）は、細胞周期の停止、分化、および／またはアポトーシスを誘導することによって、培養中およびインビボでの腫瘍細胞の増殖を阻害する細胞増殖抑制剤である。ＨＤＡＣ阻害剤は、ヒストンおよび／または転写因子などの非ヒストンタンパク質のアセチル化／脱アセチル化を調節することによって、発がん遺伝子または腫瘍抑制因子の発現変化の誘導を介してそれらの抗腫瘍効果を発揮する。ヒストンアセチル化および脱アセチル化は、クロマチントポロジーの調節および遺伝子転写の制御において重要な役割を果たす。ＨＤＡＣ阻害剤の非限定的な例としては、ボリノスタット、ロミデプシン、キダミド、パノビノスタット、ベリノスタット、バルプロ酸、モセチノスタット、アベキシノスタット、エンチノスタット、レスミノスタット、ジビノスタット、およびキシノスタットが挙げられる。ＨＤＡＣ阻害剤は、気分安定剤および抗てんかん剤として精神医学および神経学において広く使用されてきた。この一例はバルプロ酸であり、商品名Ｄｅｐａｋｅｎｅ、Ｄｅｐａｋｏｔｅ、およびＤｉｖａｌｐｒｏｅｘの下で薬として市販されている。ＨＤＡＣ阻害剤はまた、アルツハイマー病およびハンチントン病などの神経変性疾患の緩和剤としても使用されている。

【０３４７】

別の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される任意の１つ以上の化合物を含む有効量の組成物を、１つ以上の他の療法またはがん治療において有効な医療手技と組み合わせて対象に施すことにより、それを必要とする対象におけるがんを治療する方法を提供する。他の療法または医学的手技としては、好適な抗がん療法（例えば、薬物療法、ワクチン療法、遺伝子療法、光線力学的療法）、または医学的手技（例えば、外科手術、放射線療法、温熱療法、骨髄もしくは幹細胞移植）が挙げられる。一実施形態では、１つ以上の好適な抗がん療法または医学的手技は、化学療法剤（例えば、化学療法薬剤）による治療、放射線治療（例えば、ｘ線、γ線、または電子、陽子、中性子、もしくはアルファ、粒子線）、温熱療法（例、マイクロ波、超音波、高周波アブレーション）、ワクチン療法（例えば、ＡＦＰ遺伝子肝細胞がんワクチン、ＡＦＰアデノウイルスベクターワクチン、ＡＧ－８５８、同種ＧＭ－ＣＳＦ－分泌乳がんワクチン、樹状細胞ペプチドワクチン）、遺伝子治療（例えば、Ａｄ５ＣＭＶ－ｐ５３ベクター、ＭＤＡ７をコードするアデノベクター、アデノウイルス５－腫瘍壊死因子アルファ）、光線力学的療法（例えば、アミノレブリン酸、モテキサチンルテチウム）、手術、または骨髄および幹細胞移植から選択される。

【０３４８】

ＶＩ．キット

別の態様では、本開示は、実施形態１～２２のうちの１つにおける化合物のうちのいずれか１つに記載される１つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩、重水素化類似体、互変異性体、もしくは立体異性体、または実施形態２３もしくは２４における薬学的組成物を含む、キットを提供する。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、例えば、バイアル、ボトル、フラスコに包装され、これは、例えば、箱、封筒、またはバッグ内にさらに包装され得る。化合物または組成物は、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与について、米国食品医薬品局または同様の規制当局によって承認され得る。化合物または組成物は、ＥＰ３００またはＣＢＰ媒介性の疾患または状態のために、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与が承認され得る。本明細書に記載のキットは、使用説明書および／または化合物もしくは組成物が、ＥＰ３００もしくはＣＢＰ媒介性の疾患もしくは状態について、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与に適しているか、もしくは承認されていることの他の表示を含み得る。化合物または組成物は、単位用量または単回用量形態、例えば、単回用量ピル、カプセルなどで包装することができる。

【０３４９】

ＶＩＩ．結合アッセイ

本開示の方法は、標的分子への化合物の結合を検出することができるアッセイを含み得る。そのような結合は、アッセイシグナルが標的分子への結合を表す、すなわち、バックグラウンドから区別される、少なくとも９０％の信頼水準、または少なくとも９５、９７、９８、９９％以上の信頼水準を有する、統計的に有意な水準にある。いくつかの実施形

態では、対照が、標的結合を非特異的結合から区別するために使用される。結合を示す多種多様なアッセイが、異なる標的タイプとして知られており、本開示に使用され得る。

【０３５０】

結合化合物は、標的分子の活性に対するそれらの効果を特徴とし得る。したがって、「低活性」化合物は、標準条件下で１μＭを超える阻害濃度（ＩＣ$_{50}$）または有効濃度（ＥＣ$_{50}$）を有する。「非常に低い活性」は、標準条件下で１００μＭを超えるＩＣ$_{50}$またはＥＣ$_{50}$を意味する。「極めて低い活性」は、標準条件下で１ｍＭを超えるＩＣ$_{50}$またはＥＣ$_{50}$を意味する。「中程度の活性」は、標準条件下で２００ｎＭ～１μＭのＩＣ$_{50}$またはＥＣ$_{50}$を意味する。「やや高い活性」は、１ｎＭ～２００ｎＭのＩＣ$_{50}$またはＥＣ$_{50}$を意味する。「高活性」は、標準条件下で１ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$またはＥＣ$_{50}$を意味する。ＩＣ$_{50}$またはＥＣ$_{50}$は、化合物が存在しない場合に観察される活性の範囲に対して、測定されている標的分子（例えば、酵素または他のタンパク質）活性の５０％が失われるか、または得られる、化合物の濃度として定義される。当業者に既知の方法を使用して、例えば、酵素反応の発生によって生成される任意の検出可能な生成物もしくはシグナル、または測定されるタンパク質による他の活性を測定することによって、活性を測定することができる。

【０３５１】

結合アッセイに関して「バックグラウンドシグナル」とは、試験化合物、分子骨格、または標的分子に結合するリガンドの非存在下で、特定のアッセイについて標準的な条件下で記録されるシグナルを意味する。当業者は、許容される方法が存在し、バックグラウンドシグナルを決定するために広く利用可能であることを理解するであろう。

【０３５２】

「標準偏差」とは、分散の平方根を意味する。分散は、分布がどの程度広がっているかの尺度である。平均からの各数の平均二乗偏差として計算される。例えば、数値１、２、および３の場合、平均は２であり、分散は、以下である。

【数１】

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667$$

【０３５３】

表面プラズモン共鳴

結合パラメーターは、例えば、固定化結合成分で被覆されたＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）チップ（ＢＩＡｃｏｒｅ、日本）を用いた、表面プラズモン共鳴を用いて測定され得る。表面プラズモン共鳴は、標的分子に対するｓＦｖまたは他のリガンド間の反応の微視的会合および解離定数を特徴付けるために使用される。そのような方法は、参照により本明細書に組み込まれる以下の参考文献に一般的に記載される。Ｖｅｌｙ Ｆ．ｅｔ ａｌ．，（２０００）ＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）ａｎａｌｙｓｉｓ ｔｏ ｔｅｓｔ ｐｈｏｓｐｈｏｐｅｐｔｉｄｅ－ＳＨ２ ｄｏｍａｉｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ．１２１：３１３－２１、Ｌｉｐａｒｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－２ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｃｏｍｐｌｅｘ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ．１２：３１６－２１、Ｌｉｐｓｃｈｕｌｔｚ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｄｅｓｉｇｎ ｆｏｒ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｃｏｍｐｌｅｘ ｋｉｎｅｔｉｃｓ ｕｓｉｎｇ ｓｕｒｆａｃｅ ｐｌａｓｍｏｎ ｒｅｓｏｎａｎｃｅ，Ｍｅｔｈｏｄｓ．２０（３）：３１０－８、Ｍａｌｍｑｖｉｓｔ．，（１９９９）ＢＩＡＣＯＲＥ： ａｎ ａｆｆｉｎｉｔｙ ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｂｉｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ ２７：３３５－４０、Ａｌｆｔｈａｎ，（１９９８）Ｓｕｒｆａｃｅ

plasmon resonance biosensors as a tool in antibody engineering, Biosensors&Bioelectronics. 13：653－63、Fivash et al., (1998) BIAcore for macromolecular interaction, Current Opinion in Biotechnology. 9：97－101、Price et al.; (1998) Summary report on the ISOBM TD－4 Workshop：analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin. Tumour Biology 19 Suppl 1：1－20、Malmqvist et al, (1997) Biomolecular interaction analysis：affinity biosensor technologies for functional analysis of proteins, Current Opinion in Chemical Biology. 1：378－83、O'Shannessy et al., (1996) Interpretation of deviations from pseudo－first－order kinetic behavior in the characterization of ligand binding by biosensor technology, Analytical Biochemistry. 236：275－83、Malmborg et al., (1995) BIAcore as a tool in antibody engineering, Journal of Immunological Methods. 183：7－13、Van Regenmortel, (1994) Use of biosensors to characterize recombinant proteins, Developments in Biological Standardization. 83：143－51、およびO'Shannessy, (1994) Determination of kinetic rate and equilibrium binding constants for macromolecular interactions：a critique of the surface plasmon resonance literature, Current Opinions in Biotechnology. 5：65－71。

【０３５４】

ＢＩＡcore（登録商標）は、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）の光学的性質を用いて、金／ガラスセンサーチップインターフェースの表面にあるデキストランマトリックス（デキストランバイオセンサーマトリックス）に結合したタンパク質の濃度の変化を検出する。簡単に説明すると、タンパク質は既知の濃度でデキストランマトリックスに共有結合しており、タンパク質に対するリガンドはデキストランマトリックスを通して注入される。センサーチップ表面の反対側に向けられた近赤外光は反射され、また金フィルム中にエバネッセント波を誘導し、それは次に、共鳴角度として知られる特定の角度で反射光に強度低下を引き起こす。センサーチップ表面の屈折率が（例えば、結合タンパク質へのリガンドの結合によって）変化すると、共鳴角にシフトが生じる。この角度シフトは測定することができ、１０００ＲＵが１ｎｇ／mm^2の表面タンパク質濃度の変化に相当するように共鳴単位（ＲＵ）として表される。これらの変化はセンサーグラムのｙ軸に沿った時間に関して表示され、任意の生物学的反応の関連および解離を表す。

【０３５５】

ハイスループットスクリーニング（ＨＴＳ）アッセイ

ＨＴＳは典型的には、自動アッセイを用いて、所望の活性について多数の化合物を検索する。典型的には、ＨＴＳアッセイは、特定の酵素または分子に作用する化学物質をスクリーニングすることにより、新しい薬を見つけるために使用される。例えば、化学物質が酵素を不活性化するならば、それは疾患を引き起こす細胞内のプロセスを予防するのに効果的であると証明し得る。ハイスループット法により、研究者はロボットハンドリングシステムおよび結果の自動分析を使用して、各標的分子に対して数千の異なる化学物質を非

常に迅速に分析することができる。
【０３５６】
本明細書で使用される場合、「ハイスループットスクリーニング」または「ＨＴＳ」は、ロボットスクリーニングアッセイを使用した、多数の化合物（ライブラリー）（一般に数万から数十万の化合物）の迅速なインビトロスクリーニングを指す。ウルトラハイスループットスクリーニング（ｕＨＴＳ）は、一般に、１日当たり１００，０００回の試験に加速されたハイスループットスクリーニングを指す。
【０３５７】
ハイスループットスクリーニングを達成するためには、マルチコンテナキャリアまたはプラットフォーム上に試料を収容することが有利である。多容器担体は、複数の候補化合物の反応を同時に測定することを容易にする。マルチウェルマイクロプレートを、担体として使用することができる。そのようなマルチウェルマイクロプレート、および多数のアッセイにおけるそれらの使用のための方法は、当該技術分野で既知であり、市販されている。
【０３５８】
スクリーニングアッセイは、アッセイの成分の適切な操作の較正および確認の目的のための対照を含み得る。すべての反応物を含むが、化学ライブラリーのメンバーを含まない空のウェルが、通常含まれる。別の例として、モジュレーターが求められている酵素の既知の阻害剤（または活性化剤）を、アッセイの１つの試料とともにインキュベートすることができ、得られた酵素活性の減少（または増加）は比較器または対照として使用される。モジュレーターを酵素活性化剤または阻害剤と組み合わせて、そうでなければ既知の酵素モジュレーターの存在によって引き起こされる酵素活性化または抑制を阻害するモジュレーターを見つけることができることも理解されよう。
【０３５９】
スクリーニングアッセイ中の酵素反応および結合反応の測定
例えば多容器担体中での、酵素反応および結合反応の進行を測定するための技術は、当該技術分野において既知であり、以下を含むがこれらに限定されない。
【０３６０】
分光光度法および分光蛍光アッセイは当該技術分野において周知である。そのようなアッセイの例には、Ｇｏｒｄｏｎ，Ａ．Ｊ．ａｎｄ Ｆｏｒｄ，Ｒ．Ａ．，（１９７２）Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔ’ｓ Ｃｏｍｐａｎｉｏｎ：Ａ Ｈａｎｄｂｏｏｋ Ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｄａｔａ，Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，Ａｎｄ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．，Ｐａｇｅ ４３７に記載されるように、過酸化物の検出のための比色アッセイの使用が含まれる。
【０３６１】
蛍光分光法を用いて、反応生成物の生成を監視することができる。蛍光法は一般的に吸収法よりも高感度である。蛍光プローブの使用は、当業者に周知である。概説については、Ｂａｓｈｆｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，（１９８７）Ｓｐｅｃｔｒｏｐｈｏｔｏｍｅｔｒｙ ａｎｄ Ｓｐｅｃｔｒｏｆｌｕｏｒｏｍｅｔｒｙ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，ｐｐ．９１－１１４，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ Ｌｔｄ．、およびＢｅｌｌ，（１９８１）Ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ Ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｖｏｌ．Ｉ，ｐｐ．１５５－１９４，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓを参照されたい。
【０３６２】
分光蛍光法では、酵素は、標的酵素によって処理された際に、それらの固有の蛍光を変える基質に暴露される。典型的には、基質は非蛍光性であり、１つ以上の反応を通して発蛍光団に変換される。非限定的な例として、ＳＭａｓｅ活性は、Ａｍｐｌｅｘ（登録商標）Ｒｅｄ試薬（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ）を用いて検出することができる。Ａｍｐｌｅｘ（登録商標）Ｒｅｄを用いてスフィンゴミエリナーゼ活性を測定するために、以下の反応が起こる。最初に、ＳＭａｓｅはスフィンゴミエリンを加水分解して、セラミドおよびホスホリルコリンを生成する。第二に、アルカリホスファ

ターゼはホスホリルコリンを加水分解して、コリンを生成する。第三に、コリンはコリンオキシダーゼによってベタインに酸化される。最後に、西洋ワサビペルオキシダーゼの存在下でのH_2O_2は、Ａｍｐｌｅｘ（登録商標）Ｒｅｄと反応し、蛍光生成物、レゾルフィンを生成し、そこからの信号を分光分析を用いて検出する。

【０３６３】

蛍光偏光（ＦＰ）は、受容体タンパク質などのより大きな分子への結合時に発生する蛍光団の分子回転速度の減少に基づき、結合リガンドによる偏光蛍光発光を可能にする。ＦＰは、平面偏光で励起した後の蛍光団発光の垂直成分および水平成分を測定することによって経験的に決定される。蛍光団の分子回転が減少する際、偏光発光が増加する。蛍光団は、それがより大きな分子（すなわち、受容体）に結合した際に、より大きな偏光シグナルを生成し、蛍光団の分子回転を遅くする。偏光シグナルの大きさは、蛍光リガンド結合の程度に定量的に関連する。したがって、「結合」シグナルの偏光は、高親和性結合の維持に依存する。

【０３６４】

ＦＰは均質技術であり、反応は非常に速く、平衡に達するまでに数秒から数分かかる。試薬は安定し、大きなバッチを調製することができ、その結果再現性が高くなる。これらの特性のために、ＦＰは高度に自動化可能であることが証明されており、しばしば、単一の予め混合されたトレーサー受容体試薬を用いて、単一のインキュベーションで実施される。概説については、Ｏｗｉｃｋｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９７），Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ Ｐｏｌａｒｉｚａｔｉｏｎ Ａｓｓａｙｓ ｉｎ Ｈｉｇｈ－Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ，Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｎｅｗｓ，１７：２７を参照されたい。

【０３６５】

読み出しは発光強度とは無関係であるため、ＦＰが特に望ましく（Ｃｈｅｃｏｖｉｃｈ，Ｗ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ｎａｔｕｒｅ ３７５：２５４－２５６、Ｄａｎｄｌｉｋｅｒ，Ｗ．Ｂ．，ｅｔ ａｌ．，（１９８１）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ７４：３－２８）、したがって蛍光発光を消光する着色化合物の存在に鈍感である。ＦＰおよびＦＲＥＴ（下記を参照）は、スフィンゴ脂質受容体とそれらのリガンドとの間の相互作用を遮断する化合物を同定するのによく適している。例えば、Ｐａｒｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｈｉｇｈ ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ ａｓｓａｙｓ ｕｓｉｎｇ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ ｐｏｌａｒｉｚａｔｉｏｎ：ｎｕｃｌｅａｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｌｉｇａｎｄ－ｂｉｎｄｉｎｇ ａｎｄ ｋｉｎａｓｅ／ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ ａｓｓａｙｓ，Ｊ Ｂｉｏｍｏｌ Ｓｃｒｅｅｎ ５：７７－８８を参照されたい。

【０３６６】

ＦＰアッセイに使用され得るスフィンゴ脂質由来の蛍光団は市販されている。例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ（Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ）は現在、スフィンゴミエリンおよび１つのセラミド蛍光団を販売している。これらはそれぞれ、Ｎ－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－ペンタノイル）スフィンゴシルホスホコリン（ＢＯＤＩＰＹ（登録商標）ＦＬ Ｃ５－スフィンゴミエリン）、Ｎ－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－ドデカノイル）スフィンゴシルホスホコリン（ＢＯＤＩＰＹ（登録商標）ＦＬ Ｃ１２－スフィンゴミエリン）、およびＮ－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－ペンタノイル）スフィンゴシン（ＢＯＤＩＰＹ（登録商標）ＦＬ Ｃ５－セラミド）である。米国特許第４，１５０，９４９号（ゲンタマイシンの免疫学的検定）は、フルオレセインチオカルバニルゲンタマイシンを含むフルオレセイン標識ゲンタマイシンを開示する。追加の蛍光団は、当業者に周知の方法を用いて調製することができる。

【０３６７】

例示的な垂直偏光蛍光リーダーとしては、ＰＯＬＡＲＩＯＮ（登録商標）蛍光偏光シス

テム（Ｔｅｃａｎ　ＡＧ，Ｈｏｍｂｒｅｃｈｔｉｋｏｎ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）が挙げられる。ＶＥＲＳＡＭＡＸ（登録商標）リーダーおよびＳＰＥＣＴＲＡＭＡＸ（登録商標）マルチウェルプレート分光光度計（両方ともＭｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ製）などの他のアッセイ用の一般的なマルチウェルプレートリーダーが利用可能である。

【０３６８】

蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）は、相互作用を検出するための別の有用なアッセイであり、記載されている。例えば、Ｈｅｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９６）Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．６：１７８－１８２、Ｍｉｔｒａ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９６）Ｇｅｎｅ　１７３：１３－１７、およびＳｅｌｖｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９５）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２４６：３００－３４５を参照されたい。ＦＲＥＴは、既知の励起波長および発光波長を有する、ごく近接した２つの蛍光物質間のエネルギー移動を検出する。一例として、タンパク質は、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）との融合タンパク質として発現させることができる。タンパク質が標的分子と特異的に相互作用する場合のように、２つの蛍光タンパク質が近接している場合、共鳴エネルギーは、一方の励起分子から他方の励起分子に伝達され得る。結果として、試料の発光スペクトルは移動し、これは、ｆＭＡＸマルチウェル蛍光光度計（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ，Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ　Ｃａｌｉｆ．）などの蛍光光度計によって測定することができる。

【０３６９】

シンチレーション近接アッセイ（ＳＰＡ）は、標的分子との相互作用を検出するための特に有用なアッセイである。ＳＰＡは、製薬業界で広く使用されており、記載されている（Ｈａｎｓｅｌｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７）Ｊ．Ｌｉｐｉｄ　Ｒｅｓ．３８：２３６５－２３７３、Ｋａｈｌ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９６）Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２４３：２８２－２８３、Ｕｎｄｅｎｆｒｉｅｎｄ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８７）Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１６１：４９４－５００）。米国特許第４，６２６，５１３号および第４，５６８，６４９号、ならびに欧州特許第０，１５４，７３４号も参照されたい。１つの市販のシステムは、ＦＬＡＳＨＰＬＡＴＥ（登録商標）シンチラントコートプレート（ＮＥＮ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）を使用する。

【０３７０】

標的分子は、様々な周知の手段によってシンチレータプレートに結合することができる。ＧＳＴ、Ｈｉｓ６、またはＦｌａｇ融合タンパク質などの融合タンパク質に結合するように誘導体化されたシンチラントプレートが利用可能である。標的分子がタンパク質複合体または多量体である場合、１つのタンパク質またはサブユニットを最初にプレートに付着させ、次いで複合体の他の成分を結合条件下で後で添加して、結合複合体を得ることができる。

【０３７１】

典型的なＳＰＡアッセイでは、発現プール内の遺伝子産物は、放射能標識され、ウェルに添加され、固相（ウェル内の固定化標的分子およびシンチラントコーティング）と相互作用することが可能になる。アッセイは直ちに測定することができ、または平衡に達することを可能にする。いずれにせよ、放射性標識がシンチラントコーティングに十分近くなる場合、それはＴＯＰＣＯＵＮＴ　ＮＸＴ（登録商標）マイクロプレートシンチレーションカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ　Ｃｏ．，Ｍｅｒｉｄｅｎ　Ｃｏｎｎ．）などの装置によって検出可能なシグナルを生成する。放射性標識された発現産物が標的分子に結合する場合、放射性標識は検出可能なシグナルを生じるのに十分長い間、シンチラントに近接したままになる。

【０３７２】

対照的に、標的分子に結合しないか、またはほんの短時間しか結合しない標識タンパク質は、バックグラウンドを超えるシグナルを生成するのに十分長くシンチラントの近くに留まらない。ランダムなブラウン運動によって引き起こされたシンチラント近くで費やされたいかなる時間も、顕著な量のシグナルをもたらさないであろう。同様に、発現工程の間に使用された残りの組込まれていない放射性標識が存在してもよいが、それは標的分子

と相互作用するよりむしろ溶液中にあるため、有意なシグナルを生成しない。したがって、これらの非結合相互作用は、数学的に除去することができる一定レベルのバックグラウンドシグナルを引き起こすであろう。あまりにも多くのシグナルが得られる場合、所望の特異性が得られるまで塩または他の修飾剤をアッセイプレートに直接添加することができる（Ｎｉｃｈｏｌｓ ｅｔ ａｌ．，（１９９８）Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２５７：１１２－１１９）。

【０３７３】

一般的な合成

化合物は、本明細書に開示される方法および本明細書の開示を考慮すると明らかであるそのルーチンの変更、ならびに当該技術分野で周知の方法を使用して調製することができる。本明細書の教示に加えて、従来の周知の合成方法を使用することができる。本明細書に記載される典型的な化合物の合成は、以下の実施例に記載されるように達成することができる。利用可能な場合、試薬を、例えば、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈまたは他の化学薬品供給業者から商業的に購入することができる。

【０３７４】

本開示の化合物は、例えば、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、特に明記しない限り、他のプロセス条件も使用できることが理解されよう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、当業者が日常的な最適化手順によって決定することができる。

【０３７５】

加えて、当業者には明らかであるように、特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要な場合がある。様々な官能基に適した保護基、ならびに特定の官能基を保護および脱保護するための好適な条件は、当該技術分野でよく知られている。例えば、多数の保護基が、Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，＆Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．（２００６）．Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ ｏｒｇａｎｉｃ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｈｏｂｏｋｅｎ，Ｎ．Ｊ．，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、およびそこに引用されている参考文献に記載されている。

【０３７６】

本開示の化合物は、１つ以上の不斉またはキラル中心を含み得る。したがって、必要に応じて、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、または立体異性体に富む混合物として調製または単離することができる。特に明記しない限り、そのようなすべての立体異性体（および濃縮混合物）は、本開示の範囲に含まれる。純粋な立体異性体（または濃縮混合物）は、例えば、当該技術分野で周知の光学活性出発物質または立体選択的試薬を使用して調製することができる。あるいは、そのような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、超臨界流体クロマトグラフィー、キラルシード結晶、キラル分解剤などを使用して分離することができる。

【０３７７】

以下の反応のための出発物質は、一般に既知の化合物であるか、または既知の手順またはその明らかな変更によって調製することができる。例えば、出発物質の多くは、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ，ＵＳＡ），Ｂａｃｈｅｍ（Ｔｏｒｒａｎｃｅ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ，ＵＳＡ），Ｅｍｋａ－Ｃｈｅｍｃｅ ｏｒ Ｓｉｇｍａ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｉｓｓｏｕｒｉ，ＵＳＡ）などの商用供給業者から入手可能である。他のものは、Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－１５（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１），Ｒｏｄｄ’ｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－５，ａｎｄ Ｓｕ

ｐｐｌｅｍｅｎｔａｌｓ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９８９）ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－４０（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００１）、およびＬａｒｏｃｋ’ｓ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｉｎｃ．，１９８９）などの標準的な参照テキストに記載されている手順またはその明らかな変更によって調製することができる。

【０３７８】

また、各スキームにおいて、任意の置換基の付加は、それらのうちのいずれかまたはすべてが従来の技法を使用して分離および精製され得る、いくつかの異性体生成物（エナンチオマーまたは１つ以上のジアステレオマーを含むがこれらに限定されない）の生成をもたらし得ることも理解されるであろう。鏡像異性的に純粋または濃縮された化合物が望まれる場合、キラルクロマトグラフィーおよび／または鏡像異性的に純粋または濃縮された出発物質を、当該技術分野で従来使用されているように、または実施例に記載されているように用いることができる。

【０３７９】

本開示の化合物は、以下に記載される一般的な反応スキームおよび／または実施例に従って合成することができる。一般的なスキームは、出発物質を同様の構造を有する他の材料で置き換えることによって変更され、対応する生成物をもたらすことができる。所望の製品の構造は、一般に、当業者に必要な出発物質を明らかにするであろう。

【０３８０】

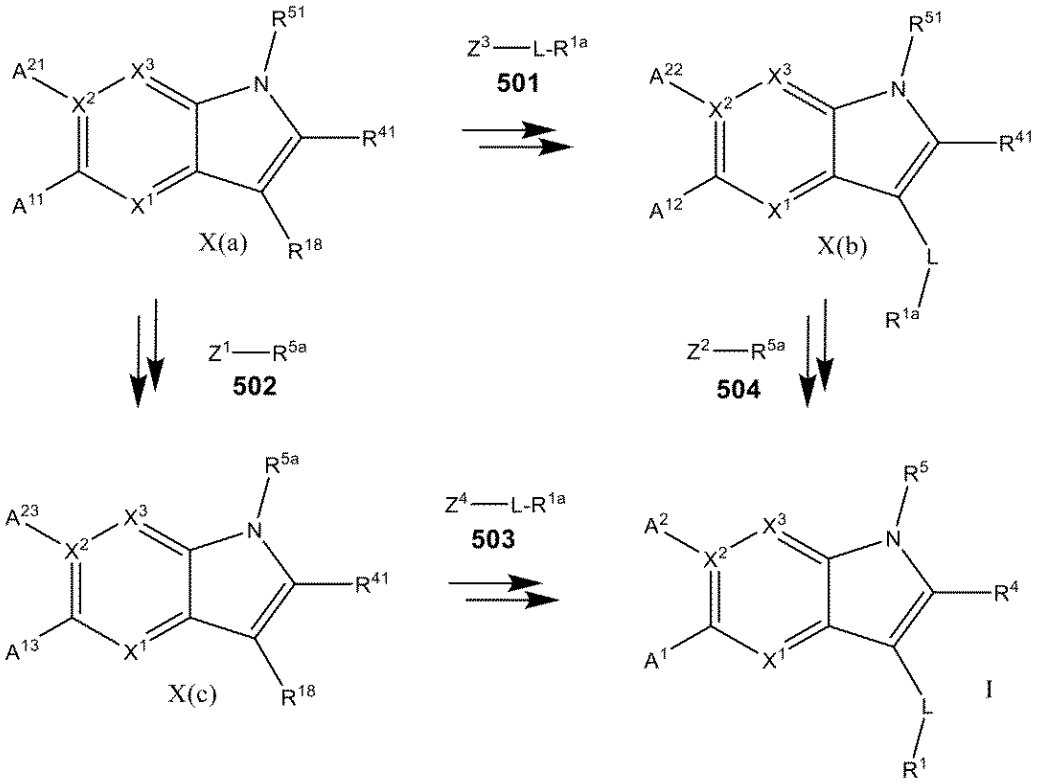
スキーム１および２は、本明細書で提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）の合成のための例示的な合成経路を示す。式Ｉの化合物、または本明細書に開示される他の式もしくは化合物は、典型的には、最初にコア式Ｘ（ａ）またはＸ（ｄ）を提供し、次いで好適な条件（例えば、カップリング）を使用して所望の置換基を付着させることによって調製される。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物の合成は、スキーム１に従って進行する。

【化７８】

スキーム１



【０３８２】

スキーム１では、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ｌ、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}は、式Ｉで定義されている通りである。スキーム１では、式Ｘ（ａ）の化合物は、式Ｘ（ｂ）または式Ｘ（ｃ）の化合物に変換される。次いで、それぞれ式Ｘ（ｂ）または式Ｘ（ｃ）の化合物を、式Ｉの化合物に変換することができる。

【０３８３】

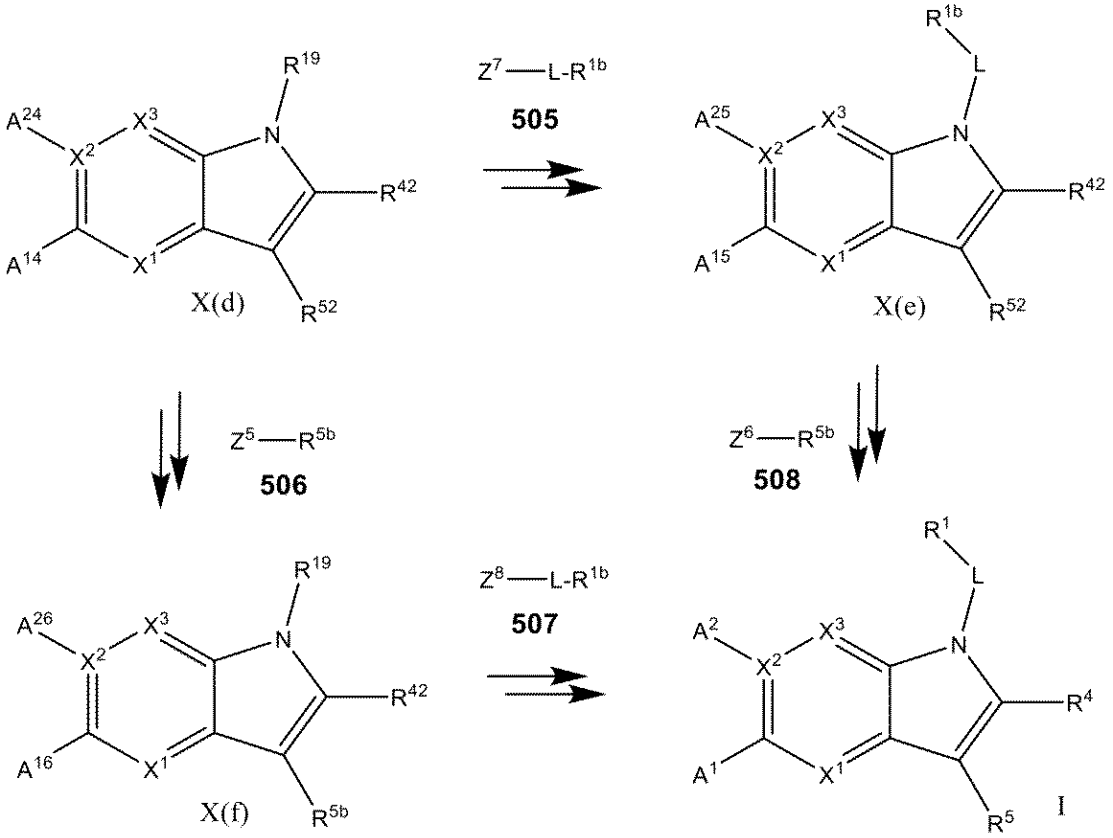
スキーム１では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、およびＺ^{4}の各々は、独立して、好適な脱離基、例えば、ハロゲン化物もしくは水酸化物（例えば、トリフェニルホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下）、好適なカップリングパートナー、例えば、ハロゲン化物、ボロン酸、ボロネート、もしくは水素（例えば、末端アルキンの）、または好適な求電子試薬、例えば、アルデヒドもしくはケトンである。

【０３８４】

スキーム１では、Ｒ^{51}は、Ｒ^{5a}、水素もしくは好適な脱離基、例えば、ハロゲン化物もしくは水酸化物（例えば、トリフェニルホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下）、または好適なカップリングパートナー、例えば、ハロゲン化物、ボロン酸、ボロネートである。Ｒ^{5a}は、Ｒ^{5}または好適な前駆体であり、例えば、Ｒ^{5}がカルボン酸を含む場合、Ｒ^{5a}は、エステルを含み得る。Ｒ^{5}がカルボン酸を含む場合、式Ｘ（ｂ）から式Ｉへの変換、または式Ｘ（ａ）から式Ｘ（ｃ）への変換は、エステルを加水分解するステップを含み得る。Ｒ^{18}は、－Ｌ－Ｒ^{1}、水素、または好適な脱離基、例えば、ハロゲン化物もしくは水酸化物（例えば、トリフェニルホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下）、好適なカップリングパートナー、例えば、ハロゲン化物、ボロン酸、ボロネート、または好適な求電子試薬、例えば、アルデヒドもしくはケトンである。Ｒ^{41}は、Ｒ^{4}である。Ａ^{11}、Ａ^{12}、およびＡ^{13}の各々は、Ａ^{1}である。Ａ^{21}、Ａ^{22}、およびＡ^{23}は、Ａ^{2}またはＡ^{2}を付着させるための好適な部分構造、例えば、ハロゲン化物、ボロン酸、ボロネート、もしくは水素などの好適なカップリングパートナーのいずれかである。

【０３８５】
当業者は、式Ｘ（ａ）、Ｘ（ｂ）、またはＸ（ｃ）の化合物のうちのいずれかが、特定の実施形態について商業的供給業者から入手可能であり得ることを理解するであろう。式Ｘ（ａ）、Ｘ（ｂ）、またはＸ（ｃ）の化合物の代替合成は、本明細書に記載されている通りであり得るか、または当業者に知られている通りであり得る。
【０３８６】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物の合成は、スキーム２に従って進行する。
【化７９】

スキーム２



【０３８７】
スキーム２では、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ｌ、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}は、式Ｉで定義されている通りである。スキーム１では、式Ｘ（ｄ）の化合物は、式Ｘ（ｅ）または式Ｘ（ｆ）の化合物に変換される。次いで、それぞれ式Ｘ（ｅ）または式Ｘ（ｆ）の化合物を、式Ｉの化合物に変換することができる。
【０３８８】
スキーム２では、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、およびＺ^{8}の各々は、独立して、好適な脱離基、例えば、ハロゲン化物もしくは水酸化物（例えば、トリフェニルホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下）、好適なカップリングパートナー、例えば、ハロゲン化物、ボロン酸、ボロネート、もしくは水素（例えば、末端アルキンの）、または好適な求電子試薬、例えば、アルデヒドもしくはケトンである。
【０３８９】
スキーム２では、Ｒ^{52}は、Ｒ^{5b}、水素、もしくは好適な脱離基、例えば、ハロゲン化物もしくは水酸化物（例えば、トリフェニルホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下）、または好適なカップリングパートナー、例えば、ハロゲン化物、ボロン酸、ボロネートである。Ｒ^{5b}は、Ｒ^{5}または好適な前駆体であり、例えば、Ｒ^{5}がカルボン酸を含む場合、Ｒ^{5b}は、エステルを含み得る。Ｒ^{5}がカルボン酸を含む場合、式Ｘ（ｅ）から式Ｉへの変換、または式Ｘ（ｄ）から式Ｘ（ｆ）への変換は、エステルを加水

分解するステップを含み得る。R^{19}は、－Ｌ－R^{1}、水素、もしくは好適な脱離基、例えば、ハロゲン化物もしくは水酸化物（例えば、トリフェニルホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下）、好適なカップリングパートナー、例えば、ハロゲン化物、ボロン酸、ボロネート、または好適な求電子試薬、例えば、アルデヒド、ケトン、もしくはニトリル、またはそれらのα－、β－不飽和誘導体、またはＮ－保護基、例えば、ｐ－トルエンスルホニルもしくはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルである。R^{42}は、R^{4}、またはR^{4}を付着させるための好適な部分構造、例えば、水素のいずれかである。A^{14}、A^{15}、およびA^{16}は、A^{1}またはA^{1}を付着させるための好適な部分構造、例えば、ハロゲン化物、ボロン酸、ボロネート、もしくは水素などの好適なカップリングパートナーのいずれかである。A^{24}、A^{25}、およびA^{26}の各々は、A^{2}である。

【０３９０】

当業者は、式Ｘ（ｄ）、Ｘ（ｅ）、またはＸ（ｆ）の化合物のうちのいずれかが、特定の実施形態について商業的供給業者から入手可能であり得ることを理解するであろう。式Ｘ（ｄ）、Ｘ（ｅ）、またはＸ（ｆ）の化合物の代替合成は、本明細書に記載されている通りであり得るか、または当業者に知られている通りであり得る。

【０３９１】

パラジウムカップリング条件

該当する場合、（ヘテロ）アリール炭素－（ヘテロ）アリール炭素結合が形成される場合、式Ｘ（ａ）、Ｘ（ｂ）、Ｘ（ｃ）、Ｘ（ｄ）、Ｘ（ｅ）、またはＸ（ｆ）は、化合物５０１、５０２、５０３、５０４、５０５、５０６、５０７、または５０８とカップリングされ、Z^{1}、Z^{2}、Z^{3}、Z^{4}、Z^{5}、Z^{6}、Z^{7}、またはZ^{8}は、好適な溶媒（例えば、ジオキサン、アセトニトリル、水など）中の標準的な金属触媒クロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒を使用する）、任意に、不活性雰囲気下で、好適なカップリングパートナー、例えば、ハロゲン化物（例えば、臭化物もしくはヨウ化物）またはボロン酸、あるいはそのエステルである。クロスカップリング反応は、不活性溶媒、例えば、１，４－ジオキサン水溶液またはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド水溶液中で、穏やかな塩基、例えば、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、または重炭酸ナトリウムの存在下で実行される。反応は、典型的には、適切なリガンド、例えば、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）またはジクロロ１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）を有する金属触媒の存在下、約６０～１５０℃の温度で約１０分～約１２時間行われる。反応が実質的に完了したとき、生成物を従来の手段によって単離する。

【０３９２】

銅（「Ｂｕｃｈｗａｌｄ」）カップリング条件

該当する場合、例えば、（ヘテロ）アリール炭素－窒素結合が形成される場合、式Ｘ（ａ）、Ｘ（ｂ）、Ｘ（ｃ）、Ｘ（ｄ）、Ｘ（ｅ）、またはＸ（ｆ）は、化合物５０１、５０２、５０３、５０４、５０５、５０６、５０７、または５０８とカップリングされ、Z^{1}、Z^{2}、Z^{3}、Z^{4}、Z^{5}、Z^{6}、Z^{7}、またはZ^{8}は、好適な溶媒（例えば、トルエン、ＤＭＦなど）中の銅触媒カップリング条件下（例えば、銅触媒を使用する）、任意に、不活性雰囲気下で、好適なカップリングパートナー、例えば、ハロゲン化物（例えば、臭化物もしくはヨウ化物）である。カップリング反応は、不活性溶媒、例えば、トルエンまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中で、穏やかな塩基、例えば、炭酸カリウムまたはリン酸カリウム三塩基の存在下で実行される。反応は、典型的には、金属触媒、例えば、ヨウ化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、または酢酸銅（ＩＩ）一水和物の存在下で、適切なリガンド、例えば、トランスＮ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミンを用いて、約６０～１５０℃の温度で約１０分～約７日間行われる。反応が実質的に完了したとき、生成物を従来の手段によって単離する。

【０３９３】

アリール求核置換条件

該当する場合、例えば、（ヘテロ）アリール炭素－窒素結合が形成される場合、式Ｘ（

ａ）、Ｘ（ｂ）、Ｘ（ｃ）、Ｘ（ｄ）、Ｘ（ｅ）、またはＸ（ｆ）は、化合物５０１、５０２、５０３、５０４、５０５、５０６、５０７、または５０８とカップリングされ、Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、またはZ^8は、好適な溶媒（例えば、ＤＭＳＯ、ＤＭＦなど）中の求核置換芳香族（「SN_{Ar}」）条件下、任意に、不活性雰囲気下で、好適な脱離基、例えば、フッ化物である。反応は、不活性溶媒、例えばＤＭＳＯ中で、穏やかな塩基、例えば炭酸カリウムまたは炭酸セシウムの存在下で実行される。反応は、典型的には、約６０～１５０℃の温度で、約１時間～約７日間行われる。反応が実質的に完了したとき、生成物を従来の手段によって単離する。

【０３９４】

アルキンカップリング条件

該当する場合、例えば、アルキニル炭素－窒素結合が形成される場合、式Ｘ（ａ）、Ｘ（ｂ）、Ｘ（ｃ）、Ｘ（ｄ）、Ｘ（ｅ）、またはＸ（ｆ）は、化合物５０１、５０２、５０３、５０４、５０５、５０６、５０７、または５０８とカップリングされ、Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、またはZ^8は、好適な溶媒（例えば、トルエン、ＤＭＦなど）中の銅触媒カップリング条件下（例えば、パラジウム触媒および／もしくは銅触媒を使用する）、任意に、不活性雰囲気下で、水素またはトリアルキルシランである。カップリング反応は、不活性溶媒、例えば、トルエンまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中で、穏やかな塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で実行される。反応は、典型的には、金属触媒、例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、ヨウ化銅（Ｉ）、または臭化銅（Ｉ）の存在下で、任意に、適切なリガンド、例えば、トランスＮ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミンを用いて、約６０～１５０℃の温度で約１０分～約１日間行われる。反応が実質的に完了したとき、生成物を従来の手段によって単離する。

【０３９５】

エステル加水分解条件

該当する場合、例えば、カルボン酸エステルが、R^{1a}またはR^{5a}において切断されて、それぞれR^1またはR^5中でカルボン酸を形成する場合、式Ｘ（ａ）、Ｘ（ｂ）、Ｘ（ｃ）、Ｘ（ｄ）、Ｘ（ｅ）、またはＸ（ｆ）は、エステル加水分解条件に供される。エステル加水分解条件は、例えば、好適な溶媒（例えば、水、ジオキサン、アルコール、および／またはＴＨＦ）中のアルカリ金属アルコキシド（例えば、メトキシドナトリウムもしくはエトキシドナトリウム）またはアルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化リチウム）などの塩基を、約０～１００℃の温度で、約１０分～約２４時間使用することを含み得る。反応が実質的に完了したとき、生成物を従来の手段によって単離する。

【実施例】

【０３９６】

以下の実施例は、本明細書に記載の化合物の一般的合成手順を示す。本明細書に記載の化合物の合成は、これらの実施例およびスキームによって限定されない。当業者であれば、本明細書に記載の化合物を合成するために他の手順を使用できること、かつ実施例およびスキームに記載の手順はそのような手順の１つにすぎないことを理解するであろう。以下の説明において、当業者は、特定の反応条件、添加された試薬、溶媒、および反応温度が、本開示の範囲内に含まれる特定の化合物の合成のために修正され得ることを認識するであろう。他に特定されない限り、それらの製造方法の説明を含まない以下の実施例における中間化合物は、当業者に市販されるか、あるいは市販の前駆体分子および当該技術分野で既知の合成方法を用いて当業者によって合成され得るかのいずれかである。

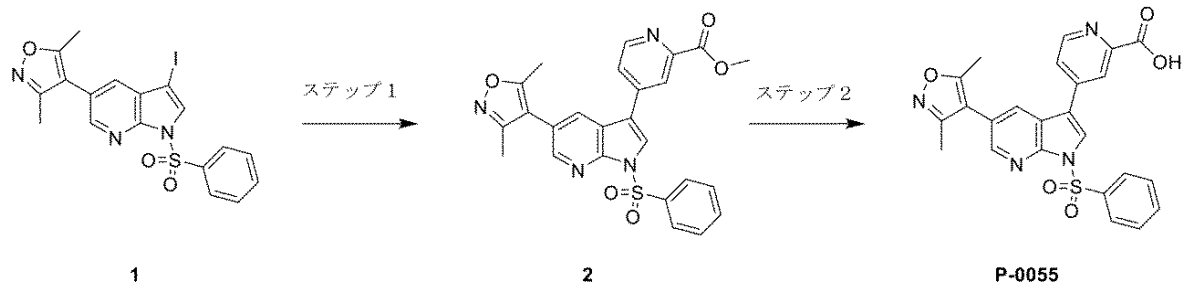
【０３９７】

以下のスキームおよび合成例は、例示を意図したものであり、本開示の範囲を限定するか、またはそれに限定されるものではない。

【０３９８】

実施例１

【化８０】



1 2 P-0055

ステップ１：４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピコリネン酸メチル２の調製：４－［１－（ベンゼンスルホニル）－３－ヨード－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル］－３，５－ジメチル－イソキサゾール（１、１５０ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸メチル（１６７ｍｇ、０．６３５ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２６．６ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を充填したマイクロ波圧力バイアルに、１，４－ジオキサン（３ｍｌ）を添加した。フラスコをアルゴンで洗い流し、次いで、２．５Ｍ炭酸カリウム水溶液（０．３７６ｍｌ）を添加した。バイアルを密封し、１２０℃の油浴中で２時間撹拌した。反応物を室温まで放冷し、二相混合物をセライトで濾過し、ＴＨＦおよび酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、物質を、ヘキサン中の０～１００％酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。これにより、４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピコリン酸メチル（２）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４８９．０．

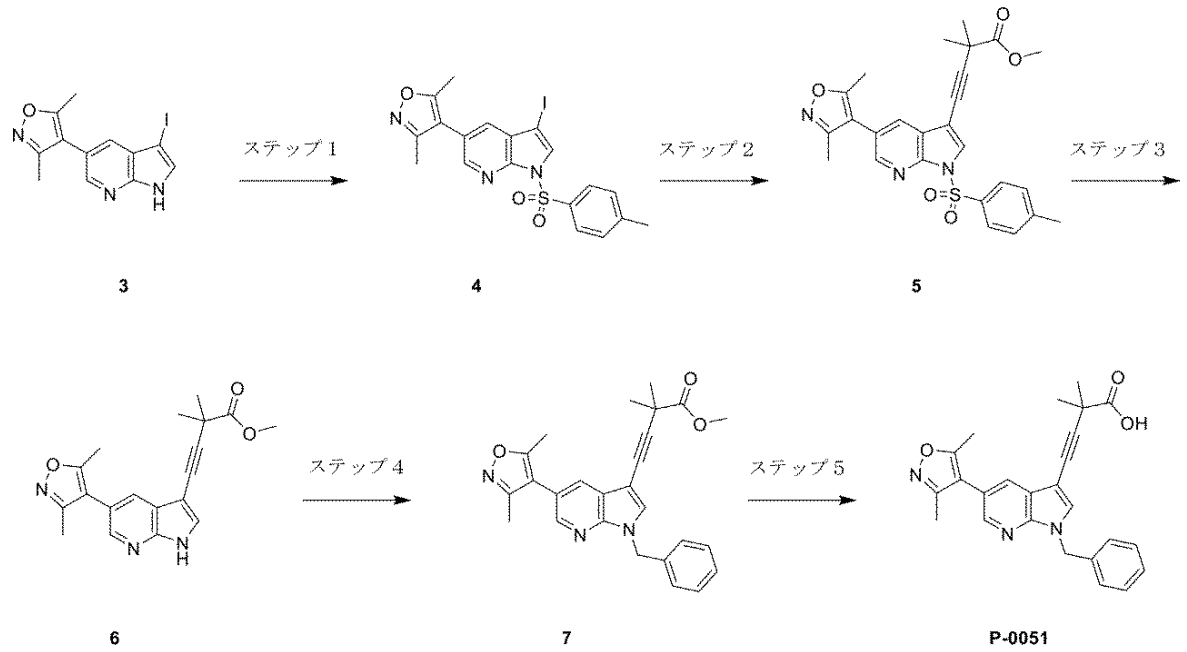
【０３９９】

ステップ２：４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピコリン酸Ｐ－００５５の調製：ジオキサン（６ｍｌ）に溶解された４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピコリン酸メチル（２、７８．５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、氷浴で冷却した。次いで、３ｍｌの１Ｍ　ＬｉＯＨ（水溶液）を添加した。３０分後、反応を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ１にクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を回転蒸発により除去し、得られた残留物を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）によって精製して、４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピコリン酸（Ｐ－００５５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４７４．９．

【０４００】

実施例２

【化８１】



ステップ１：４－（３－ヨード－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール４の調製：４－（３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチル－イソキサゾール（３、１０ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）および無水ＴＨＦ（１５０ｍｌ）を充填した丸底フラスコに、水素化ナトリウム（６０％、１．６５ｇ、４１．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌し、続いて４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（６．８０ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をブライン（１６０ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（１６０ｍｌ）で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルにドライロードし、ヘキサン中の０～２０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（３－ヨード－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（４）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４９３．９．

【０４０１】

ステップ２：４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル５の調製：アセトニトリル（２．０ｍｌ）中の（１：３）トリエチルアミン中の４－（３－ヨード－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（４、１０４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４．４２ｍｇ、６．３ｕｍｏｌ）、およびヨウ化銅（Ｉ）（１．２ｍｇ、６．３ｕｍｏｌ）の混合物を、窒素ガスでパージし、次いで、２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル（５３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で２時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン中の２０％酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル（５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４９２．２．

【０４０２】

ステップ３：４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル６の調製：ＴＨＦ（２ｍｌ）中の４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）

－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル（５、８８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＨＦ（０．４００ｍｌ）中の１Ｍ　ＴＢＡＦを添加した。混合物を７０℃で１５時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、これを飽和重炭酸ナトリウム（水溶液）、水、次いでブラインで洗浄した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、ヘキサン中の５％酢酸エチルで粉砕して、４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル（６）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝３３８．６．

【０４０３】

ステップ４：４－（１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル７の調製：ＤＭＦ（１ｍｌ）中の４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル（６、２８．６ｍｇ）の混合物に、鉱油（６０％、４．０７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）中の６０％ＮａＨを添加した。混合物を２分間撹拌し、次いで、ブロモメチルベンゼン（２１．７５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、続いてブラインで洗浄した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。物質を、ヘキサン中の５０％酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－（１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル（７）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４２８．６．

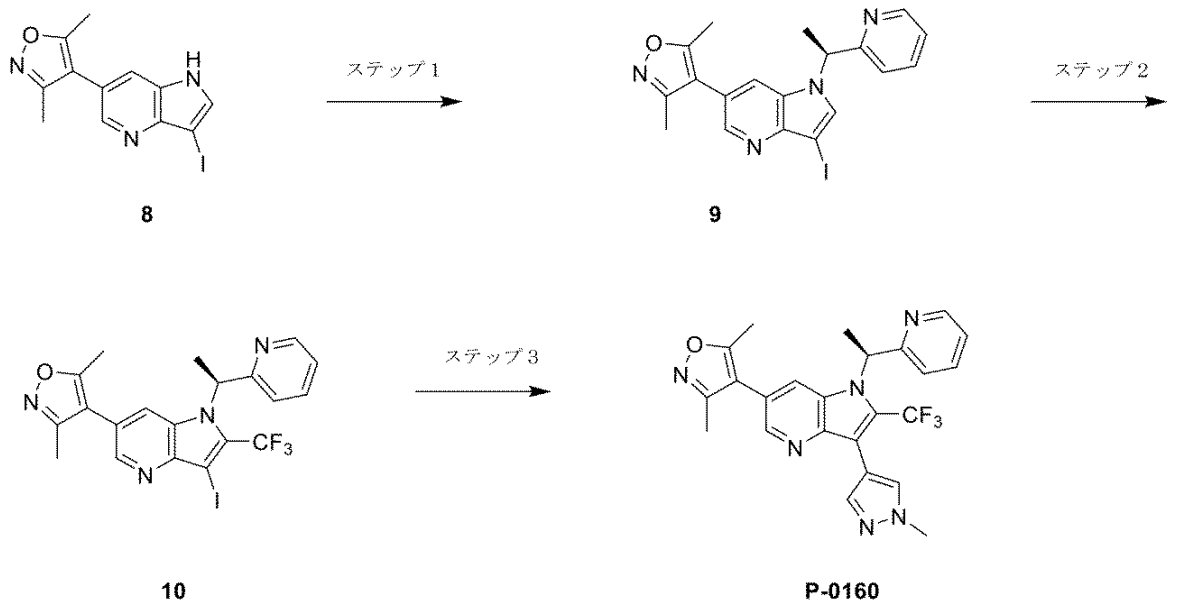
【０４０４】

ステップ５：４－（１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸Ｐ－００５１の調製：（１：１）ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（０．５ｍｌ）中の４－（１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸メチル（７、２２．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物に、４．１８Ｍ　ＬｉＯＨ（０．０３０ｍｌ）を添加した。混合物を７０℃で３時間撹拌した。反応物をＭｅＯＨ中の３Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、減圧下で濃縮した。物質を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O）、０．１％HCO_2H）により精製して、４－（１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルブト－３－イン酸（Ｐ－００５１）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４１４．５．

【０４０５】

実施例３

【化８２】



ステップ１：（Ｓ）－４－（３－ヨード－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール９の調製：ＴＨＦ（２０ｍｌ）中の４－（３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（８、０．９２ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）に、（１Ｒ）－１－（２－ピリジル）エタノール（０．３８ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）、続いてトリフェニルホスフィン（０．９５７ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を氷水浴中で０℃に冷却し、続いてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（０．７３８ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を滴下添加した。１時間後、反応物を氷浴から取り出し、室温まで１時間放温した。反応物を減圧下で濃縮し、ヘキサン中の２０％～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｓ）－４－（３－ヨード－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（９）を得た。

【０４０６】

ステップ２：（Ｓ）－４－（３－ヨード－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール１０の調製：（Ｓ）－４－（３－ヨード－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（９、０．９１ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルフィン酸亜鉛（１．３６ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）に、ＤＭＳＯ（１０ｍｌ）、続いて水（４ｍｌ）を添加した。反応物を氷浴で冷却し、ｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（０．８６ｍｌ、６．８ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を氷浴から取り出し、周囲温度まで放温し、次いで５０℃の油浴に入れ、一晩撹拌した。２２時間後、ＬＣＭＳは、約１０％の生成物形成を示した。追加の１．２７ｇのトリフルオロメタンスルフィン酸亜鉛を添加し、続いて１ｍｌのｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシドを添加した。反応物を５０℃でさらに１７時間継続させた。反応物を飽和重炭酸ナトリウムおよび酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水層を５ｍＬ分量の酢酸エチルでさらに３回抽出した。有機層を合わせ、揮発性物質を回転蒸発によって除去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の１０～６０％酢酸エチル）によって精製された粗生成物を得た。これにより、（Ｓ）－４－（３－ヨード－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（１０）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５１２．１．

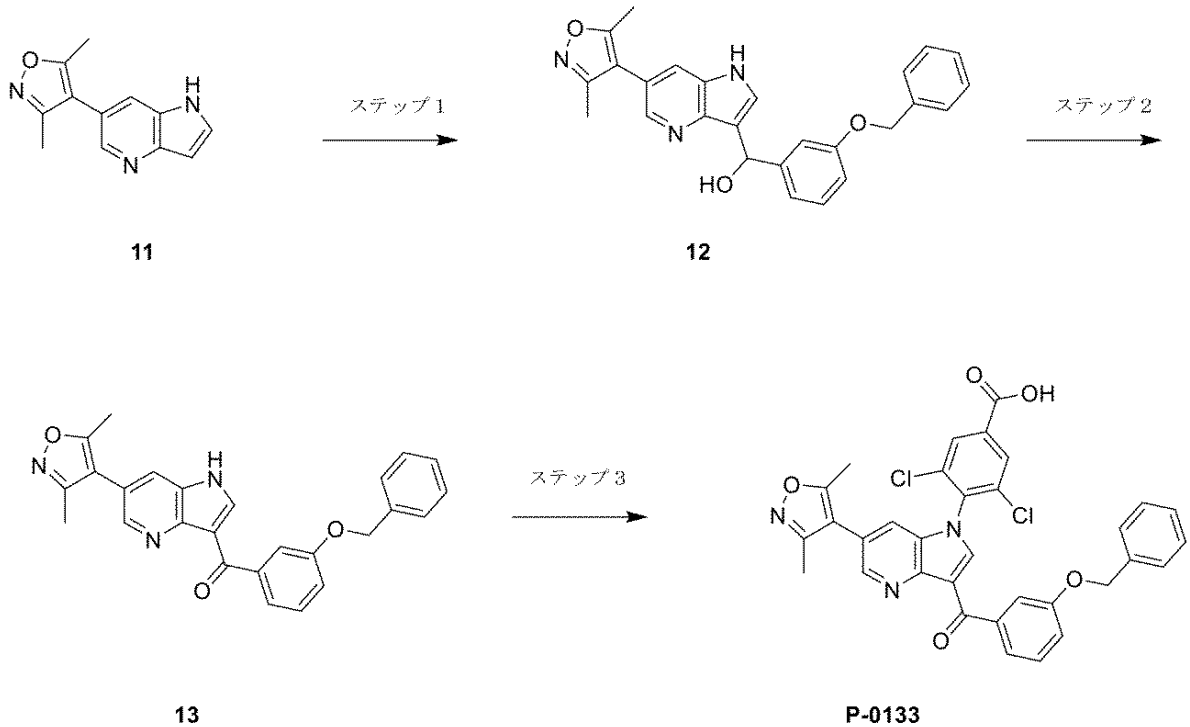
【０４０７】

ステップ３：（Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）イソキサゾールＰ－１６０の調製：ジオキサン（２ｍｌ）中の（Ｓ）－４－（３－ヨード－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（１０、６１．４７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（４９．９４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（９．８ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を充填し、窒素ガスでパージした反応バイアルに、２．５Ｍ K_2CO_3 水溶液（０．１４４ｍｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１５時間加熱した。試料を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、１００％酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィー、続いて逆クロマトグラフィーにより精製して、（Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）イソキサゾール（Ｐ－０１６０）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝４６７．６

【０４０８】

実施例４

【化８３】



ステップ１：（３－（ベンジルオキシ）フェニル）（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノール１２の調製：メタノール（５ｍｌ）中の（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）イソキサゾール（１１、０．２４ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）に、水酸化カリウム（０．１７７ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）および３－ベンジルオキシベンズアルデヒド（０．２６ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび１Ｎクエン酸を含む水で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を減圧下で除去し、物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサ

ン中の０～６０％酢酸エチル）によって精製した。これにより、（３－（ベンジルオキシ）フェニル）（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノール（１２）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４２６．５．

【０４０９】

ステップ２：（３－（ベンジルオキシ）フェニル）（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノン１３の調製：テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）中の得られた（３－（ベンジルオキシ）フェニル）（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノール（１２、３４ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）に、デス・マーチンペルヨージナン（０．０７ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を減圧下で除去し、物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１００％酢酸エチル）により精製して、（３－（ベンジルオキシ）フェニル）（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノン（１３）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４２４．１．

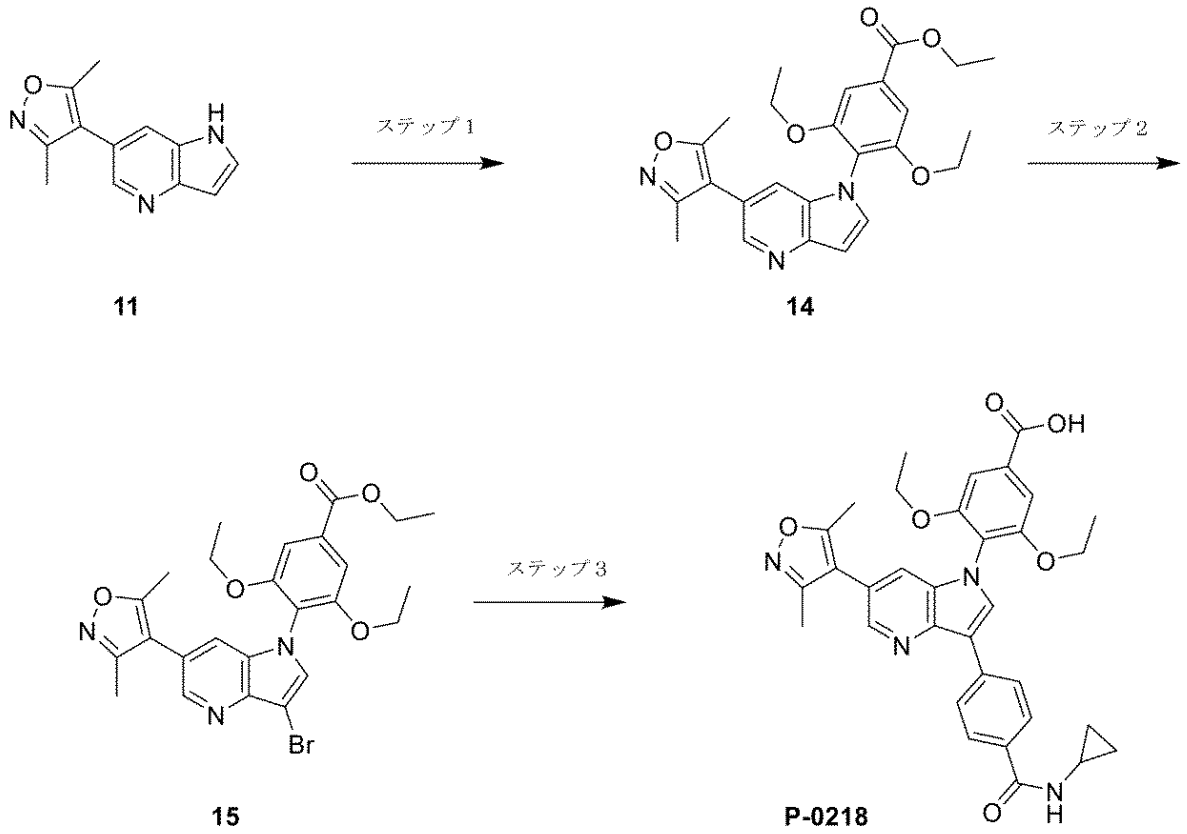
【０４１０】

ステップ３：４－（３－（３－（ベンジルオキシ）ベンゾイル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジクロロ安息香酸Ｐ－０１３３の調製：（３－（ベンジルオキシ）フェニル）（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノン（１３、２９ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、３，５－ジクロロ－４－フルオロ－安息香酸（４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（１２０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＳＯ（３ｍｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で３日間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗物質を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、４－（３－（３－（ベンジルオキシ）ベンゾイル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジクロロ安息香酸（Ｐ－０１３３）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝６１２．０．

【０４１１】

実施例５

【化８４】



ステップ１：４－（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル１４の調製：３，５－ジメチル－４－（１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）イソキサゾール（１１、０．６０ｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル（１．３４ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム三塩基（１．２５ｇ、５．９１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１１ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、トランスＮ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（０．８０ｇ、５．６ｍｍｏｌ）を、トルエン（６ｍｌ）中で合わせ、アルゴンで洗い流した。反応混合物を１１０℃で一晩撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、２ｍＬの酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルを含むセライトのパッドを通して濾過した。この物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～５０％酢酸エチル）により精製して、４－（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル（１４）を得た。

【０４１２】

ステップ２：４－（３－ブロモ－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル１５の調製：１００ｍｌの丸底フラスコに、４－（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル（１４、６２０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）およびアセトニトリル（１４ｍｌ）を添加した。反応フラスコをN_2下に置き、０℃に冷却し、続いてＮ－ブロモスクシンイミド（２４６ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。反応混合物を０℃で撹拌し、室温まで２時間放温した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水と酢酸エチルとに分配した。抽出した有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～６０％酢酸エチル）により精製して、４－（３－ブロモ－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジ

エトキシ安息香酸エチル（１５）を得た。

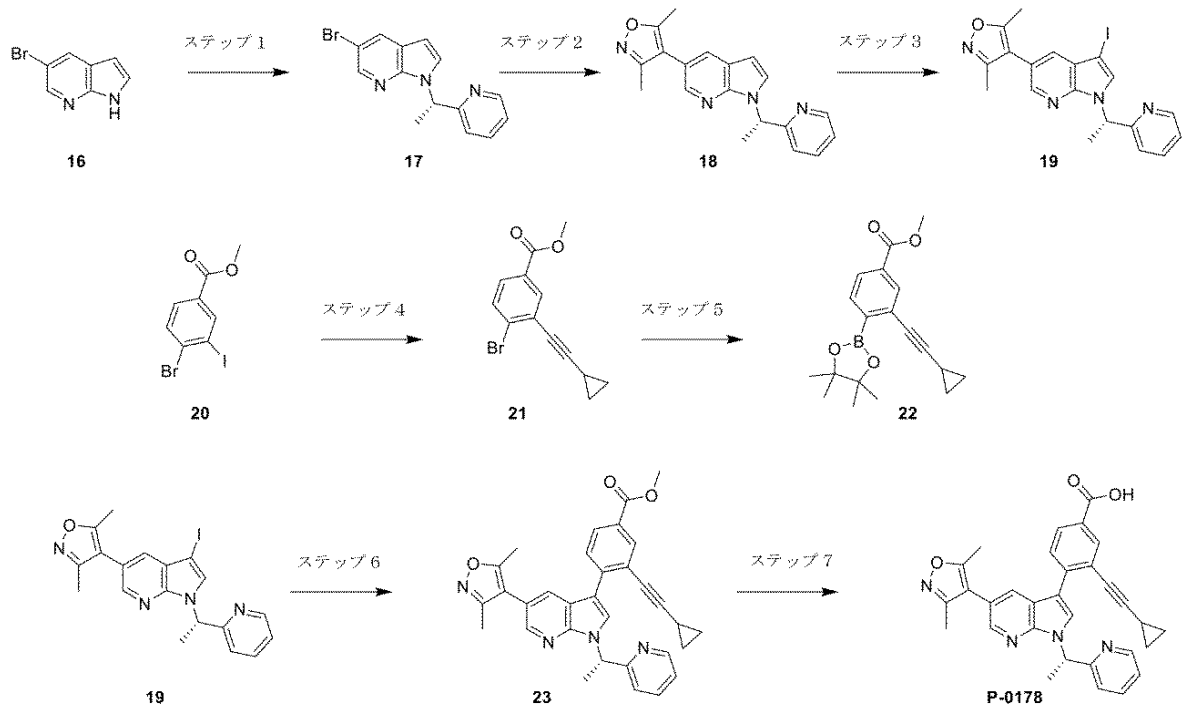
【０４１３】

ステップ３：４－（３－（４－（シクロプロピルカルバモイル）フェニル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸Ｐ－０２１８の調製：４－（３－ブロモ－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル（１５、４０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、（４－（シクロプロピルカルバモイル）フェニル）ボロン酸（３１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（８．７ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、および２．５Ｍ K_2CO_3 水溶液（０．０９ｍｌ）を、ジオキサン／アセトニトリル（各０．５ｍｌ）中で合わせ、１００℃まで８時間加熱した。次いで、反応物を冷却し、セライトで濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）により精製して、４－（３－（４－（シクロプロピルカルバモイル）フェニル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール）－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸（Ｐ－０２１８）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝５８１．２．

【０４１４】

実施例６

【化８５】



ステップ１：（Ｓ）－５－ブロモ－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン１７の調製：ＴＨＦ（３５ｍｌ）中の５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１６、６８９ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）、（１Ｒ）－１－（２－ピリジル）エタノール（６４６ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスフィン（１３７７ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、窒素ガス下でジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１．０４ｍｌ、５．２５ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を撹拌し、１５時間かけて室温に到達させた。混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン中の２０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｓ）－５－ブロモ－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝３０３．９．

【０４１５】
ステップ２：（Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール１８の調製：ジオキサン（２０ｍｌ）中の（Ｓ）－５－ブロモ－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７、６１８ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、３，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール（５０２ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－二塩化パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（１４９ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）の混合物を窒素ガスでパージし、次いで、２．５ＭＫ$_2$ＣＯ$_3$（２．５ｍｌ）を添加した。混合物を、１００℃で４時間加熱した。試料を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。物質を、ヘキサン中の４０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（１８）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝３１９．５．

【０４１６】
ステップ３：（Ｓ）－４－（３－ヨード－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール１９の調製：アセトニトリル（２０ｍｌ）中の（Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（１８、６２０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（４２０ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を撹拌して２時間かけて室温に到達させた。混合物を飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、続いてブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。物質を、ヘキサン中の４０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｓ）－４－（３－ヨード－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（１９）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝４４５．０．

【０４１７】
ステップ４：４－ブロモ－３－（シクロプロピルエチニル）安息香酸メチル２１の調製：アセトニトリル（２０．０ｍｌ）中の（１：３）トリエチルアミン中の４－ブロモ－３－ヨード－安息香酸メチル（２０、１０２２ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（６３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、およびヨウ化銅（Ｉ）（１７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物を窒素ガスでパージし、次いで、エチニルシクロプロパン（２３８ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で５時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン中の３０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－３－（シクロプロピルエチニル）安息香酸メチル（２１）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝２８０．９．

【０４１８】
ステップ５：３－（シクロプロピルエチニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル２２の調製：ジオキサン（１０ｍｌ）中の４－ブロモ－３－（シクロプロピルエチニル）安息香酸メチル（２１、３０７ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（４１９ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（８９．８３ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（３２３ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１５時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、これを水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮した。試料を、ヘキサン中の１０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－（シクロプロピルエチニル

）－４－（４，４，５，５，－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル（２２）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝３２７．１．

【０４１９】

ステップ６：（Ｓ）－３－（シクロプロピルエチニル）－４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸メチル２３の調製：ジオキサン（２ｍｌ）中の（Ｓ）－４－（３－ヨード－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（１９、６２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、３－（２－シクロプロピルエチニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル（２２，１５０ ｍｇ， ０．４６ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１１．４３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）に、２．５Ｍ K_2CO_3（０．１７０ｍｌ）を添加した。混合物を１００℃で４時間加熱した。試料を酢酸エチルで希釈し、これを水、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮した。物質を、ヘキサン中の５０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｓ）－３－（シクロプロピルエチニル）－４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸メチル（２３）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５１７．２．

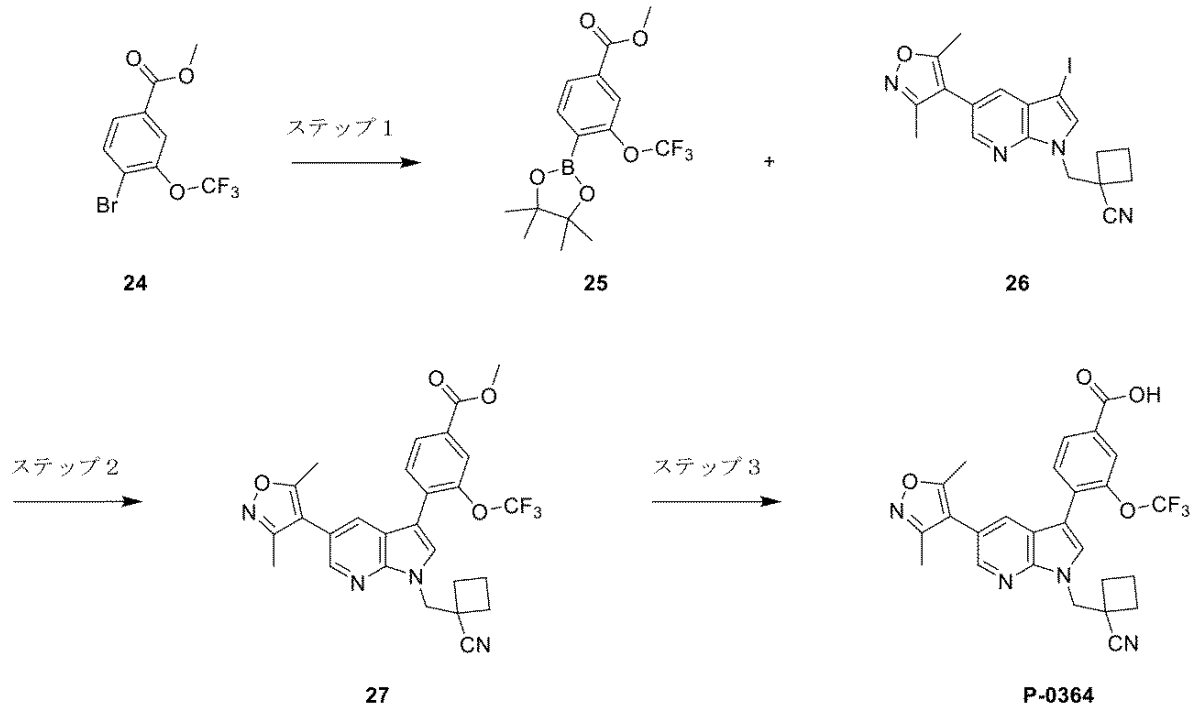
【０４２０】

ステップ７：（Ｓ）－３－（シクロプロピルエチニル）－４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸Ｐ－０１７８の調製：（１：１）ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１ｍｌ）中の（Ｓ）－３－（シクロプロピルエチニル）－４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸メチル（２３、１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物に、４．１８Ｍ ＬｉＯＨ（０．０２０ｍｌ）水溶液を添加した。混合物を７０℃で３時間撹拌した。混合物を３Ｍ ＨＣｌ／ＭｅＯＨで酸性化し、酢酸エチルで希釈し、減圧下で濃縮した。物質を、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、（Ｓ）－３－（シクロプロピルエチニル）－４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸（Ｐ－０１７８）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５０３．２．

【０４２１】

実施例７

【化８６】



ステップ１：４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル２５の調製：ジオキサン（１２ｍｌ）中の４－ブロモ－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（３４４ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２４、５８４ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（９４ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（３３９ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１５時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、これを水およびブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮した。物質を、ヘキサン中の１０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（２５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝３４７．１．

【０４２２】

ステップ２：４－（１－（（１－シアノシクロブチル）メチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル２７の調製：窒素ガスでパージされた、ジオキサン（２ｍｌ）中の１－（（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニトリル（２６、５２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、化合物１９と同様の方法で調製）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（２５、５４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（９．８ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）の混合物に、２．５Ｍ炭酸カリウム水溶液（０．１５０ｍｌ）を添加した。混合物を１１０℃で３時間加熱した。試料を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。物質を、ヘキサン中の４０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（１－（（１－シアノシクロブチル）メチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（２７）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［

Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５２５．１．

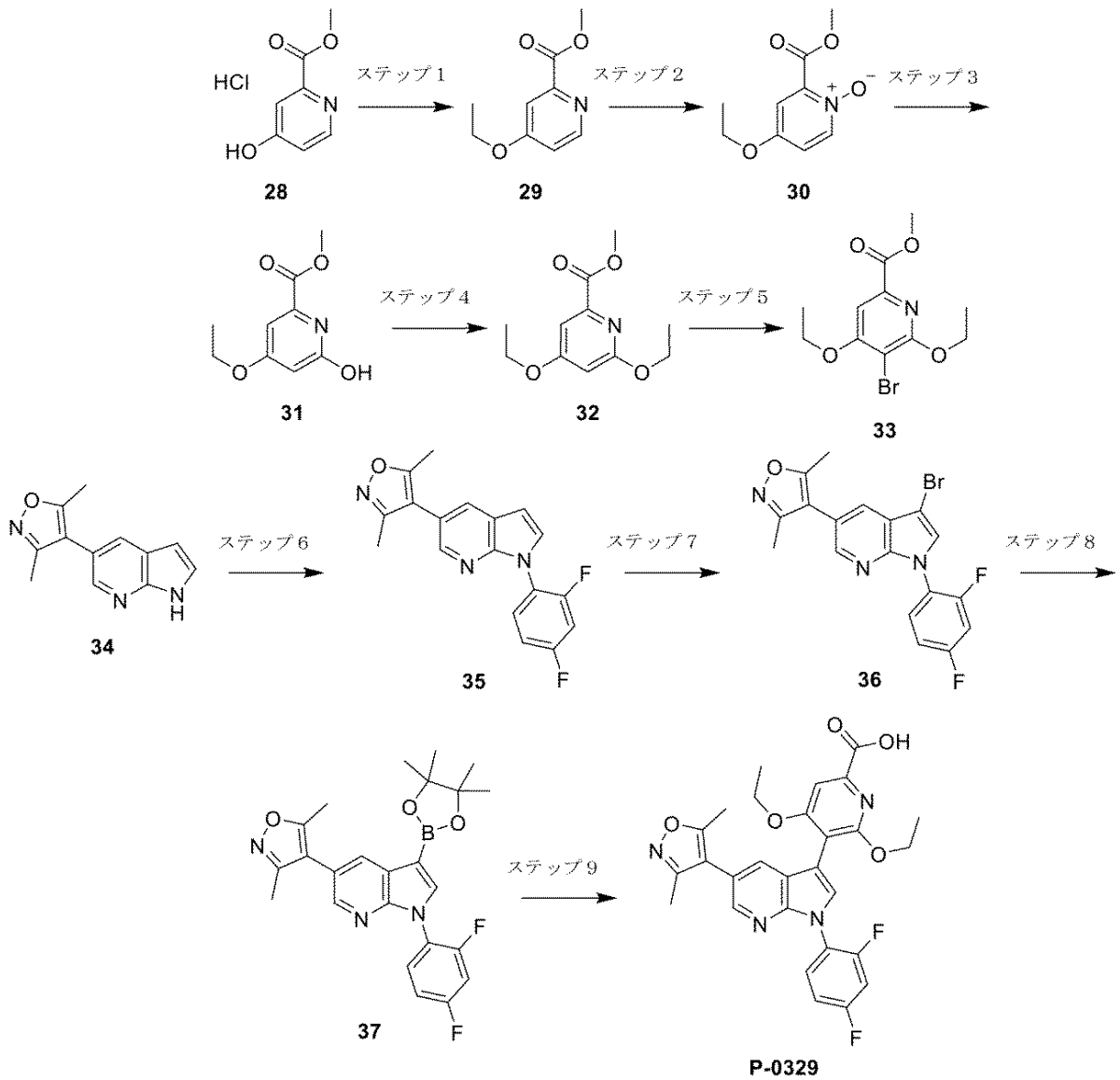
【０４２３】

ステップ３：４－（１－（（１－シアノシクロブチル）メチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸Ｐ－０３６４の調製：（１：１）ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（２．０ｍｌ）中の４－（１－（（１－シアノシクロブチル）メチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（２７、３１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）に、４．１８Ｍ　ＬｉＯＨ（０．０５０ｍｌ）水溶液を添加した。混合物を７０℃で２時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ＭｅＯＨ中の１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、減圧下で濃縮した。物質を、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、４－（１－（（１－シアノシクロブチル）メチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（Ｐ－０３６４）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５１１．２．

【０４２４】

実施例８

【化８７】



ステップ１：４－エトキシピコリン酸メチル２９の調製：４－ヒドロキシピリジン－２－カルボキシレート塩酸メチル（２８、３．７９ｇ、２０．００ｍｍｏｌ）、ヨードエタン（２．４１ｍｌ、３０．００ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８．２９ｇ、６０．００ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６０ｍＬ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（６００ｍＬ）で抽出した。有機層を単離し、水（２×１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、短いシリカゲルパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、４－エトキシピコリン酸メチル（２９）が得られた。

【０４２５】

ステップ２：４－エトキシ－２－（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシド３０の調製：酢酸エチル（４０．０ｍＬ）中の４－エトキシピコリン酸メチル（２９、２．５３ｇ、１３．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍＣＰＢＡ（７７％、３．７５５ｇ、１６．７６ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加し、室温で２２時間撹拌した。追加のｍＣＰＢＡ（７７％、１．８７６ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をさらに５時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。分離した水相をＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９／１（５×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）により精製して、４－エトキシ－２－（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシド（３０）を得た。

【０４２６】

ステップ３：４－エトキシ－６－ヒドロキシピコリン酸メチル３１の調製：ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中の４－エトキシ－２－（メトキシカルボニル）ピリジン－１－オキシド（３０、７４０ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．５７ｍＬ、１１．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、無水トリフルオロ酢酸（１．５７ｍＬ、１１．８６ｍｍｏｌ）を０℃で５分間かけて滴下添加した。混合物を０℃でさらに４時間撹拌した。反応物をジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）の混合溶液で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）により精製して、４－エトキシ－６－ヒドロキシピコリン酸メチル（３１）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝１９８．１．

【０４２７】

ステップ４：４，６－ジエトキシピコリン酸メチル３２の調製：ＤＭＦ（８ｍＬ）中の４－エトキシ－６－ヒドロキシピコリン酸メチル（３１、３１３ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３２９ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の混合物に、ヨードエタン（０．２５５ｍＬ、３．１８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチル／ヘキサン（１／１、１５０ｍｌ）で希釈し、水（５０ｍｌ、３×）およびブライン（３０ｍｌ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、短いシリカゲルパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～２０％酢酸エチル）により精製して、４，６－ジエトキシピコリン酸メチル（３２）を得た。

【０４２８】

ステップ５：５－ブロモ－４，６－ジエトキシピコリン酸メチル３３の調製：ＤＭＦ（１．５ｍｌ）中の４，６－ジエトキシピコリン酸メチル（３２、９５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（７６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で一晩撹拌した。さらに２当量のＮ－ブロモスクシンイミド（１５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、さらに１時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、反応が不完全であることを示したため、さらに２当量のＮ－ブロモスクシンイミド（１５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、さらに１時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、すべての出発物質が消費され

、変換が完了したことを示した。反応物を酢酸エチル／ヘキサン（１／１、２０ｍＬ）で希釈し、５％チオ硫酸ナトリウムナトリウム水溶液（３ｍＬ）、水（５ｍＬ）、およびブライン（５ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１５％酢酸エチル）により精製して、５－ブロモ－４，６－ジエトキシピコリン酸メチル（３３）を得た。

【０４２９】

ステップ６：４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール３５の調製：トルエン（１００ｍＬ）中の３，５－ジメチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（３４、２．１３ｇ、１０．００ｍｍｏｌ）、２，４－ジフルオロブロモベンゼン（３．３９ｍＬ、３０．００ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６．９１ｇ、５０．００ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（５７１ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）、トランスＮ、Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（０．４７３ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で７時間撹拌した。追加の２，４－ジフルオロブロモベンゼン（２．２６ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応を一晩続けた。反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～５０％酢酸エチル）により精製して、４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（３５）を得た。

【０４３０】

ステップ７：４－（３－ブロモ－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール３６の調製：アセトニトリル（７５ｍｌ）中の４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（３５、２．４７ｇ、７．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１．４９ｇ、８．３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で３０分間、次いで室温で２０分間撹拌し、続いて５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を添加した。反応物を減圧下で濃縮してアセトニトリルを除去し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン（５０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～２０％酢酸エチル）により精製して、４－（３－ブロモ－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（３６）を得た。

【０４３１】

ステップ８：４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール３７の調製：４－（３－ブロモ－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（３６、１．６８ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２．１１ｇ、８．３０ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１１９ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ２ｄｂａ３（１１４ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１６３１ｍｇ、１６．６２ｍｍｏｌ）、およびトルエン（４０ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気下、９５℃で８時間撹拌した。反応物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％酢酸エチル）により精製して、４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（３７）を得た。

【０４３２】

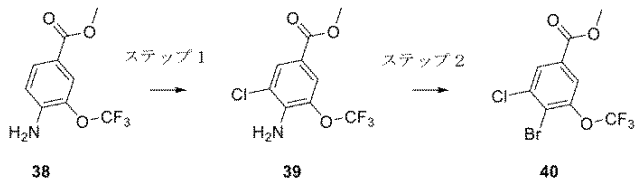
ステップ９：５－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－４，６

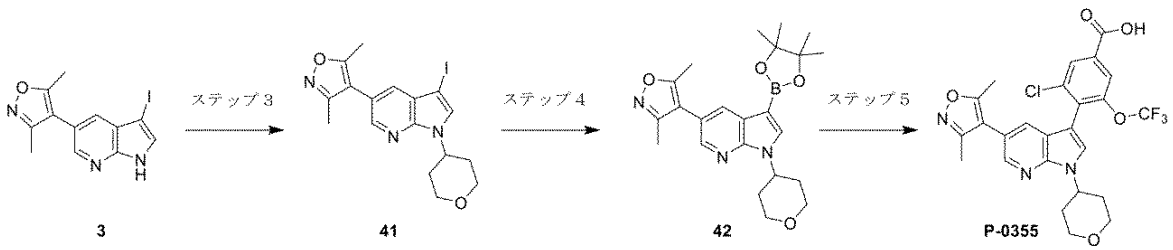
－ジエトキシピコリン酸Ｐ－０３２９の調製：４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（３７、５７ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－４，６－ジエトキシピコリン酸メチル（３３、２９ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１．１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）、Ｓ－Ｐｈｏｓ（２．０ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（６１ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍｌ）、および水（０．２ｍｌ）を、９５℃で４時間撹拌した。次いで、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（１ｍｌ）を添加し、混合物をジクロロメタン／メタノール（１０／１、２０ｍｌ）で希釈し、セライトで濾過した。母液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）により精製して、Ｐ－０３２９のメチルエステル（８５ｍｇ）を得た。この物質をＴＨＦ（０．７５ｍｌ）およびメタノール（０．２５ｍｌ）に溶解し、２Ｎ　ＬｉＯＨ水溶液（０．２５ｍｌ）を溶液に添加し、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（０．２５ｍｌ）を添加した後、混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）により精製して、５－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－４，６－ジエトキシピコリン酸（Ｐ－０３２９）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝５３５．２．

【０４３３】

実施例９

【化８８】





ステップ１：４－アミノ－３－クロロ－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル３９の調製：アセトニトリル（４０ｍｌ）中の４－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（３８、１．０６ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（６３１ｍｇ、４．７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で３時間加熱した。反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出し、これを水、続いてブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－アミノ－３－クロロ－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（３９）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝２７０．０．

【０４３４】

ステップ２：４－ブロモ－３－クロロ－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル４０の調製：ＨＢｒ水溶液（１０ｍｌ）中の４－アミノ－３－クロロ－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（３９、５０２ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、亜硝酸ナトリウム（１９３ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで、臭化銅（Ｉ）（２９４ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添

加した。混合物を室温まで３時間放温した。反応混合物を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の２０％ジクロロメタン）により精製して、４－ブロモ－３－クロロ－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（４０）を得た。

【０４３５】

ステップ３：４－（３－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール４１の調製：ＴＨＦ（１９．４６ｍＬ、１９．４６ｍｍｏｌ、１．５等量）中の１Ｍジイソプロピルアゾジカルボキシレートを、ＴＨＦ（６５ｍＬ）中の４－（３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（３、４．４ｇ、１２．９７ｍｍｏｌ、１当量）、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（１．９９ｇ、１９．５ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびトリフェニルホスフィン（５．１０ｇ、１９．４６ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、－２０℃で滴下添加した。反応物を室温まで放温し、一晩撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をトルエン（約１００ｍＬ）で粉砕し、濾過して、４－（３－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（４１）を得た。

【０４３６】

ステップ４：３，５－ジメチル－４－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール４２の調製：ＴＨＦ中の２Ｍ　ｉ－プロピルマグネシウムクロリド（９．１ｍＬ、１８．１５ｍｍｏｌ、２．４当量）を、ＴＨＦ（７６ｍＬ）中の４－（３－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（４１、３．２ｇ、７．５６ｍｍｏｌ、１当量）のスラリーに０℃で添加した。反応物を室温に温め、３０分間撹拌して溶解させ、その時点で、金属／ハロゲン交換が１Ｈ　ＮＭＲによって完了したと決定した。溶液を０℃に冷却し、ピナコルボラン（３．２９ｍＬ、２２．６８ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応物を室温に温め、一晩撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム（２００ｍＬ）に注ぎ込み、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）により精製した。これにより、３，５－ジメチル－４－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（４２）が得られた。

【０４３７】

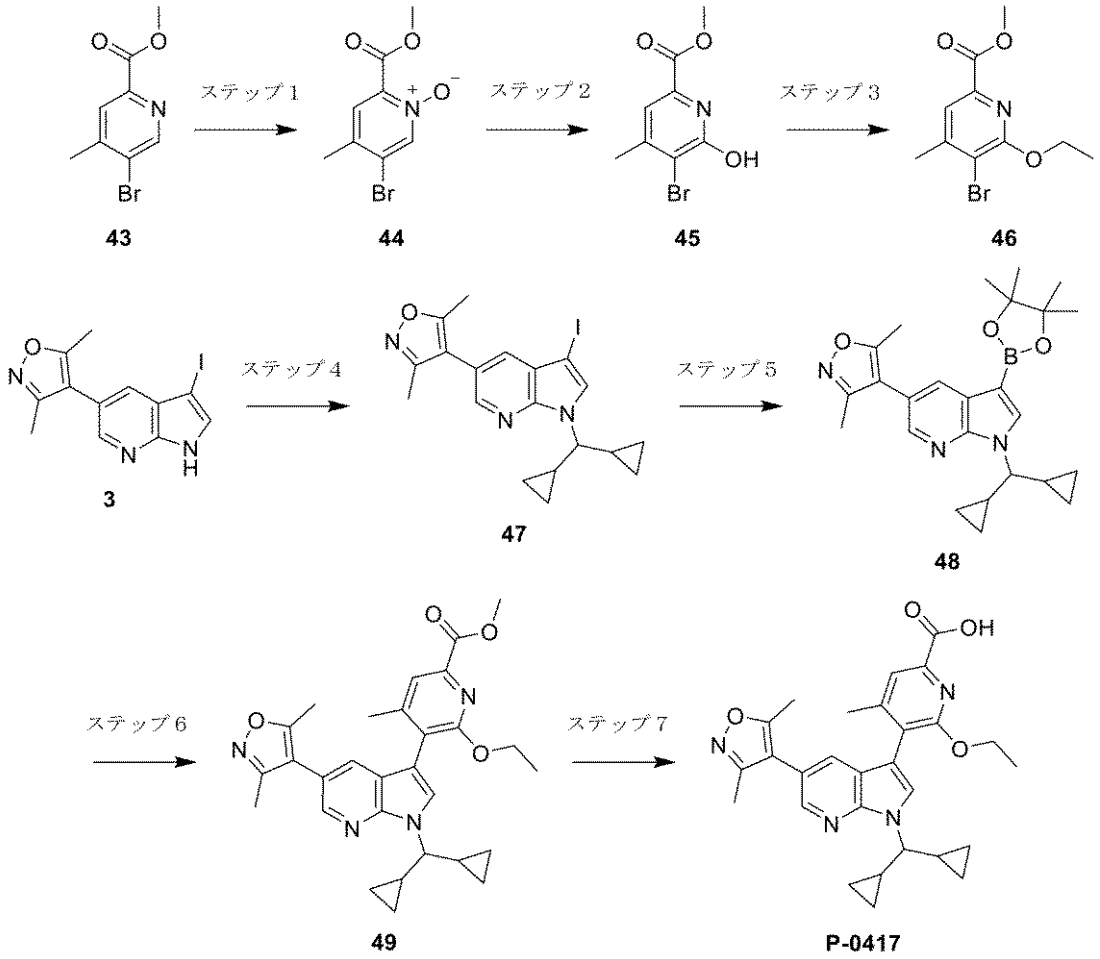
ステップ５：３－クロロ－４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸Ｐ－０３５５の調製：ジオキサン（３ｍｌ）中の３，５－ジメチル－４－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３－（４、４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（４２、０．１ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－３－クロロ－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（４０、０．１２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）の混合物に、１Ｍ炭酸カリウム水溶液（０．４７ｍｌ）を添加した。反応物を１００℃で３時間撹拌した。反応物を放冷し、次いで酢酸エチルで希釈し、シリカに蒸着させた。メチルエステル中間体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１００％酢酸エチル）により精製した。得られたＰ－０３５５のメチルエ

ステルをメタノール／ＴＨＦ（１：１、４ｍｌ）に溶解し、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（１．１８ｍｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。反応を固体抽出硫酸ナトリウムでクエンチし、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。物質を、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、３－クロロ－４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（Ｐ－０３５５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝５３６．０．

【０４３８】

実施例１０

【化８９】



ステップ１：５－ブロモ－２－（メトキシカルボニル）－４－メチルピリジン－１－オキシド４４の調製：１，２－ジクロロエタン（１０ｍｌ）中の５－ブロモ－４－メチルピコリン酸メチル（４３、１．００ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）に、ｍＣＰＢＡ（７７％、３．００ｇ、１３．３９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１００％酢酸エチル）により精製した。これにより、５－ブロモ－２－（メトキシカルボニル）－４－メチルピリジン１－オキシド（４４）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝２４６．０．

【０４３９】

ステップ２：５－ブロモ－６－ヒドロキシ－４－メチルピコリン酸メチル４５の調製：アルゴンガス下、０℃に冷却したジクロロメタン（５ｍｌ）およびトリエチルアミン（０．８ｍｌ、５．７４ｍｍｏｌ）中の５－ブロモ－２－（メトキシカルボニル）－４－メチルピリジン１－オキシド（４４、４８０ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、無水トリフ

ルオロ酢酸（０．７ｍｌ、５．０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで放温し、次いで水（５ｍｌ）を添加することによりクエンチした。反応混合物を酢酸エチルおよび水で抽出した。有機層を水、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～７５％酢酸エチル）により精製した。これにより、５－ブロモ－６－ヒドロキシ－４－メチルピコリン酸メチル（４５）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝２４６．０．

【０４４０】

ステップ３：５－ブロモ－６－エトキシ－４－メチルピコリン酸メチル４６の調製：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍｌ）中の５－ブロモ－６－ヒドロキシ－４－メチルピコリン酸メチル（４５、５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃まで１０分間加熱した。次いで、ヨードエタン（０．５ｍｌ、５．１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を９０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＴＨＦ（２０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～７０％酢酸エチル）により精製した。これにより、５－ブロモ－６－エトキシ－４－メチルピコリン酸メチル（４６）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝２７４．０および２７６．０。

【０４４１】

ステップ４：４－（１－（ジシクロプロピルメチル）－３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール４７の調製：アゾジカルボン酸ジイソプロピル（２６．１ｍｌ、１３３ｍｍｏｌ、２．５当量）を、ＴＨＦ（１８５ｍｌ）中の４－（３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（３、１８ｇ、５３．１ｍｍｏｌ、１等量）、化合物１０（８．９３ｇ、８０ｍｍｏｌ、１．５等量）、およびトリフェニルホスフィン（３４．８ｇ、１３３ｍｍｏｌ、２．５当量）の溶液に、０℃で滴下添加した。反応物を室温まで放温し、一晩撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム（５００ｍｌ）に注ぎ込み、酢酸エチル（３００ｍｌ）で抽出した。有機層を飽和ブライン（５００ｍｌ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～５０％酢酸エチル）により精製した。生成物を、ＭＴＢＥおよびヘプタンの約１対１混合物（約５０ｍｌ）で粉砕して、４－（１－（ジシクロプロピルメチル）－３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（４７）を得た。

【０４４２】

ステップ５：４－（１－（ジシクロプロピルメチル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール４８の調製：ＴＨＦ中の２Ｍ　ｉ－プロピルマグネシウムクロリド（１１．１ｍｌ、２２．１６ｍｍｏｌ、２．４当量）を、ＴＨＦ（９０ｍｌ）中の４－（１－（ジシクロプロピルメチル）－３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（４７、４ｇ、９．２３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に０℃で添加した。３０分間撹拌した後、金属／ハロゲン交換が、１Ｈ　ＮＭＲによって完了したと決定された。ｉ－プロピルピナコルボレート（１１．３ｍｌ、５５．４ｍｍｏｌ、６当量）を添加し、反応物を室温まで放温し、一晩撹拌した。反応物を水（２００ｍｌ）に注ぎ込み、ｐＨを１０％酢酸水溶液（約４０ｍｌ）で６に調整した。混合物を酢酸エチル（２００ｍｌ）で抽出した。有機層を飽和ブライン（２００ｍｌ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～１００％酢酸エチル）により精製して、４－（１－（ジシクロプロピルメチル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（４８）を得た。

【０４４３】

ステップ６：５－（１－（ジシクロプロピルメチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－エトキシ－４－メチルピコリン酸メチル４９の調製：１，４－ジオキサン（２ｍｌ）中の４－（１－（ジシクロプロピルメチル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（４８、５５ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－６－エトキシ－４－メチルピコリン酸メチル（４６、１７ｍｇ、０ｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）に、１Ｍ炭酸カリウム水溶液（１ｍｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１５分間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を水に続いてブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を減圧下で除去した。物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～７５％酢酸エチル）により精製した。これにより、５－（１－（ジシクロプロピルメチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－エトキシ－４－メチルピコリン酸メチル（４９）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５０１．２．

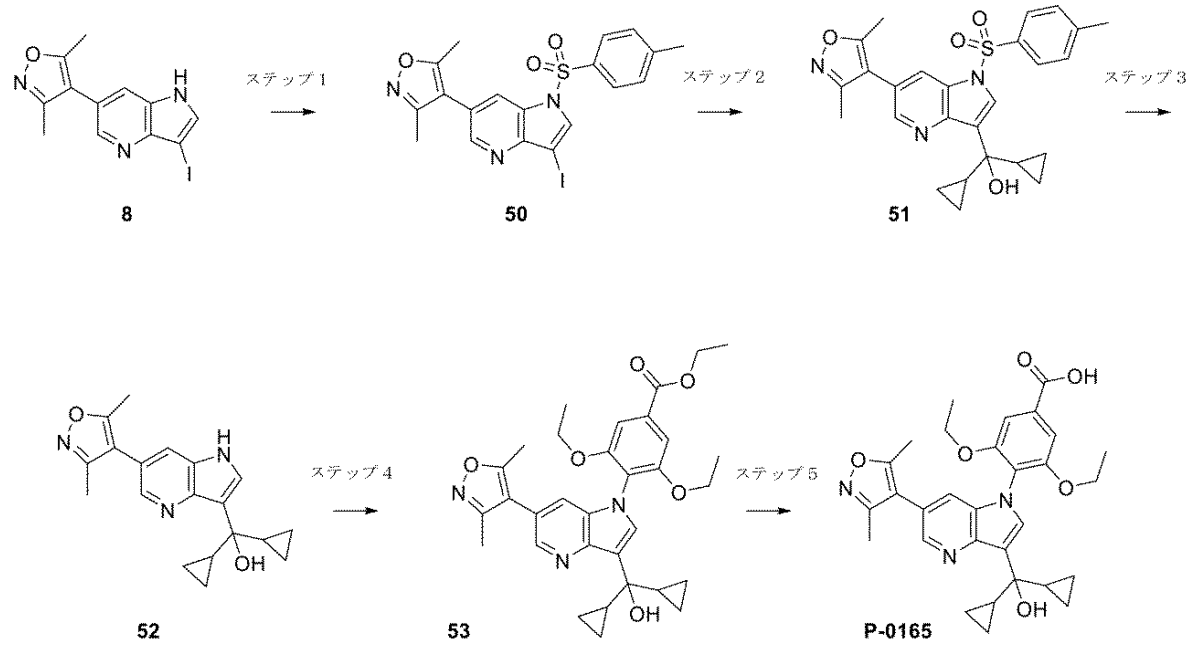
【０４４４】

ステップ７：５－（１－（ジシクロプロピルメチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－エトキシ－４－メチルピコリン酸Ｐ－０４１７の調製：ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の５－（１－（ジシクロプロピルメチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－エトキシ－４－メチルピコリン酸メチル（４９、２７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）に、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（５ｍｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌した。ギ酸水溶液を添加した後、反応混合物の有機層を分離し、減圧下で濃縮した。物質を、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O）、０．１％HCO_2H）により精製して、５－（１－ジシクロプロピルメチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－エトキシ－４－メチルピコリン酸（Ｐ－０４１７）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４８７．２．

【０４４５】

実施例１１

【化９０】



ステップ１：４－（３－ヨード－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール５０の調製：ＴＨＦ（５０ｍｌ）中の４－（３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（８、１．２ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）に、水素化ナトリウム（６０％、０．１７ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１．０１ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水に続いてブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～４５％酢酸エチル）により精製した。これにより、４－（３－ヨード－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（５０）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４９４．１．

【０４４６】

ステップ２：ジシクロプロピル（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノール５１の調製：－５５℃に冷却されたＴＨＦ（５ｍｌ）中の４－（３－ヨード－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（５０、８６６ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍイソプロピルマグネシウムクロリド（１．５ｍｌ）のＴＨＦ溶液を添加した。反応混合物を０℃まで約１時間ゆっくり放温した。反応混合物を－５５℃に冷却し、続いてジシクロプロピルメタノン（０．３５ｍｌ、３．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで１～２時間ゆっくりと放温し、室温で９０分間維持した。反応を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（３ｍｌ）でクエンチした。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水に続いてブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～８０％酢酸エチル）により精製した。これにより、ジシクロプロピル（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノール（５１）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４７８．１．

【０４４７】

ステップ３：ジシクロプロピル（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノール５２の調製：中のジシク

ロプロピル（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノール（５１、３９０ｍｇ、０．８１７ｍｍｏｌ）に、メタノール（１０ｍｌ）中の１Ｍ水酸化カリウムの溶液を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水に続いてブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ジシクロプロピル（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノール（５２）を得た。

【０４４８】

ステップ４：４－（３－（ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル５３の調製：ジシクロプロピル（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メタノール（５２、１００ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム三塩基（１４０ｍｇ、０．６６０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１３ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、トランスＮ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１００ｍｇ、０．７０３ｍｍｏｌ）、および４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－安息香酸エチル（１６０ｍｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）に、トルエン（２ｍｌ）を添加した。反応混合物を１１０℃に１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固した。物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～８％メタノール）により精製した。これにより、４－（３－（ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル（５３）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５６０．６．

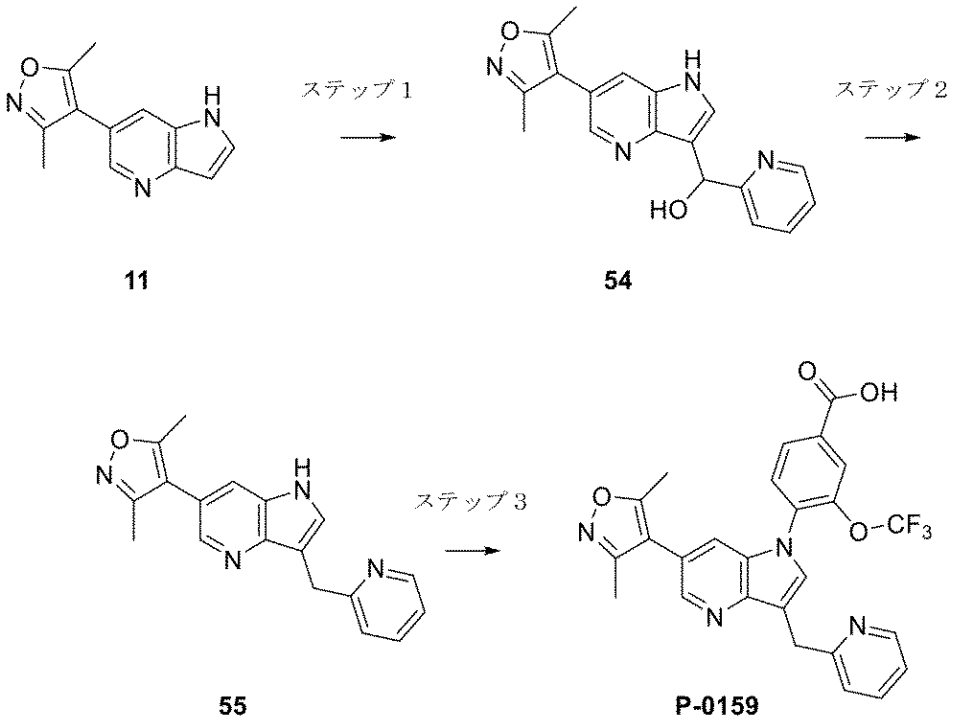
【０４４９】

ステップ５：４－（３－（ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸Ｐ－０１６５の調製：ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の４－（３－（ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル（５３、１７ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）に、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（５ｍｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０時間撹拌した。反応混合物の有機層を収集し、減圧下で濃縮した。物質を、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、４－（３－（ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸（Ｐ－０１６５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５３２．１５．

【０４５０】

実施例１２

【化９１】



ステップ１：（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）（ピリジン－２－イル）メタノール５４の調製：メタノール（１０ｍｌ）中の３，５－ジメチル－４－（１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）イソキサゾール（１１、２１３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、ピリジン－２－カルバルデヒド（１６１ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、および水酸化カリウム（２８１ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１５時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水に続いてブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）（ピリジン－２－イル）メタノール（５４）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝３２１．１．

【０４５１】

ステップ２：３，５－ジメチル－４－（３－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）イソキサゾール５５の調製：ジクロロエタン（６ｍｌ）中の（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）（ピリジン－２－イル）メタノール（５４、２１０ｍｇ、０．６５６ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルシラン（０．５２ｍｌ、３．２８ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（０．２５ｍｌ、３．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応物を飽和炭酸カリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水に続いてブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、３，５－ジメチル－４－（３－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）イソキサゾール（５５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝３０５．１．

【０４５２】

ステップ３：４－（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－３－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸Ｐ－０１５９の調製：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍｌ）中の３，５－ジメチル－４－（３－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ

［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）イソキサゾール（５５、３３ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）および臭化銅（Ｉ）（１０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）に、４－ブロモ－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（５０ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（５０ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃まで１０分間加熱した。次いで、水酸化ナトリウム（１００ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）および酢酸銅（ＩＩ）一水和物（１０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を、反応混合物に添加した。反応混合物を１１０℃まで６日間加熱した。反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られた残留物を、水（＋１Ｎクエン酸）および酢酸エチルで抽出した。

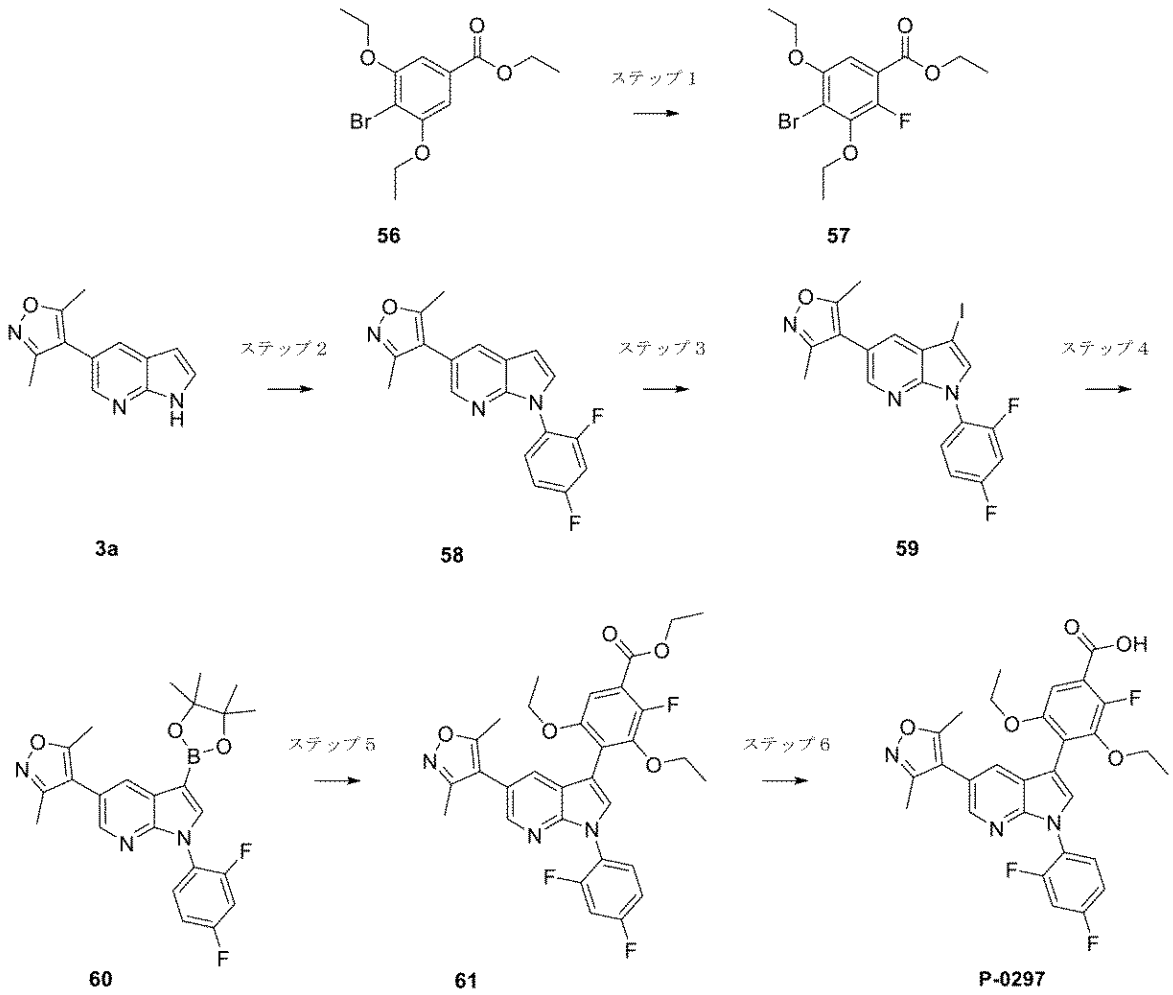
【０４５３】

有機層を水に続いてブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、４－（６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－３－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（Ｐ－０１５９）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝５０９．５．

【０４５４】

実施例１３

【化９２】



ステップ１：４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－フルオロ安息香酸エチル５７の調製：アセトニトリル（２０ｍｌ）中の４－ブロモ－３，５－ジエトキシ安息香酸エチル（５６、１．０２ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）に、１－（クロロメチル）－４－フルオロ－１，４－ジアゾニアビシクロ［２．２．２］オクタンジテトラフルオロボレート（２．０８ｇ

、５．８７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を直ちに６０℃で加熱した。１８時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水（＋ＨＣｌ）で抽出した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液に続いてブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～２０％酢酸エチル／ＤＣＭ　４０／６０）により精製した。フロントランニング混合画分を合わせ、２番目のカラムで精製した。バックランニング混合画分を合わせ、３番目のカラムで精製した。これにより、モノ－Ｆ生成物である４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－フルオロ安息香酸エチル（５７）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝３３４．９．

【０４５５】

ステップ２：４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール５８の調製：磁気撹拌棒を備えた圧力容器内に、３，５－ジメチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（３ａ、１．９１ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－２，４－ジフルオロベンゼン（４．７１ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５２１ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）、水酸化カリウム（０．８８４ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）、および１，４－ジオキサン（５０ｍｌ）を添加した。次いで、（１Ｒ、２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（０．５２４ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をアルゴンでパージし、密封し、１２０℃の油浴中で撹拌した。１７時間後、反応物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２×）およびブライン（１×）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残留物を、ヘキサン中の２０～５０％酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（５８）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝３２６．４．

【０４５６】

ステップ３：４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール５９の調製：アセトニトリル（２０ｍｌ）中の４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（５８、８２５ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（８５７ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２２時間撹拌した。ＴＬＣは、すべての出発物質が消費されたことを示した。反応物を酢酸エチルおよび飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ込み、層を分離した。有機層を追加の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を回転蒸発により除去し、得られた残留物を、ヘキサン中の０～２０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより、４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（５９）が得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４５１．９．

【０４５７】

ステップ４：４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサンボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール６０の調製：４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（５９、９５６ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ　Ｘ－Ｐｈｏｓ　Ｇ１（１５２ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、およびピナコルボラン（１．２３ｍｌ、８．４８ｍｍｏｌ）を充填した丸底フラスコに、１，４－ジオキサン（１６ｍｌ）を添加した。撹拌した溶液をアルゴンでパージし、次いで、トリエチルアミン（１．４８ｍｌ、１０．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をアルゴン雰囲気下、６０℃の油浴に

１．５時間入れた。ＴＬＣは、出発ヨウ化物が消費されたことを示した。冷却した反応物を酢酸エチル（２５ｍｌ）およびブライン（２５ｍｌ）で希釈し、３０分間撹拌し、酢酸エチルでセライト洗浄することにより濾過した。層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。揮発性物質を回転蒸発により除去し、得られた残留物を、ヘキサン中の０～２０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（６０）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４５２．０．

【０４５８】

ステップ５：４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，５－ジエトキシ－２－フルオロ安息香酸エチル６１の調製：磁気撹拌棒を備えた圧力容器に、４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサンボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（６０、６６２ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－３，５－ジエトキシ－２－フルオロ－安息香酸エチル（５７、４８５ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（２３９ｍｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）、および１，４－ジオキサン（７ｍｌ）を添加した。次いで、水（２．３２ｍｌ）中の２．５Ｍ炭酸カリウムを添加し、反応物をアルゴンでパージし、密封し、直ちに油浴中で１２０℃で１５分間加熱した。反応混合物を放冷し、水（２０ｍｌ）および酢酸エチル（２０ｍｌ）に注ぎ、セライトで濾過した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で洗浄すると、暗色の固体物質が得られ、これをセライトで濾過することにより除去した。有機層をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサン中の２０～５０％酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，５－ジエトキシ－２－フルオロ安息香酸エチル（６１）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５８０．４．

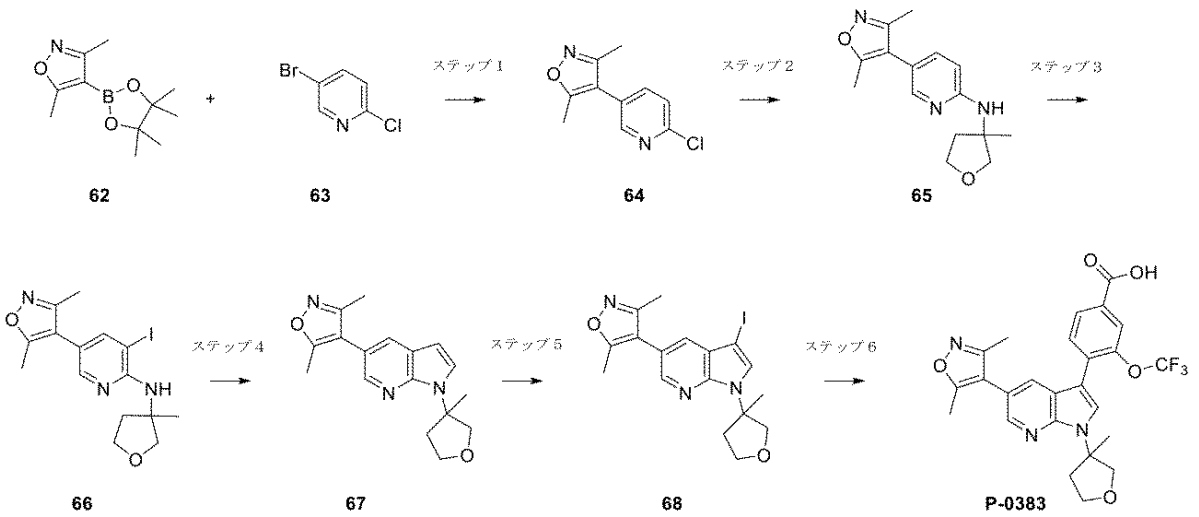
【０４５９】

ステップ６：４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，５－ジエトキシ－２－フルオロ安息香酸Ｐ－０２９７の調製：ＴＨＦ（８．７ｍｌ）に溶解された４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，５－ジエトキシ－２－フルオロ安息香酸エチル（６１、１４２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）に、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（４．６ｍｌ）を添加し、二相混合物を室温で５時間撹拌した。反応を２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（３ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍｌ）で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）により精製して、４－（１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，５－ジエトキシ－２－フルオロ安息香酸（Ｐ－０２９７）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５５２．１．

【０４６０】

実施例１４

【化９３】



ステップ１：４－（６－クロロピリジン－３－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール６４の調製：５－ブロモ－２－クロロ－ピリジン（６３、２．００ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）に、３，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール（６２、２．５５ｇ、１１．４ｍｏｌ）、１Ｍ炭酸カリウム水溶液（１５．５９ｍｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．７６ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、およびジオキサン（１０ｍｌ）を添加した。反応液を６０℃で２時間加熱した。反応物をブラインに注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いでシリカに蒸着させた。生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１００％酢酸エチル）により単離して、４－（６－クロロピリジン－３－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（６４）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝２０９．１．

【０４６１】

ステップ２：５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－Ｎ－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン６５の調製：４－（６－クロロピリジン－３－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（６４、０．５ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を、２０ｍＬマイクロ波バイアル内のＤＭＥ（２ｍｌ）に溶解した。次いで、３－メチルオキソラン－３－アミン（０．３ｍｌ、２．８８ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３４５ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）、およびＲｕＰｈｏｓ（１９６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加し、バイアルを密封し、窒素雰囲気下で１８時間、油浴中で１２０℃に加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、次いでシリカに蒸着させた。物質を、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O）、０．１％HCO_2H）により精製して、５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－Ｎ－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン（６５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝２７４．２．

【０４６２】

ステップ３：５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－３－ヨード－Ｎ－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン６６の調製：５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－Ｎ－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン（６５、５１５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を、２０ｍｌマイクロ波バイアル内のＤＭＦ（８ｍｌ）に溶解した。トリフルオロ酢酸（０．４２ｍｌ、５．６５ｍｍｏｌ）およびＮ－ヨードスクシンイミド（６３６ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を添加し、バイアルを密封し、８０℃まで４時間加熱した。反応混合物をチオ硫酸ナト

リウムに注ぎ、濾過し、次いでシリカゲルに蒸着させた。生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１００％酢酸エチル）により単離して、５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－３－ヨード－Ｎ－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン（６６）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝３９９．９．

【０４６３】

ステップ４：３，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール６７の調製：５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－３－ヨード－Ｎ－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン（６６、０．５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）および（Ｅ）－１－エトキシエテン－２－ボロン酸酸性ピナコールエステル（０．４１３ｍｌ、１．８８ｍｍｏｌ）を、５ｍｌマイクロ波バイアル内のＤＭＦ（３ｍｌ）に溶解した。次いで、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（９２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム（９０ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）を添加し、バイアルを密封し、窒素雰囲気下の油浴中で６時間、８０℃に加熱した。次いで、反応物を５０℃に冷却し、２５％ＨＣｌ水溶液（０．３７ｍｌ、２．５ｍｍｏｌ）を注射器を介して添加し、反応物を２時間撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層をシリカゲルに蒸着させ、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）により精製して、３，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（６７）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝２９８．１．

【０４６４】

ステップ５：４－（３－ヨード－１－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール６８の調製：３，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（６７、３４０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）に溶解し、０℃に冷却した。次いで、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＮ－ヨードスクシンイミド（３０９ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を室温に温めながら２時間撹拌した。反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層をシリカに蒸着させ、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１００％酢酸エチル）により精製して、４－（３－ヨード－１－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（６８）を得た。

【０４６５】

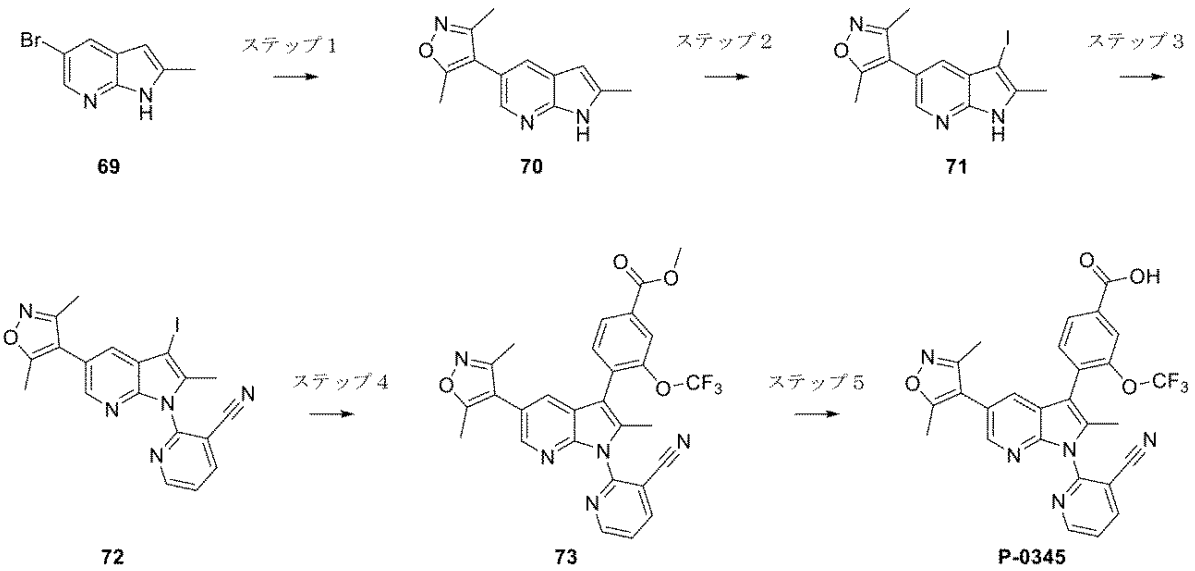
ステップ６：４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸Ｐ－０３８３の調製：４－（３－ヨード－１－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（６８、５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（２５、６１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（３ｍｌ）に溶解し、続いて１Ｍ炭酸カリウム水溶液（０．２４ｍｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化物ジクロロメタン複合体（９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１１０℃で４時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、シリカゲルに蒸着させた。メチルエステル中間体をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１００％酢酸エチル）により単離した。単離した生成物をＭｅＯＨ／ＴＨＦ（４ｍｌ）および１Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．５９ｍｌ）に溶解し、室温で４時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層をシリカゲルに蒸着

させ、逆相シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％Ｂ；Ａ：５％ＣＨ$_3$ＣＮ、９５％Ｈ$_2$Ｏ、０．１％ＨＣＯ$_2$Ｈ；Ｂ：９５％ＣＨ$_3$ＣＮ、５％Ｈ$_2$Ｏ、０．１％ＨＣＯ$_2$Ｈ）により精製して、４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（Ｐ－０３８３）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝５０２．０．

【０４６６】

実施例１５

【化９４】



ステップ１：３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール７０の調製：窒素ガスでパージしたジオキサン（６０ｍｌ）中の５－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（６９、２．０１ｇ、９．５ｍｍｏｌ）、３，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール（４．２４ｇ、１９ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（６９５ｍｇ、０．８５２ｍｍｏｌ）の混合物に、２．５Ｍ炭酸カリウム水溶液（１２ｍｌ）を添加した。混合物を１１０℃で３時間加熱した。反応物を冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の４０％酢酸エチル）により精製して、３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（７０）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝２２８．１．

【０４６７】

ステップ２：４－（３－ヨード－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール７１の調製：アセトニトリル（４０ｍｌ）中の３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イソキサゾール（７０、１．００ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（１．０９ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水に続いてブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の５０％酢酸エチル）により精製して、４－（３－ヨード－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（７１）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝３５４．０．

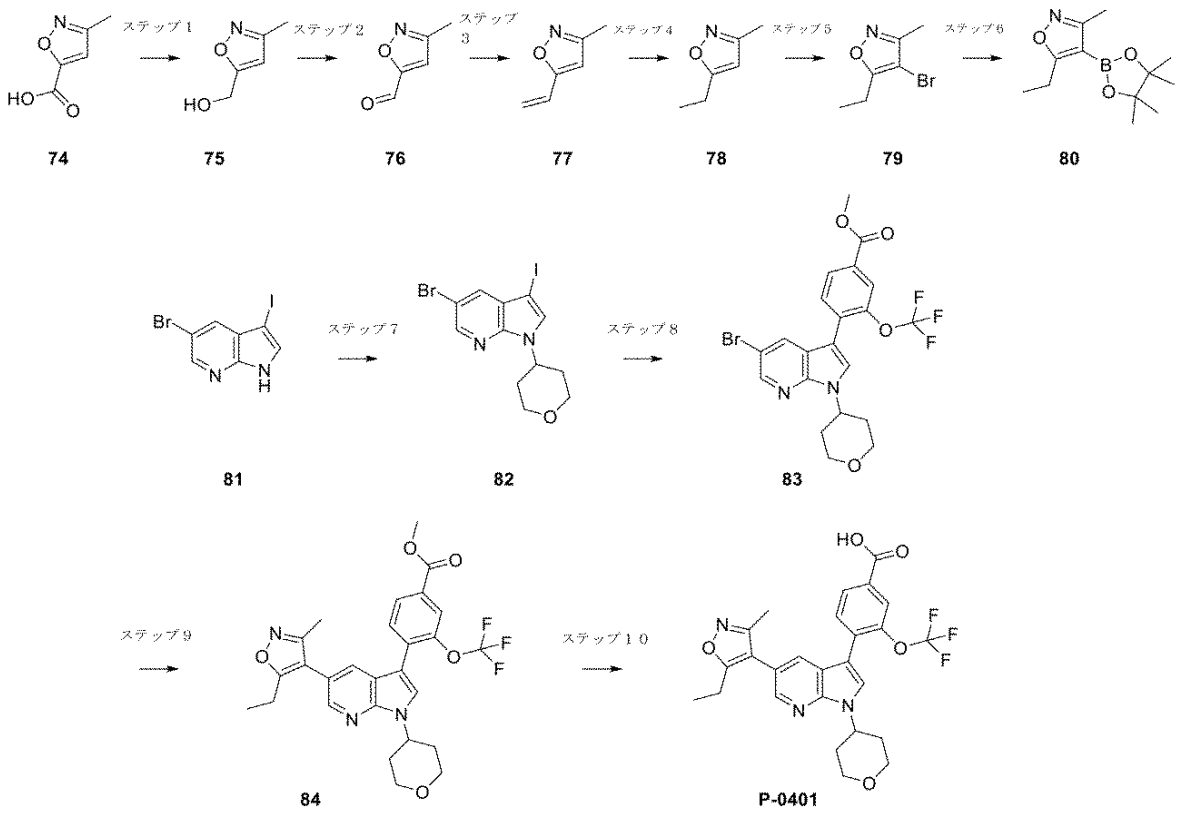
【０４６８】
ステップ３：２－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－３－ヨード－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチノニトリル７２の調製：ＤＭＦ（５ｍｌ）中の４－（３－ヨード－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（７１、３５３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２７６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、および２－フルオロピリジン－３－カルボニトリル（２４４ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で３時間撹拌した。反応を冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。濾液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の７０％酢酸エチル）により精製して、２－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－３－ヨード－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチノニトリル（７２）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４５６．０．

【０４６９】
ステップ４：４－（１－（３－シアノピリジン－２－イル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル７３の調製：窒素ガスでパージしたジオキサン（２ｍｌ）中の２－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－３－ヨード－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチノニトリル（７２、１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（２５、９９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１８ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）の混合物に、２．５Ｍ炭酸カリウム水溶液（０．２７０ｍｌ）を添加した。反応物を１１０℃で３時間加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の７０％酢酸エチル）により精製して、４－（１－（３－シアノピリジン－２－イル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（７３）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５４８．２．

【０４７０】
ステップ５：４－（１－（３－シアノピリジン－２－イル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸Ｐ－０３４５の調製：（１：１）ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（２．０ｍｌ）中の４－（１－（３－シアノピリジン－２－イル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（７３、１１６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物に、４．１８Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．１５０ｍｌ）を添加した。混合物を７０℃で２時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、ＭｅＯＨ中の１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、減圧下で濃縮した。物質を、逆相シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、４－（１－（３－シアノピリジン－２－イル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（Ｐ－０３４５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５３４．０．

【０４７１】
実施例１６

【化９５】



ステップ１：（３－メチルイソキサゾール－５－イル）メタノール７５の調製：ＴＨＦ（１５０ｍｌ）中の３－メチルイソキサゾール－５－カルボン酸（７４、６．３６ｇ、５０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（８．３６ｍｌ、６０ｍｍｏｌ）の溶液に、イソブチルカルボノクロリデート（７．１３ｍＬ、５５ｍｍｏｌ）を０℃で５分間かけて滴下添加した。次いで、混合物を０℃で５分間、および室温で１０分間撹拌した。沈殿物を濾過により除去し、沈殿物をＴＨＦ（５０ｍＬ）ですすいだ後、母液とすすいだ溶液とを合わせて０℃に冷却した。水（５ｍｌ）を０℃で溶液に添加し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム（３．７８ｇ、１００ｍｍｏｌ）を、０℃で１５分かけてゆっくりと溶液に添加した。次いで、水（３５ｍＬ）も注意深く添加した。得られた混合物を０℃で１時間、次いで、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却した後、４Ｎ硫酸水溶液（８０ｍＬ）をゆっくりと溶液に添加し、混合物を酢酸エチル（４００ｍＬ）で抽出した。抽出物を水（５０ｍｌ）およびブライン（５０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、（３－メチルイソキサゾール－５－イル）メタノール（７５）が得られた。

【０４７２】

ステップ２：３－メチルイソキサゾール－５－カルバルデヒド７６の調製：ジクロロメタン（１４０ｍＬ）中の（３－メチルイソキサゾール－５－イル）メタノール（７５、３．５０ｇ、２７ｍｍｏｌ）の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（１３．９ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した、混合物を室温で６．５時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（５００ｍＬ）で希釈し、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）および飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～４０％酢酸エチル）により精製して、３－メチルイソキサゾール－５－カルバルデヒド（７６）を得た。

【０４７３】

ステップ３：３－メチル－５－ビニルイソキサゾール７７の調製：ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の３－メチルイソキサゾール－５－カルバルデヒド（７６、１．９１ｇ、１７．１９ｍ

ｍｏｌ）の溶液に、（（トリメチルシリル）メチル）塩化マグネシウム溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２５．８ｍＬ、２５．８ｍｍｏｌ）を０℃で５分間かけて滴下添加した。０℃で１時間撹拌した後、溶液を室温まで放温し、６．５時間撹拌した。０℃で、１Ｎ硫酸水溶液（２５ｍＬ）を添加し、反応物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られたＴＭＳ－ＣＨ２付加物をジエチルエーテル（６０ｍＬ）に溶解し、濃硫酸（３．４１ｍＬ）を０℃で５分間かけて滴下添加した。次いで、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を氷冷した飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）に注ぎ込み、得られた混合物をジエチルエーテル（１６０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄した後、溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、３－メチル－５－ビニルイソキサゾール（７７）を得た。

【０４７４】

ステップ４：５－エチル－３－メチルイソキサゾール７８の調製：ＭｅＯＨ（１２０ｍＬ）中の粗３－メチル－５－ビニルイソキサゾール（７７、２．３１ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０％湿潤、７３０ｍｇ）を添加し、水素下、室温で１時間激しく撹拌した。セライトで濾過することによって触媒を除去した後、混合物を減圧下で濃縮して、５－エチル－３－メチルイソキサゾール（７８）を得た。

【０４７５】

ステップ５：４－ブロモ－５－エチル－３－メチルイソキサゾール７９の調製：ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の５－エチル－３－メチルイソキサゾール（７８、１．６３ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（３．１３ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。追加のＮ－ブロモスクシンイミド（５２２ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物を室温でさらに５時間撹拌した。反応物を酢酸エチルおよびヘキサン（１／１、３００ｍＬ）で希釈し、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（９０ｍＬ）、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（６０ｍＬ）、水（６０ｍＬ）、およびブライン（６０ｍＬ）で洗浄した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１０％酢酸エチル）により精製して、４－ブロモ－５－エチル－３－メチルイソキサゾール（７９）を得た。

【０４７６】

ステップ６：５－エチル－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール８０の調製：ＴＨＦ（４．５ｍＬ）中の４－ブロモ－５－エチル－３－メチルイソキサゾール（７９、１６１ｍｇ、０．８４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ溶液（ヘキサン中２．５Ｍ、０．５４ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下添加した。混合物を－７８℃で２０分間撹拌した後、２－イソプロポキシ－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．３１ｍｌ、１．５３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を－７８℃でさらに２時間撹拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液（１ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～１０％酢酸エチル）により精製して、５－エチル－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン）－２－イル）イソキサゾール（８０）を得た。

【０４７７】

ステップ７：５－ブロモ－３－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン８２の調製：ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８１、３．２３ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（１．０２ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスファン（３．９３ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（２．９５ｍＬ、１５．０ｍｍｏｌ）を０℃で５分間かけて滴

下添加し、混合物を室温で２日間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～３５％酢酸エチル）により精製した。不純な画分は、クロマトグラフィーまたは酢酸エチル／ヘキサン（１／３比）への固体生成物の懸濁、続いて濾過によってさらに再精製された。これにより、５－ブロモ－３－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８２）が得られた。

【０４７８】

ステップ８：４－（５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル８３の調製：５－ブロモ－３－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８２、３３０ｍｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサンボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（２５、２８１ｍｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(Ph_3P)_2$（２８．５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２５８ｍｇ、２．４３２ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（６．４ｍＬ）、および水（１．６ｍＬ）の混合物を、６０℃で一晩撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配した。有機層を単離し、ブライン（１０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～３０％酢酸エチル）により精製して、４－（５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（８３）を得た。

【０４７９】

ステップ９：４－（５－（５－エチル－３－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル８４の調製：ジオキサン（１．０ｍＬ）および水（０．２５ｍＬ）中の５－エチル－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール（８０、２６ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）、４－（５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（８３、５５ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（１．２ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、Ｓ－Ｐｈｏｓ（２．３ｍｇ、０．００６ｍｏｌ）、およびK_3PO_4（５８ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）の混合物を、１０５℃で１５時間撹拌した。反応が不完全であったため、追加の５－エチル－３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール（８０、２６ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（１．２ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、Ｓ－Ｐｈｏｓ（２．３ｍｇ、０．００６ｍｏｌ）、およびK_3PO_4（５８ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１０５℃でさらに６時間撹拌した。反応物を冷却し、セライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた化合物８４およびＰ－０４０１の混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（３０ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（０．０１４ｍＬ、０．２２０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、溶液を０．２ＮＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）、水（２×５ｍＬ）、およびブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～５０％酢酸エチル）により精製して、４－（５－（５－エチル－３－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（８４）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝５３０．２．

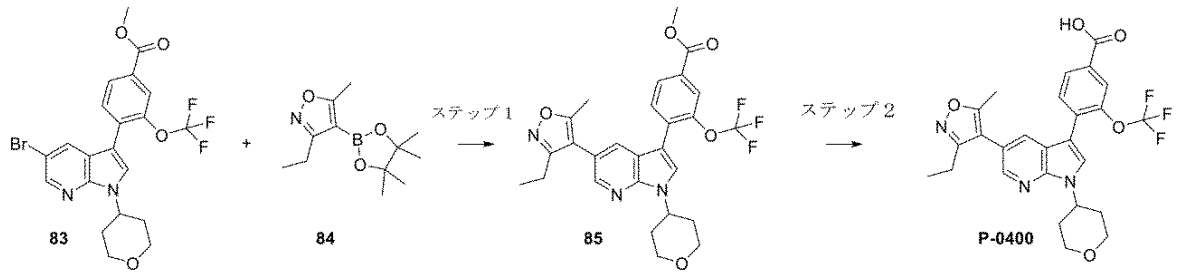
【０４８０】

ステップ１０：４－（５－（５－エチル－３－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸Ｐ－０４０１の調製：ＴＨＦ（０．７５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．２５ｍＬ）に溶解された４－（５－（５－エチル－３－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（８４、３１ｍｇ）に、２Ｎ水酸化リチウム水溶液（０．２５ｍＬ、０．５００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で３時間撹拌した。１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）を添加することにより反応をクエンチし、混合物を減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％メタノールにより精製して、４－（５－（５－エチル－３－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（Ｐ－０４０１）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５１６．１．

【０４８１】

実施例１７

【化９６】



ステップ１：４－（５－（３－エチル－５－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル８５の調製：ジオキサン（１．０ｍＬ）および水（０．２５ｍＬ）中の３－エチル－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール（８４、２６ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ、実施例１６に示される化合物８０と同様の方法で５－メチルイソキサゾール－３－カルボン酸から６ステップで調製）、４－（５－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（８３、５５ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（１．２ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、Ｓ－Ｐｈｏｓ（２．３ｍｇ、０．００６ｍｏｌ）、およびリン酸カリウム（５８ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）の混合物を、１０５℃で一晩撹拌した。追加の３－エチル－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール（８４、２６ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（１．２ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、Ｓ－Ｐｈｏｓ（２．３ｍｇ、０．００６ｍｏｌ）、およびリン酸カリウム（５８ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）を添加し、反応を１０５℃でさらに６時間続けた。次いで、反応物を放冷し、セライトで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた化合物８５およびＰ－０４００の混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）で溶解し、炭酸カリウム（３０ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（０．０１４ｍｌ、０．２２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、溶液を０．２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）、水（２×５ｍＬ）、およびブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～５０％酢酸エチル）により精製して、４－（５－（３－エチル－５－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリ

フルオロメトキシ）安息香酸メチル（８５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５３０．２．

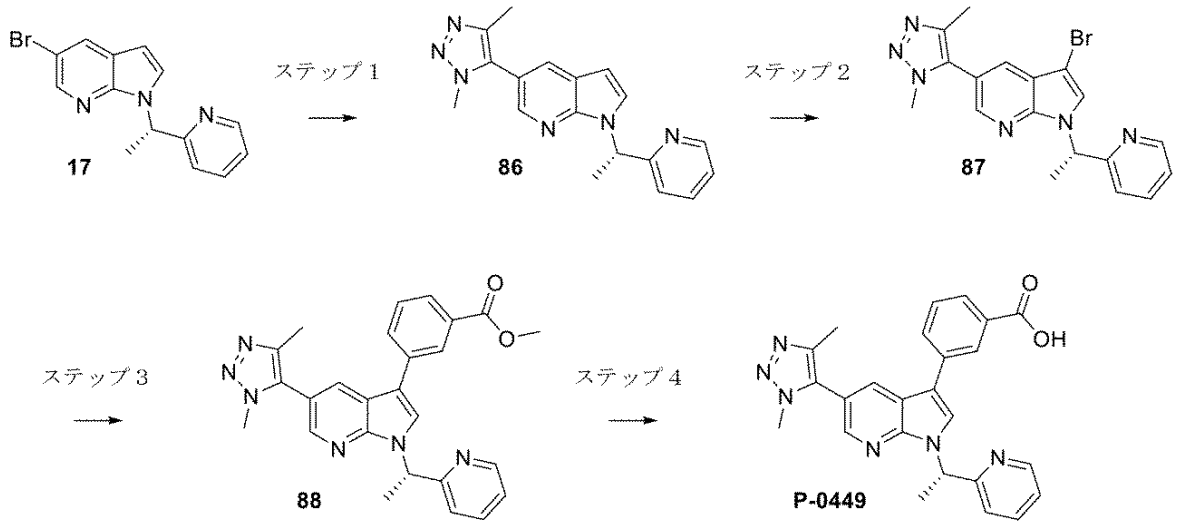
【０４８２】

ステップ２：４－（５－（３－エチル－３－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸Ｐ－０４００の調製：ＴＨＦ（０．７５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．２５ｍＬ）に溶解された４－（５－（３－エチル－５－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（８５、４７ｍｇ）に、２Ｎ　ＬｉＯＨ水溶液（０．２５ｍＬ、０．５００ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２．５時間撹拌した。次いで、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）を添加し、混合物を減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の０～１０％メタノール）により精製して、４－（５－（３－エチル－５－メチルイソキサゾール－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（Ｐ－０４０１）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５１６．１．

【０４８３】

実施例１８

【化９７】



ステップ１：（Ｓ）－５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン８６の調製：ジオキサン（６．０ｍｌ）中の混合物（Ｓ）－５－ブロモ－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７、１９９ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、１，４－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）トリアゾール（１７７ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（４８ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を、窒素ガスでパージし、次いで、２．５Ｍ炭酸カリウム水溶液（０．８０ｍｌ）を添加した。反応バイアルを密封し、１４０℃で２時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％酢酸エチル）により精製して、（Ｓ）－５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８６）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝３１９．９．

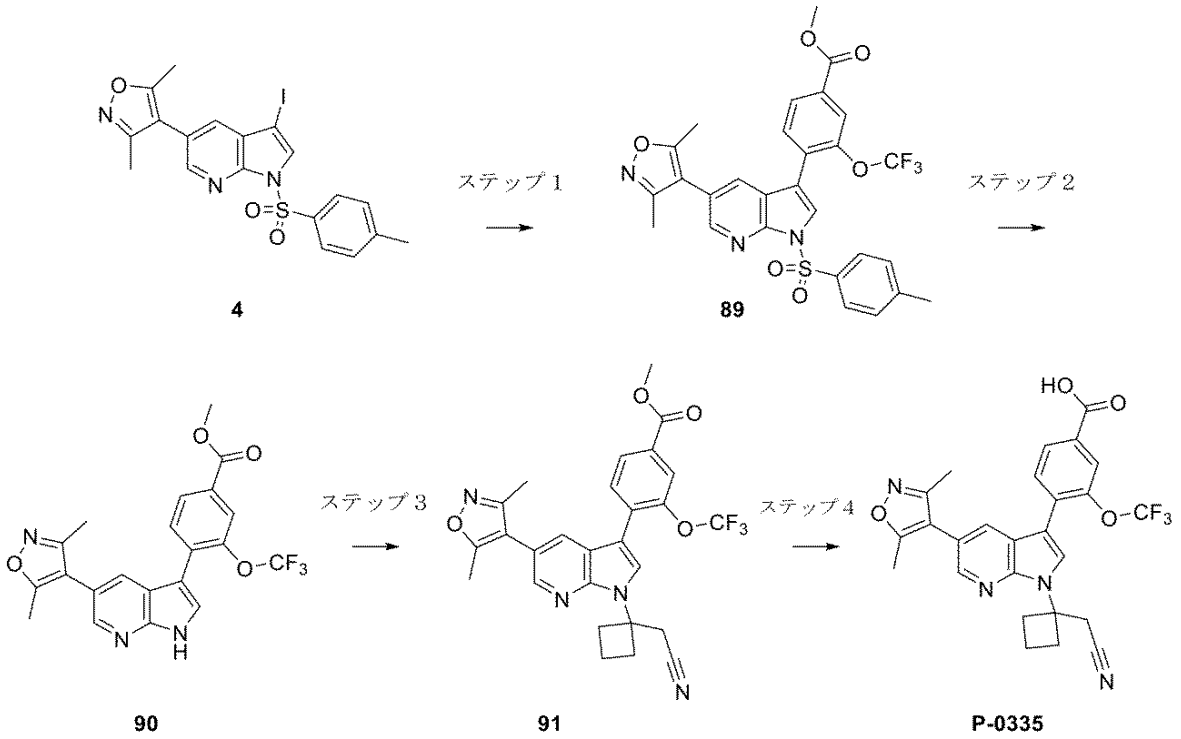
【０４８４】
ステップ２：（Ｓ）－３－ブロモ－５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン８７の調製：アセトニトリル（２ｍｌ）中の（Ｓ）－５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８６、５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（２９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を撹拌し、室温に２時間温めた。反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して（Ｓ）－３－ブロモ－５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８７）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝３９９．０．

【０４８５】
ステップ３：（Ｓ）－３－（５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸メチル８８の調製：ジオキサン（１ｍｌ）中の（Ｓ）－３－ブロモ－５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８７、３９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸メチル（３９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（８ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素ガスでパージし、次いで、２．５Ｍ炭酸カリウム水溶液（０．１２０ｍｌ）を添加した。反応バイアルを密封し、１３０℃で２日間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（３０％酢酸エチル）により精製して、（Ｓ）－３－（５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸メチル（８８）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４５３．２．

【０４８６】
ステップ４：（Ｓ）－３－（５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸Ｐ－０４４９：ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１：１、１．０ｍｌ）中の（Ｓ）－３－（５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸メチル（８８、２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、４．１８Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．０２０ｍｌ）を添加した。反応物を７０℃で２時間撹拌した。反応物を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化し、減圧下で濃縮し、物質を逆相シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、（Ｓ）－３－（５－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３）－トリアゾール－５－イル）－１－（１－（ピリジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）安息香酸（Ｐ－０４４９）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４３９．１．

【０４８７】
実施例１９

【化９８】



ステップ１：４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル８９の調製：窒素ガスでパージされたジオキサン（２０ｍｌ）中の４－（３－ヨード－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（４、１．０１ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（２５、１．０６ｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１６７ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）の混合物に、２．５Ｍ炭酸カリウム水溶液（２．５ｍｌ）を添加した。反応バイアルを密封し、１１０℃で３時間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（３０％酢酸エチル）により精製して、４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（８９）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５８６．５．

【０４８８】

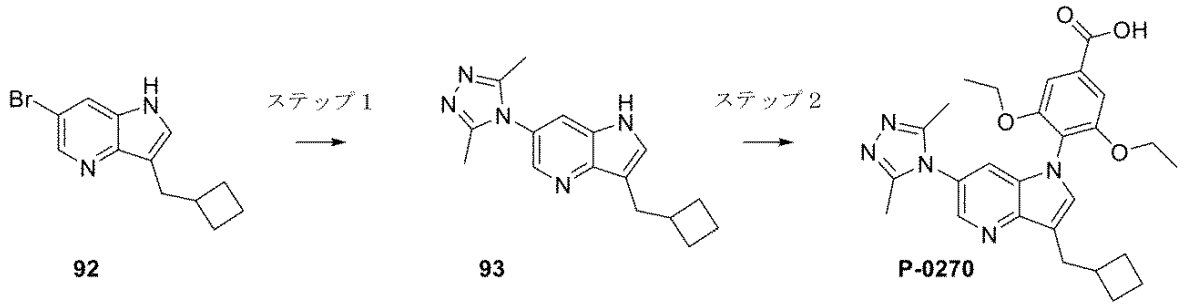
ステップ２：４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル９０の調製：ＴＨＦ（１５ｍｌ）に溶解された４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（８９、８６５．８ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（１．８ｍｌ）中の１Ｍテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリドを添加した。反応物を７０℃で１５時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた固体をジクロロメタン／ヘキサンで粉砕して、４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（９０）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４３２．５．

【０４８９】
ステップ３：４－（１－（１－（シアノメチル）シクロブチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル９１の調製：アセトニトリル（１ｍｌ）中の４－（５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（９０、５２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＤＢＵ（０．０６ｍｌ、０．４８ｍｍｏｌ）、および２－シクロブチリデネアアセトニトリル（４５ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１５時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０％酢酸エチル）により精製して、４－（１－（１－（シアノメチル）シクロブチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（９１）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５２５．１．

【０４９０】
ステップ４：４－（１－（１－（シアノメチル）シクロブチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸Ｐ－０３３５の調製：ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１：１、１ｍｌ）中の４－（１－（１－（シアノメチル）シクロブチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチル（９１、５５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、４．１８Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．０５０ｍｌ）を添加した。反応物を７０℃で３時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、ＭｅＯＨ中の１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、減圧下で濃縮した。物質を、逆相シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、４－（１－（１－シアノメチル）シクロブチル）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（Ｐ－０３３５）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝５１１．０．

【０４９１】
実施例２０

【化９９】



ステップ１：３－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン９３の調製：トルエン（５ｍＬ）およびＤＭＦ（５ＭＬ）中の３，５－ジメチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（０．５０ｇ、５．２ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－３－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（９２、１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ、実施例１２に示される化合物５５と同様の方法で、６－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジンおよびシクロブタンカルバルデヒドから２ステップで調製）、トランスＮ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１．１ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（２．５ｇ、７．６７ｍｍｏｌ）を窒素でパージし、１３０℃で３日間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤および溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（９３）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝２８２．１．

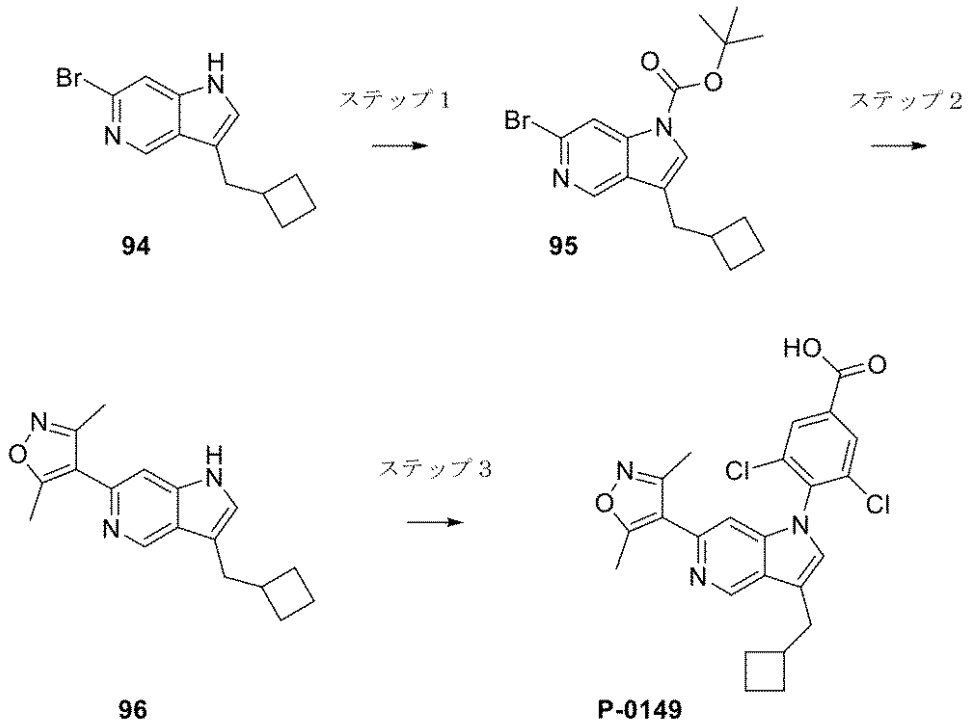
【０４９２】

ステップ２：４－（３－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸Ｐ－０２７０の調製：トルエン（５ｍｌ）およびＤＭＦ（５ｍｌ）中の３－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（９３、２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－３，５－ジエトキシ安息香酸メチル（３００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、およびトランスＮ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３００ｕｌ、１．９ｍｍｏｌ）の混合物を窒素でパージし、１２０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN）、５％H_2O、０．１％HCO_2H）により精製して、４－（３－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－３，５－ジエトキシ安息香酸（Ｐ－０２７０）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$＝４９０．１．

【０４９３】

実施例２１

【化１００】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモ－３－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート９５の調製：６－ブロモ－３－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（９４、３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、実施例１２に示される化合物５５と同様の方法で、６－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンおよびシクロブタンカルバルデヒドから２ステップで調製）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（３７０ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、およびトリメチルアミン（０．７９ｍｌ、５．６６ｍｍｏｌ）をＴＨＦに溶解し、室温で３時間撹拌した。次いで、反応物を酢酸エチルと塩化アンモ

ニウム水溶液とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次いでシリカゲルにロードした。物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～５０％酢酸エチル）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモ－３－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート（９５）を得た。

【０４９４】

ステップ２：４－（３－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール９６の調製：ｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモ－３－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート（９５、２５０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、３，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソキサゾール（３４３ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、２．５Ｍ炭酸カリウム水溶液（０．５５ｍｌ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（５０ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を、アセトニトリルおよびジオキサン中で合わせ、次いでアルゴンで洗い流し、マイクロ波反応器で１２５℃まで１時間照射した。次いで、反応物をセライトで濾過し、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液とに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質を、ＤＣＭ（３ｍｌ）およびトリフルオロ酢酸（０．５３ｍｌ、６．８４ｍｍｏｌ）に溶解した。反応物を２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた物質を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層をブラインでさらに洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～５％メタノール）により精製して、４－（３－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（９６）を得た。

【０４９５】

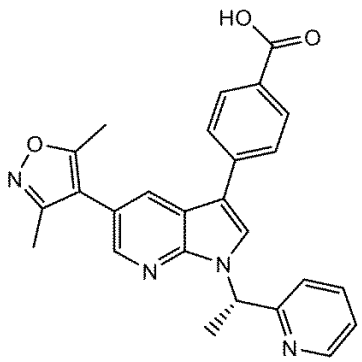
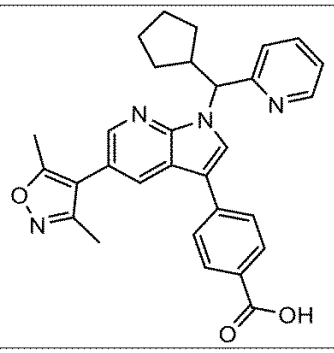
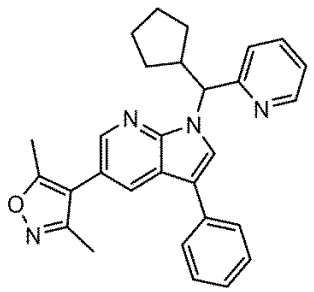
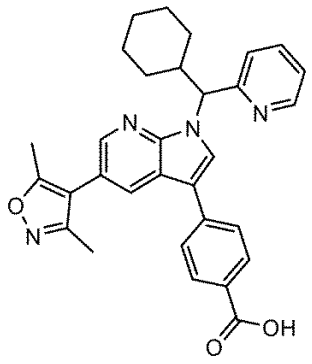
ステップ３：３，５－ジクロロ－４－（３－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－１－イル）安息香酸Ｐ－０１４９の調製：４－（３－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソキサゾール（９６、２０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、３，５－ジクロロ－４－フルオロ安息香酸（２２ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（５１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（０．８ｍｌ）中で合わせ、８５℃で５時間撹拌した。次いで、反応物を脱脂綿で濾過し、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液とに分配した。有機層を水、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、物質を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～１０％メタノール）により精製して、部分的に純粋な物質を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８；０～１００％Ｂ；Ａ：５％CH_3CN、９５％H_2O、０．１％HCO_2H；Ｂ：９５％CH_3CN、５％H_2O、０．１％HCO_2H）によりさらに精製して、３，５－ジクロロ－４－（３－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－１－イル）安息香酸（Ｐ－０１４９）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ$^+$］$^+$＝４７１．０．

【０４９６】

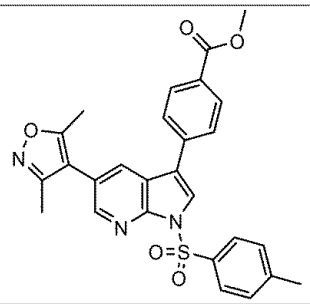
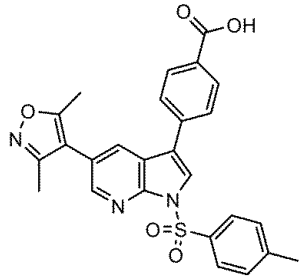
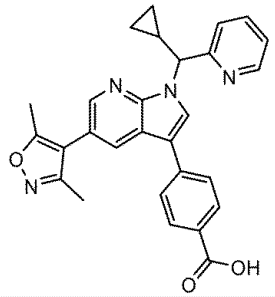
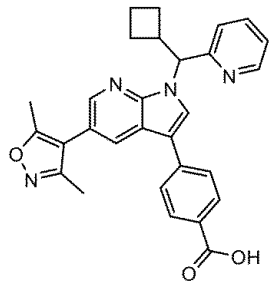
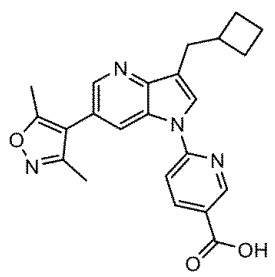
下記の表１中のすべての化合物は、本開示に記載された合成実施例に従って、当業者が商業的にまたは他の方法で得ることができる出発物質の、任意の必要な置換をすることによって製造できる。

【表２－１】

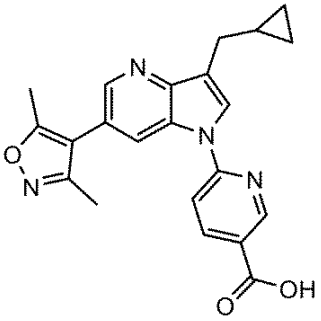
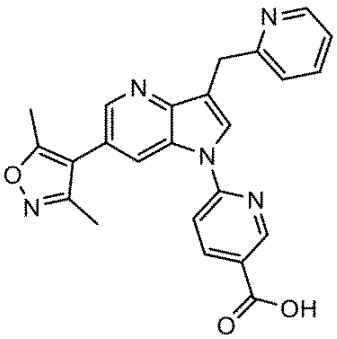
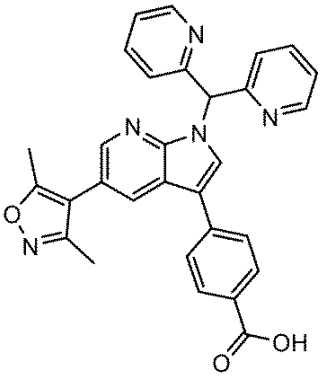
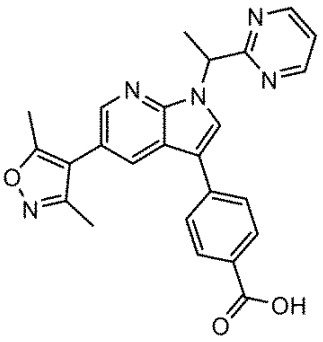
表 1

P#	構造	名称	(MH)+
P-0001		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	439.6
P-0002		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	493.6
P-0003		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-3-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	449.20
P-0004		4-(1-(シクロヘキシル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	507.2

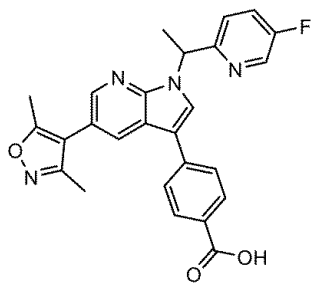
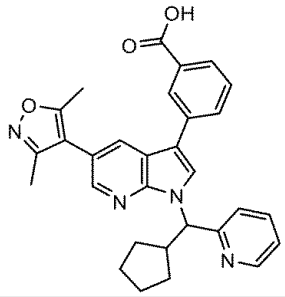
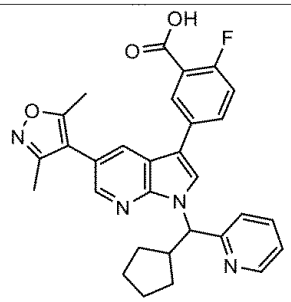
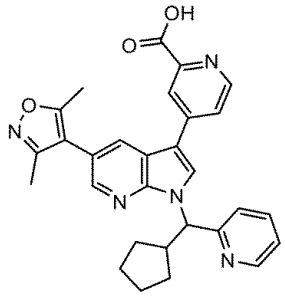
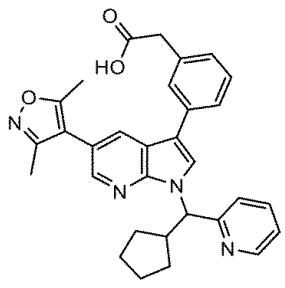
【表２－２】

P-0005		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸メチル	502.1
P-0006		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	488.1
P-0007		4-(1-(シクロプロピル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	465.55
P-0008		4-(1-(シクロブチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	479.1
P-0009		6-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ニコチン酸	403.1

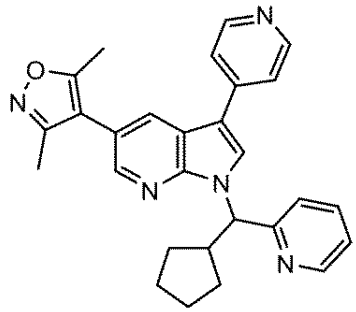
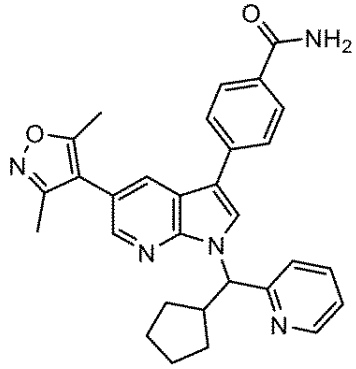
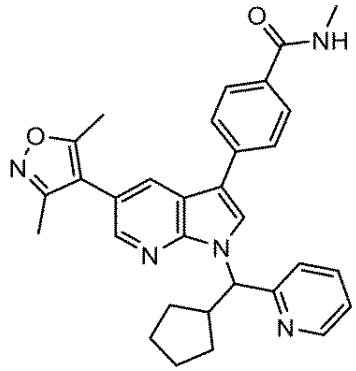
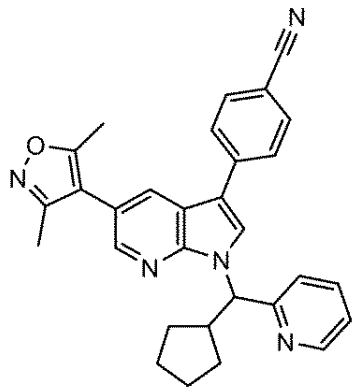
【表２－３】

P-0010		6-(3-(シクロプロピルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ニコチン酸	388.4
P-0011		6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ニコチン酸	425.4
P-0012		4-(1-(ジ(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	501.5
P-0013		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリミジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	439.5

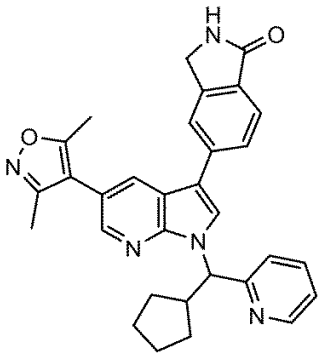
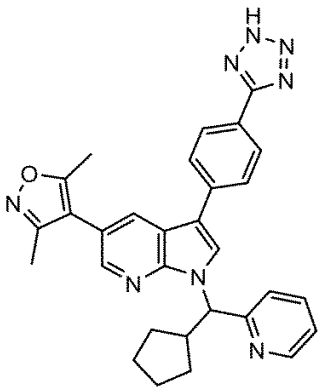
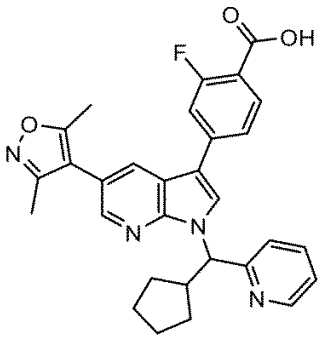
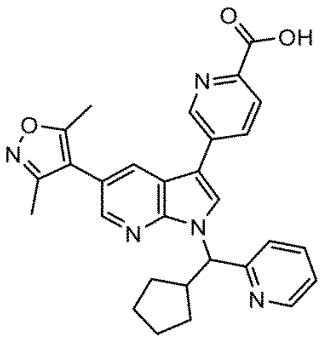
【表２－４】

P-0014		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	456.5
P-0015		3-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	492.6
P-0016		5-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-フルオロ安息香酸	510.6
P-0017		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	493.6
P-0018		2-(3-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)酢酸	507.1

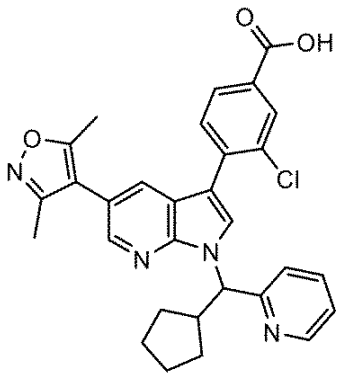
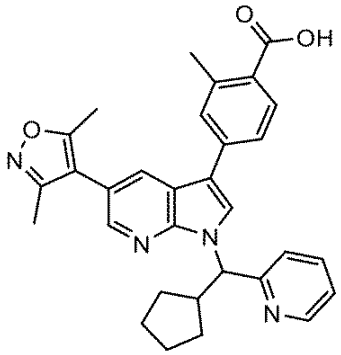
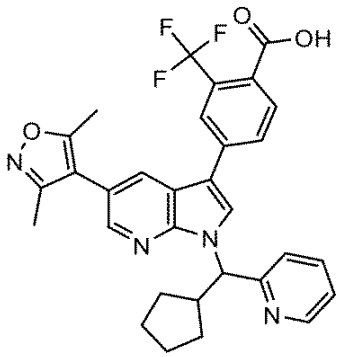
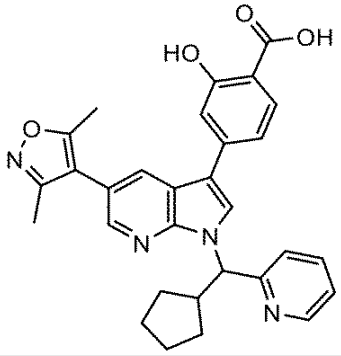
【表２－５】

P-0019		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	449.5
P-0020		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンズアミド	491.6
P-0021		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-メチルベンズアミド	506.2
P-0022		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル	474.1

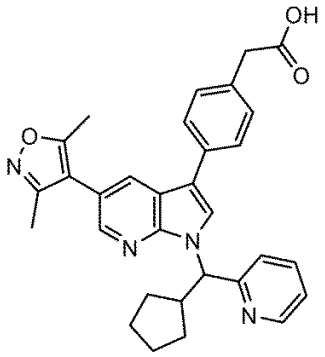
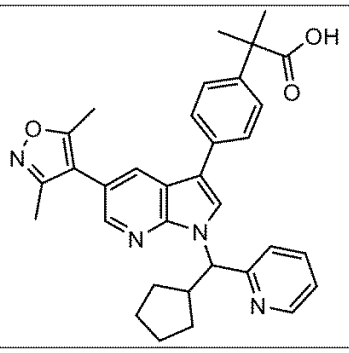
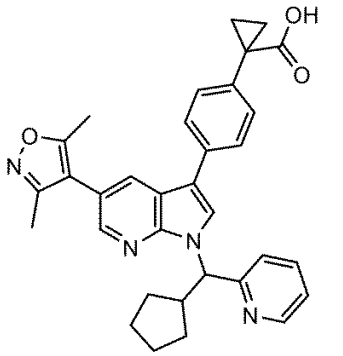
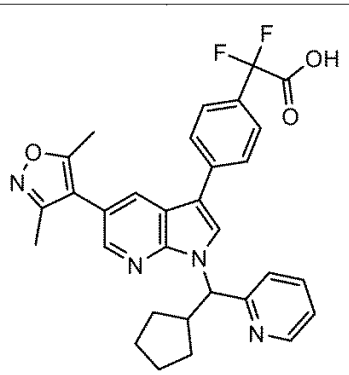
【表２－６】

P-0023		5-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン	503.6
P-0024		4-(3-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	517.3
P-0025		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-フルオロ安息香酸	511.3
P-0026		5-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	494.2

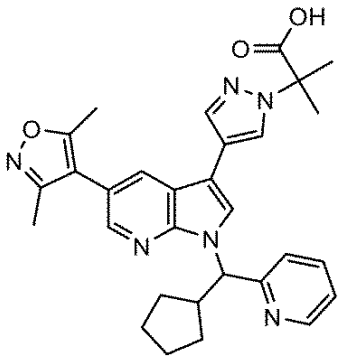
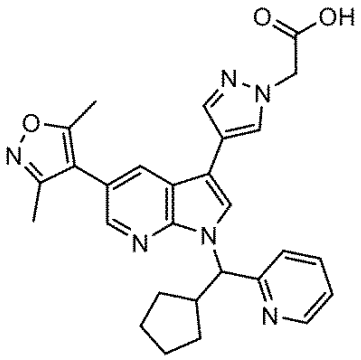
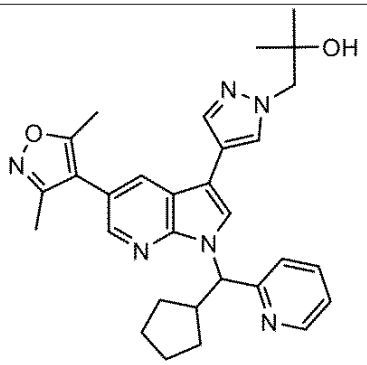
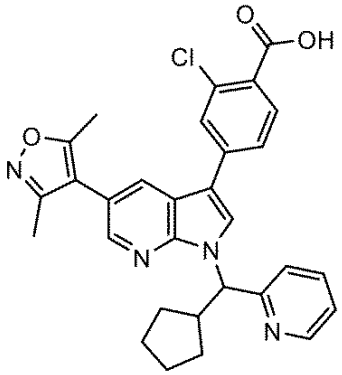
【表２－７】

P-0027		3-クロロ-4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	527.2
P-0028		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-メチル安息香酸	507.1
P-0029		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)安息香酸	561.1
P-0030		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸	509.2

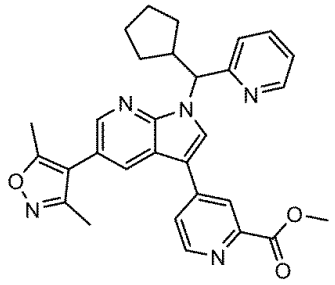
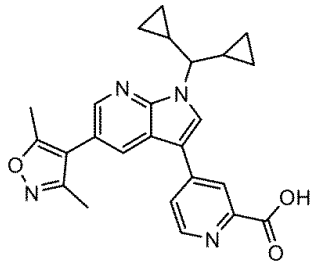
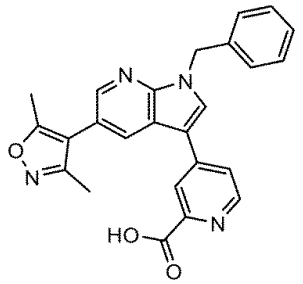
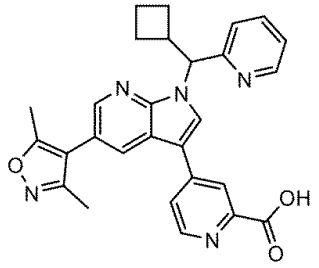
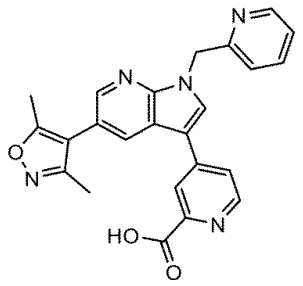
【表２－８】

P-0031		2-(4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)酢酸	507.1
P-0032		2-(4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸	535.3
P-0033		1-(4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸	533.2
P-0034		2-(4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸	543.1

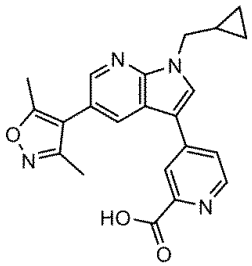
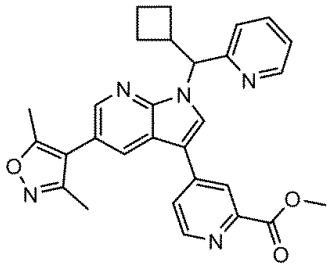
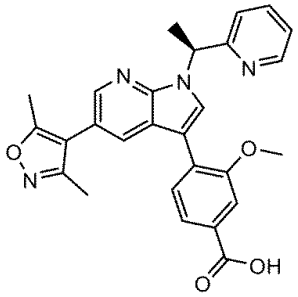
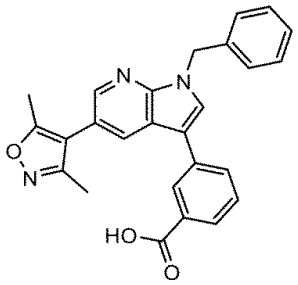
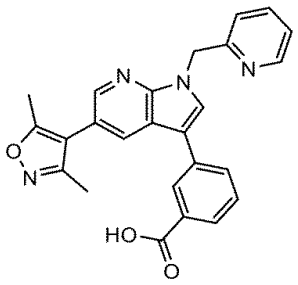
【表２－９】

P-0035		2-(4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸	525.4
P-0036		2-(4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	497.2
P-0037		1-(4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール	511.3
P-0038		2-クロロ-4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	527.2

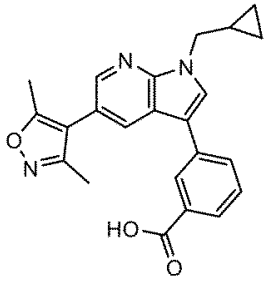
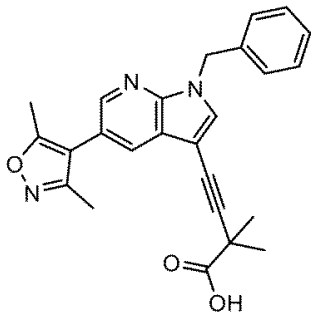
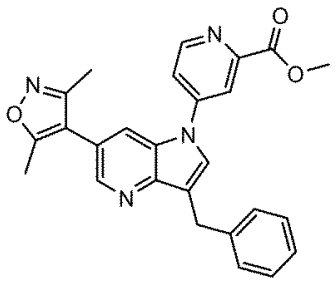
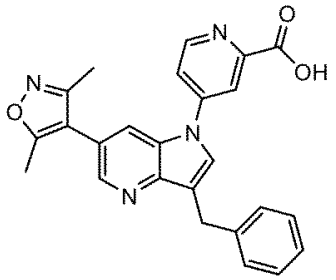
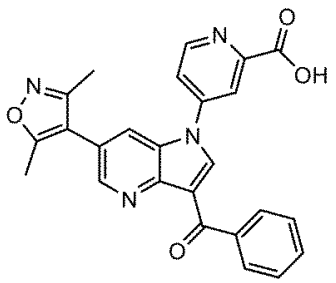
【表２－１０】

P-0040		4-(1-(シクロペンチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸メチル	508.2
P-0041		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	429.1
P-0042		4-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	425.2
P-0043		4-(1-(シクロブチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	480.0
P-0044		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	426.2

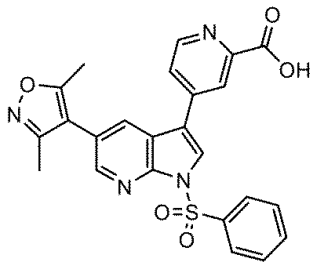
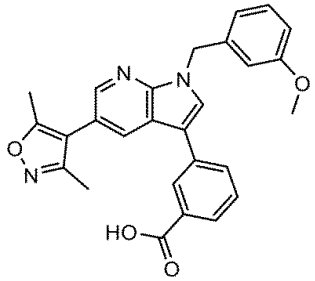
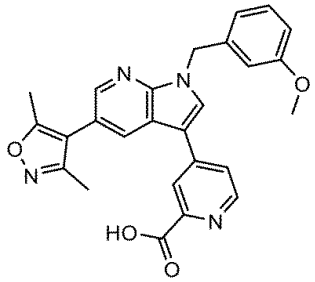
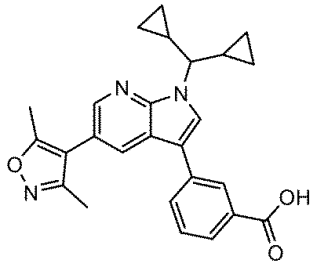
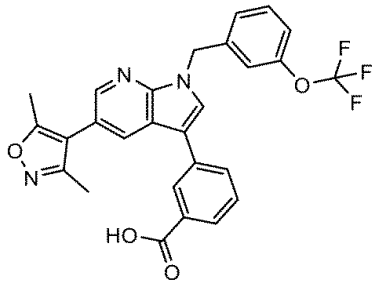
【表２－１１】

P-0045		4-(1-(シクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	389.2
P-0046		4-(1-(シクロブチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸メチル	494.2
P-0047		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-メトキシ安息香酸	469.6
P-0048		3-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	424.2
P-0049		3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	425.2

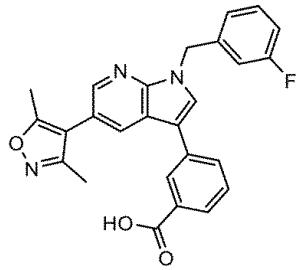
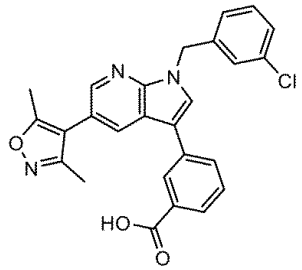
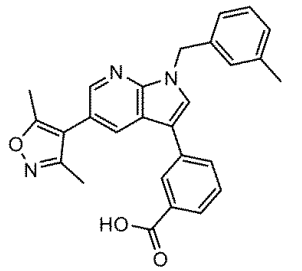
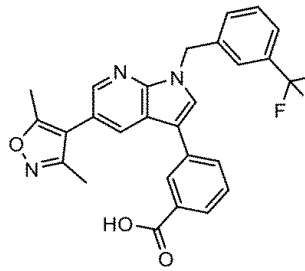
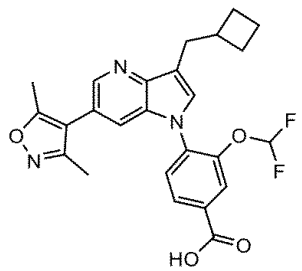
【表２－１２】

P-0050		3-(1-(シクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	387.4
P-0051		4-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルブト-3-イン酸	414.6
P-0052		4-(3-ベンジル-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸メチル	439.5
P-0053		4-(3-ベンジル-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	425.0
P-0054		4-(3-ベンゾイル-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	439.0

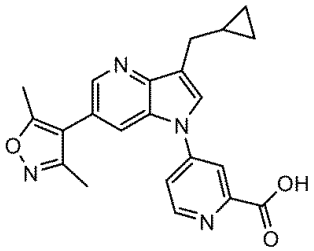
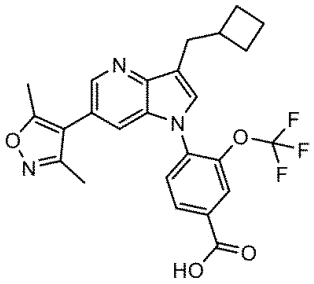
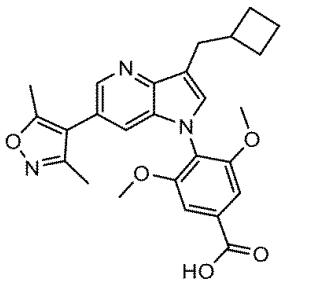
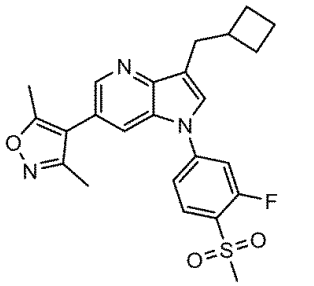
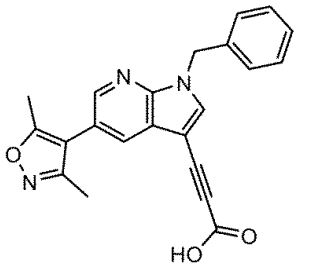
【表２－１３】

P-0055		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	474.9
P-0056		3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	454.2
P-0057		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	455.2
P-0058		3-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	428.2
P-0059		3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	508.2

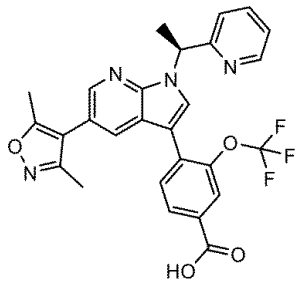
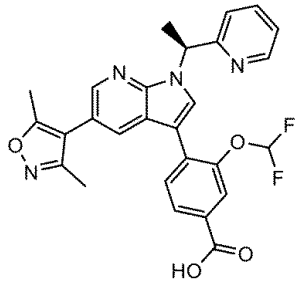
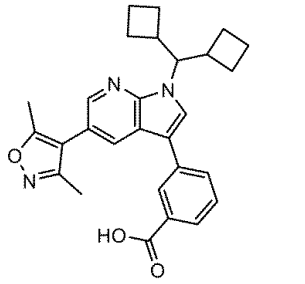
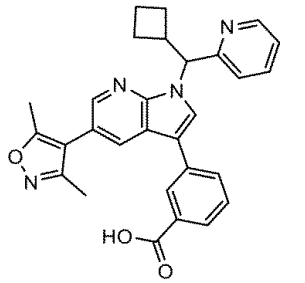
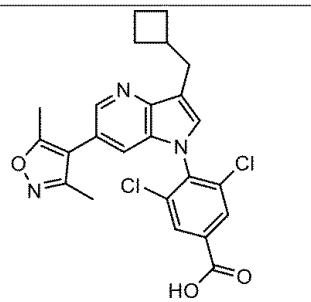
【表２－１４】

P-0060		3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	442.2
P-0061		3-(1-(3-クロロベンジル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	458.1
P-0062		3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メチルベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	438.2
P-0063		3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	492.1
P-0064		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)安息香酸	468.1

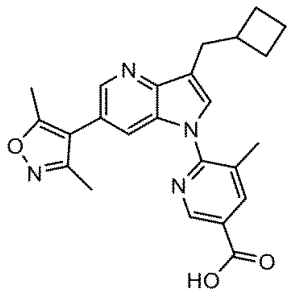
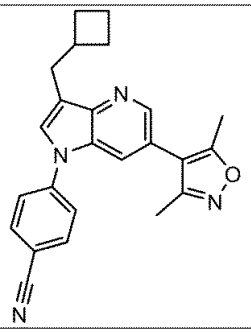
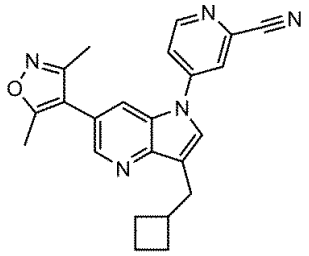
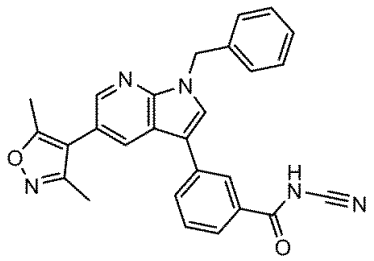
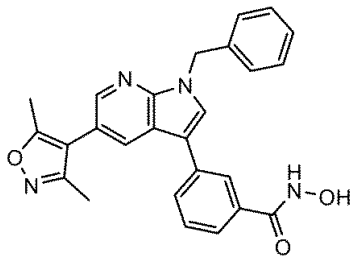
【表２－１５】

P-0065		4-(3-(シクロプロピルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	389.6
P-0066		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	486.5
P-0067		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジメトキシ安息香酸	462.1
P-0068		4-(3-(シクロブチルメチル)-1-(3-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	454.2
P-0069		3-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロピオール酸	372.1

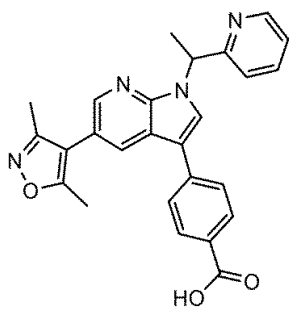
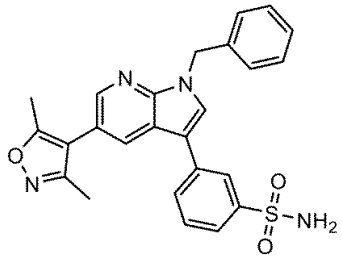
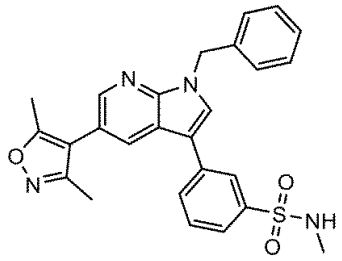
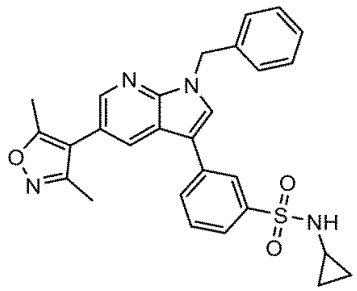
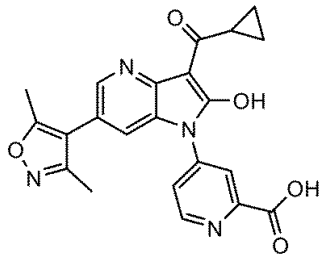
【表２－１６】

P-0070		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	523.5
P-0071		(S)-3-(ジフルオロメトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	505.5
P-0072		3-(1-(ジシクロブチルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	456.2
P-0073		3-(1-(シクロブチル(ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	479.6
P-0074		3,5-ジクロロ-4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)安息香酸	471.7

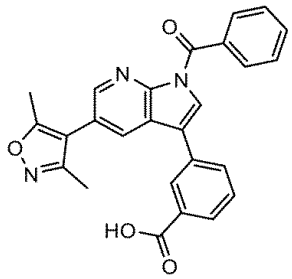
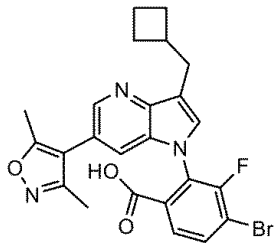
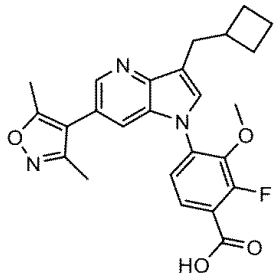
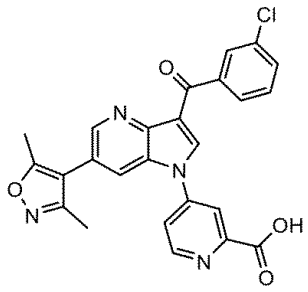
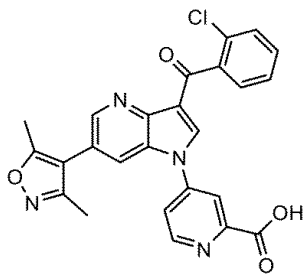
【表２－１７】

P-0075		6-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-5-メチルニコチン酸	417.1
P-0076		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ベンゾニトリル	383.0
P-0077		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル	384.0
P-0078		3-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-シアノベンズアミド	448.0
P-0079		3-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	439.0

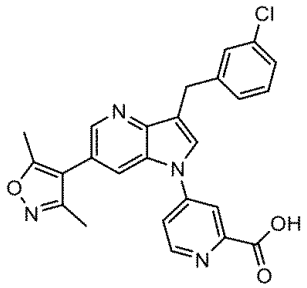
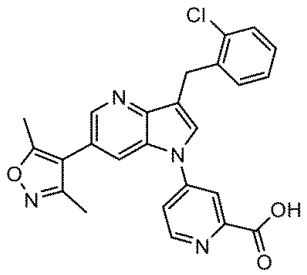
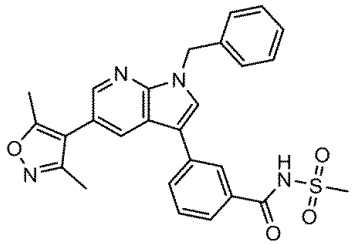
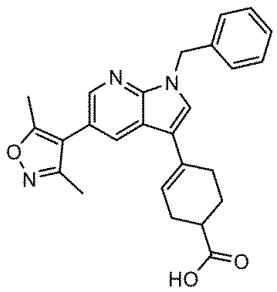
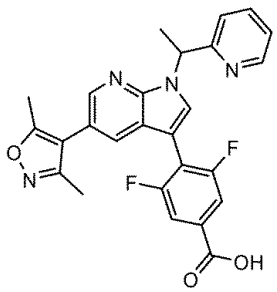
【表２－１８】

P-0080		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	439.0
P-0081		3-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	459.0
P-0082		3-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	473.0
P-0083		3-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド	499.0
P-0084		4-(3-(シクロプロパンカルボニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	419.0

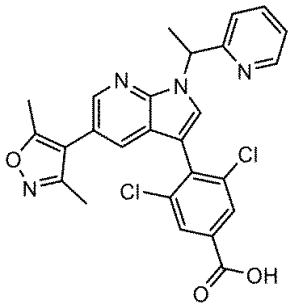
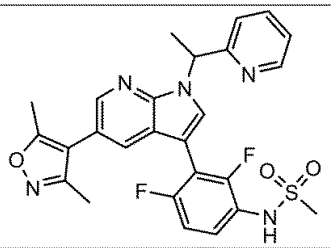
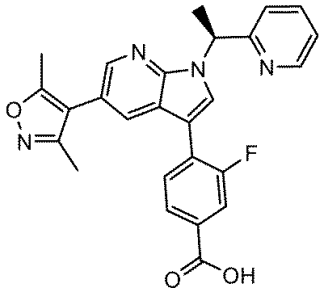
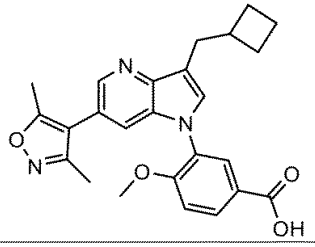
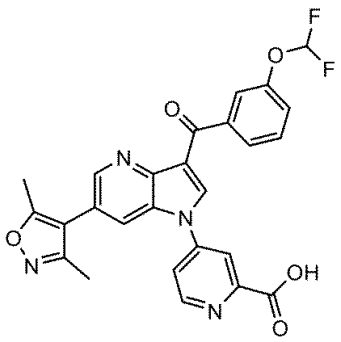
【表２－１９】

P-0085		3-(1-ベンゾイル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	438.0
P-0086		4-ブロモ-2-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロ安息香酸	499.9
P-0087		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸	450.1
P-0088		4-(3-(3-クロロベンゾイル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	472.9
P-0089		4-(3-(2-クロロベンゾイル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	473.4

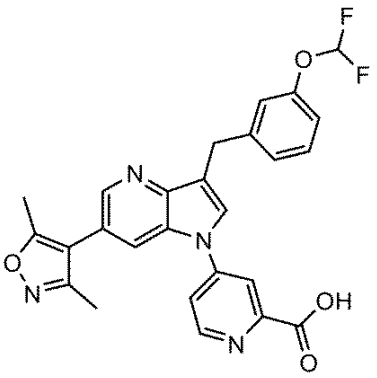
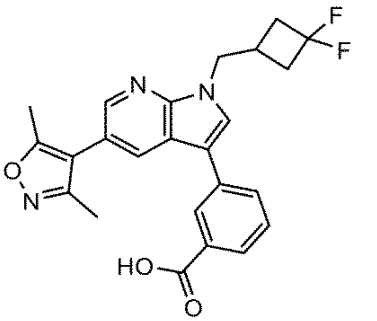
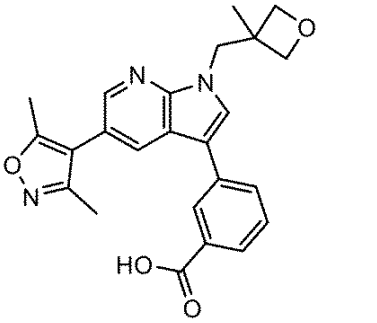
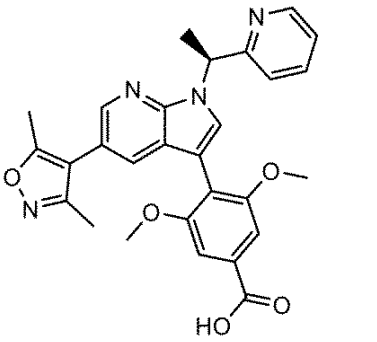
【表２－２０】

P-0090		4-(3-(3-クロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	459.0
P-0091		4-(3-(2-クロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	459.1
P-0092		3-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	501.1
P-0093		4-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	428.1
P-0094		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジフルオロ安息香酸	475.5

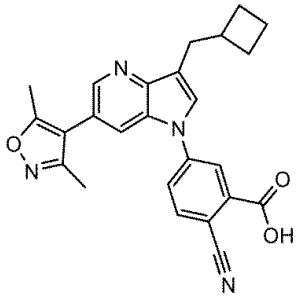
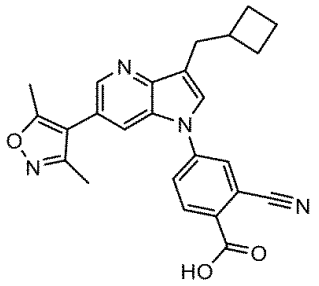
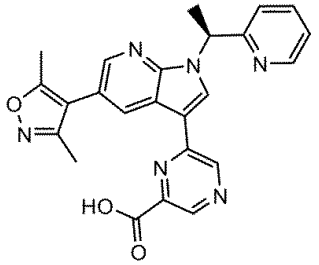
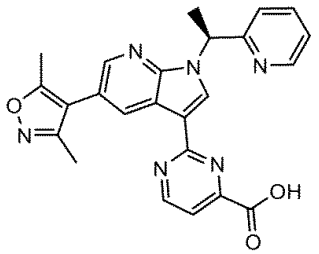
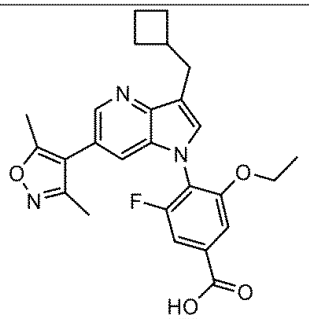
【表２－２１】

P-0095		3,5-ジクロロ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	507.1 (MH)-
P-0096		N-(3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)メタンスルホンアミド	524.5
P-0097		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロ安息香酸	457.3
P-0098		3-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-4-メトキシ安息香酸	432.1
P-0099		4-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	505.1

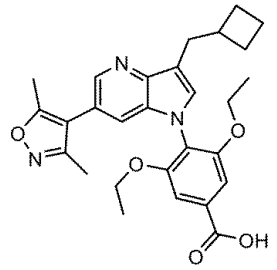
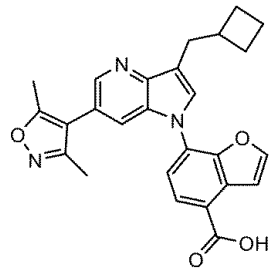
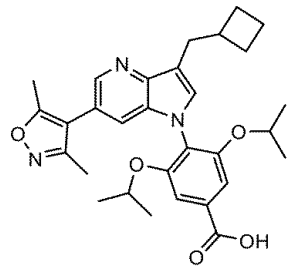
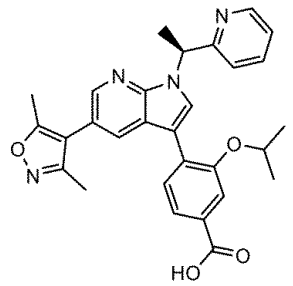
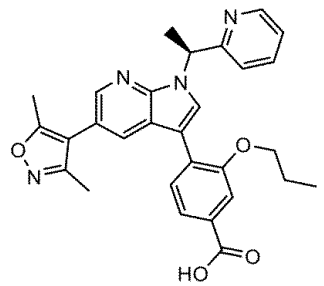
【表２－２２】

P-0100		4-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピコリン酸	491.0
P-0101		3-(1-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	438.1
P-0102		3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	418.1
P-0103		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジメトキシ安息香酸	499.1

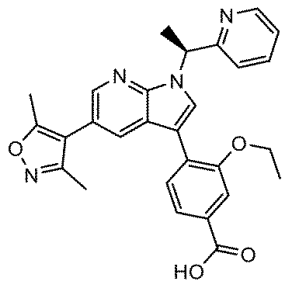
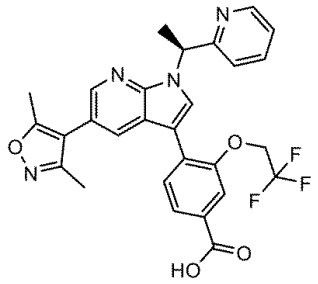
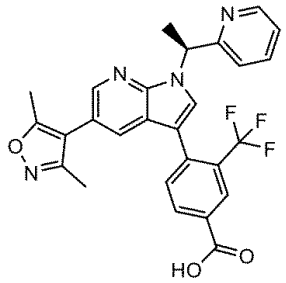
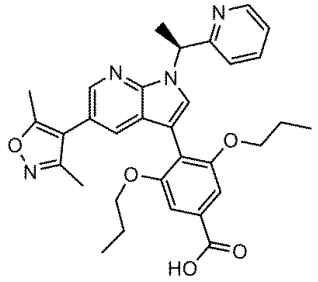
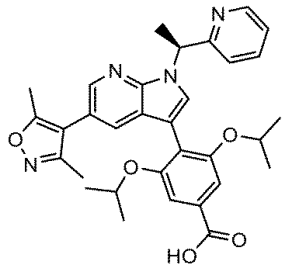
【表２－２３】

P-0104		2-シアノ-5-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)安息香酸	427.1
P-0105		2-シアノ-4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)安息香酸	427.1
P-0106		(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピラジン-2-カルボン酸	441.1
P-0107		(S)-2-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	441.1
P-0108		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-エトキシ-5-フルオロ安息香酸	464.6

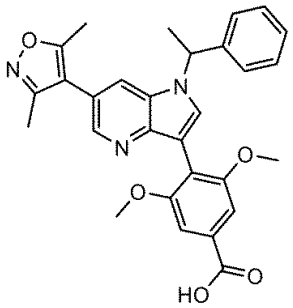
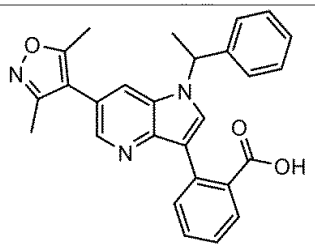
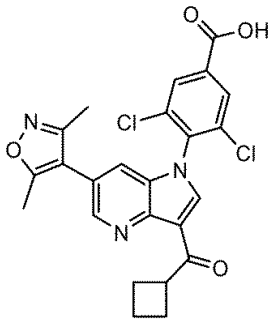
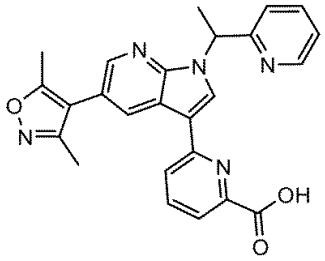
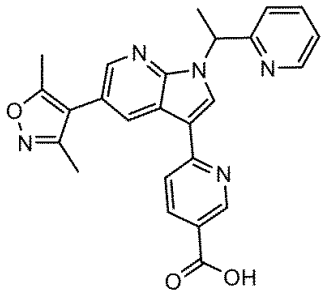
【表２－２４】

P-0109		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	490.2
P-0110		7-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ベンゾフラン-4-カルボン酸	442.1
P-0111		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジイソプロポキシ安息香酸	518.2
P-0112		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	497.1
P-0113		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-プロポキシ安息香酸	497.1

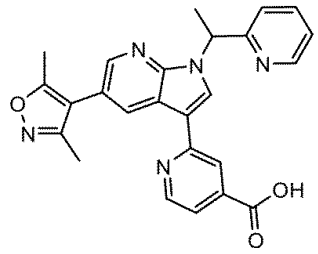
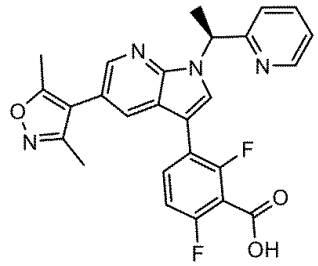
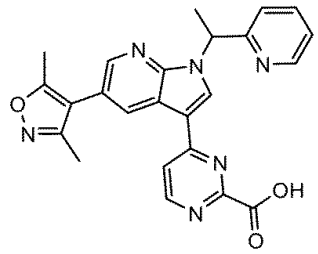
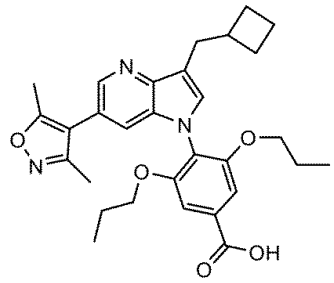
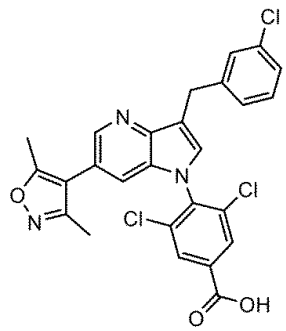
【表２－２５】

P-0114		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-エトキシ安息香酸	483.1
P-0115		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸	537.6
P-0116		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸	507.5
P-0117		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジプロポキシ安息香酸	555.6
P-0118		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジイソプロポキシ安息香酸	555.6

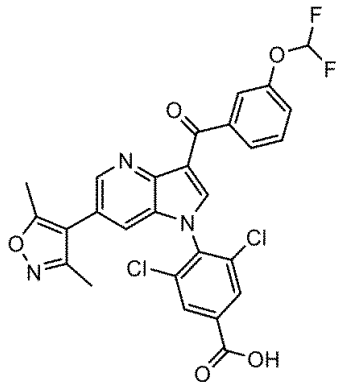
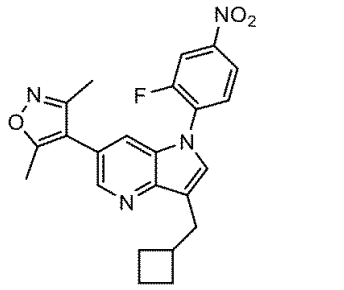
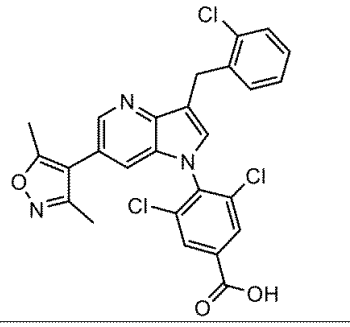
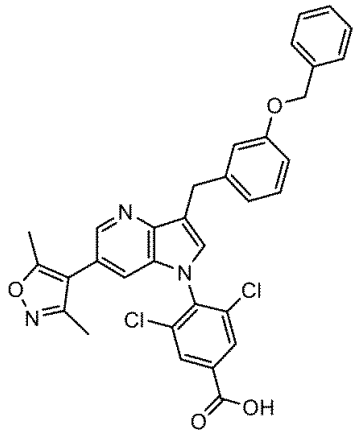
【表２－２６】

P-0119		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジメトキシ安息香酸	498.6
P-0120		2-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	438.6
P-0121		3,5-ジクロロ-4-(3-(シクロブタンカルボニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)安息香酸	485.0
P-0122		6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピコリン酸	440.2
P-0123		6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチン酸	439.5

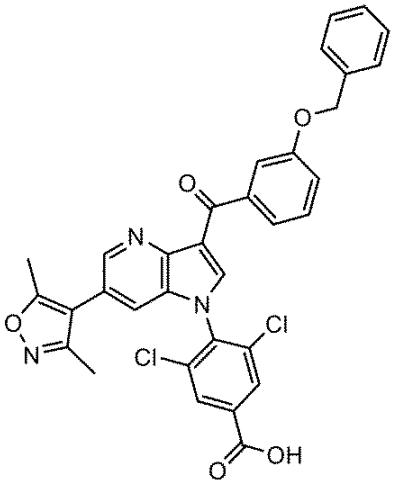
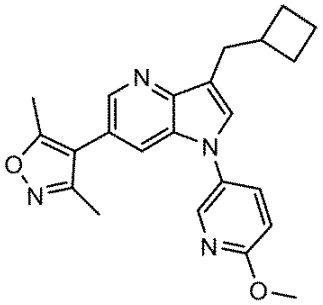
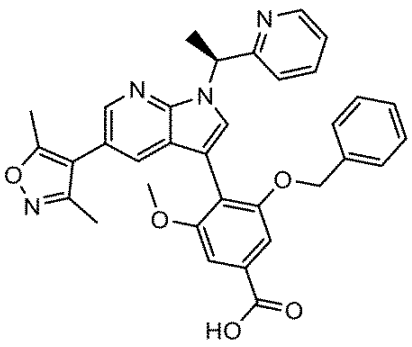
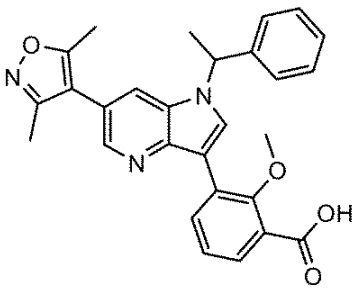
【表２－２７】

P-0124		2-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソニコチン酸	440.2
P-0125		(S)-3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロ安息香酸	475.3
P-0126		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-カルボン酸	441.1
P-0127		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジプロポキシ安息香酸	518.2
P-0128		3,5-ジクロロ-4-(3-(3-クロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)安息香酸	525.9 (MH)-

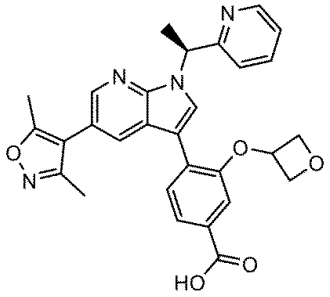
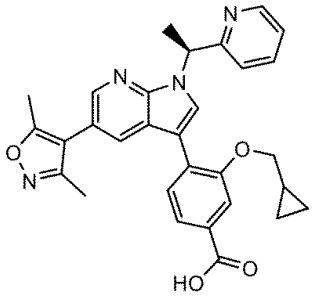
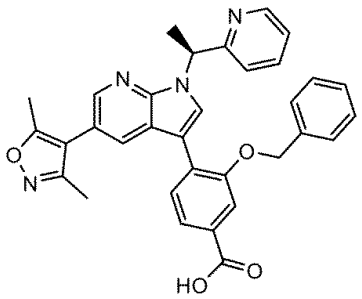
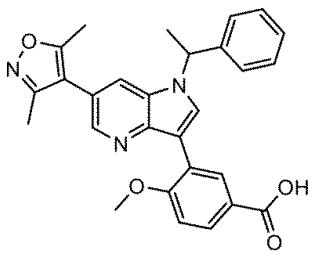
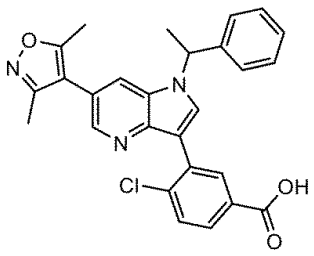
【表２－２８】

P-0129		3,5-ジクロロ-4-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)安息香酸	572.1 (MH)-
P-0130		4-(3-(シクロブチルメチル)-1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	421.3
P-0131		3,5-ジクロロ-4-(3-(2-クロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)安息香酸	526.0 (MH)-
P-0132		4-(3-(3-(ベンジルオキシ)ベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジクロロ安息香酸	598.1 (MH)-

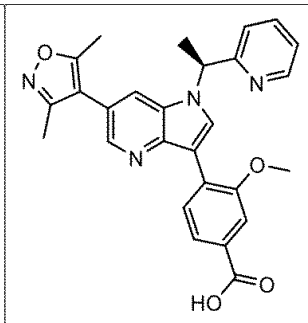
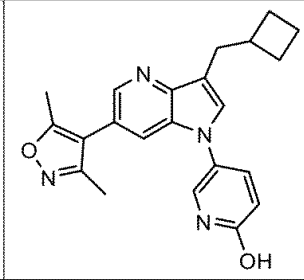
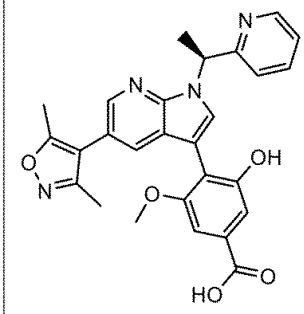
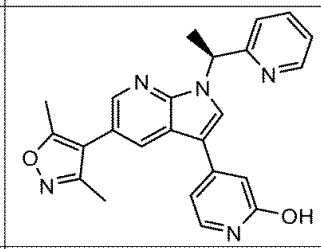
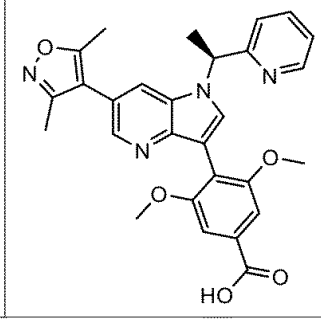
【表２－２９】

P-0133		4-(3-(3-(ベンジルオキシ)ベンゾイル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジクロロ安息香酸	612.0 (MH)-
P-0134		4-(3-(シクロブチルメチル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	389.6
P-0135		(S)-3-(ベンジルオキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-メトキシ安息香酸	575.1
P-0136		3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	468.6

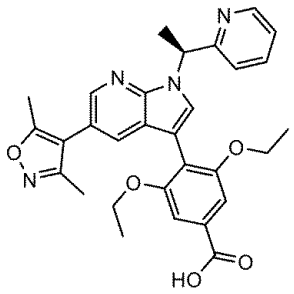
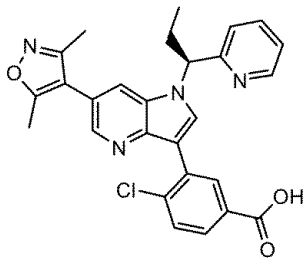
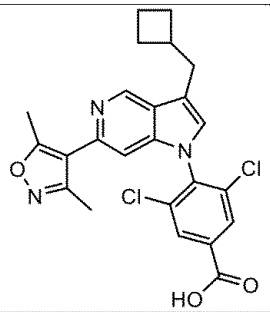
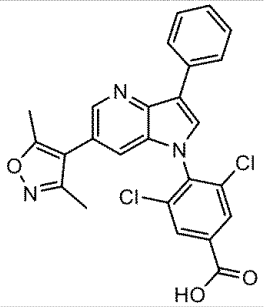
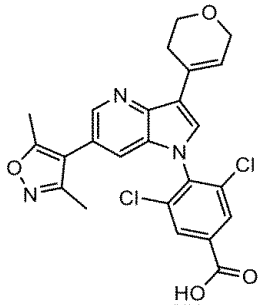
【表２－３０】

P-0137		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)安息香酸	511.5
P-0138		(S)-3-(シクロプロピルメトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	509.6
P-0139		(S)-3-(ベンジルオキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	545.5
P-0140		3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-メトキシ安息香酸	468.6
P-0141		4-クロロ-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	473.0

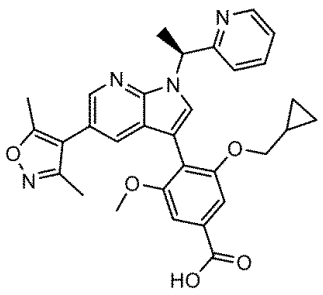
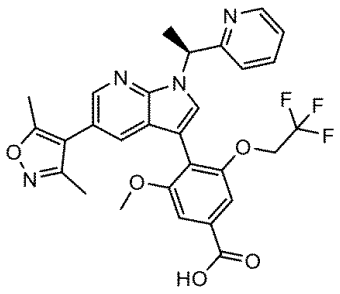
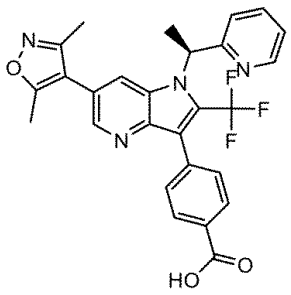
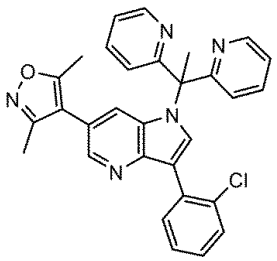
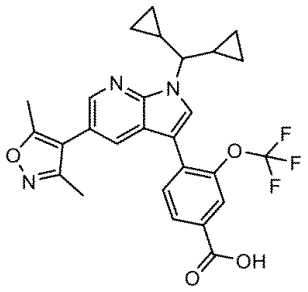
【表２－３１】

P-0142		(S)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-3-メトキシ安息香酸	469.6
P-0143		5-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-オール	375.2
P-0144		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-メトキシ安息香酸	485.6
P-0145		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-オール	412.2
P-0146		(S)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジメトキシ安息香酸	499.6

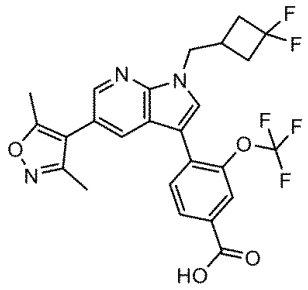
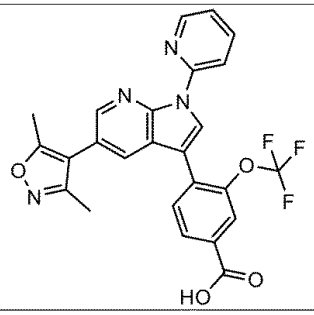
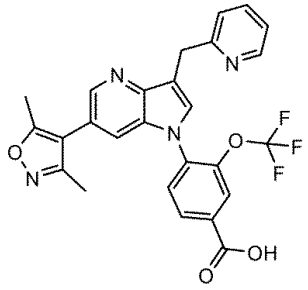
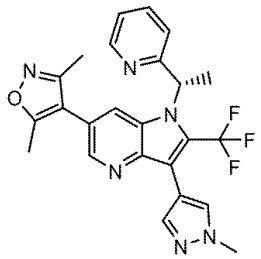
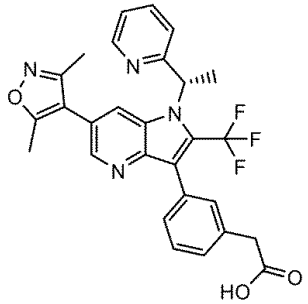
【表２－３２】

P-0147		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	527.6
P-0148		(S)-4-クロロ-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)プロピル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	487.5
P-0149		3,5-ジクロロ-4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)安息香酸	471.0
P-0150		3,5-ジクロロ-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)安息香酸	478.0
P-0151		3,5-ジクロロ-4-(3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)安息香酸	485.7

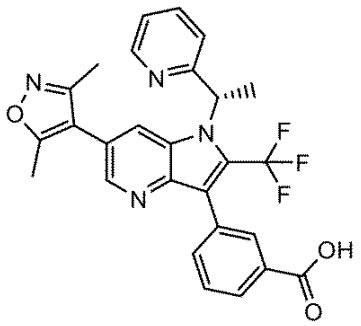
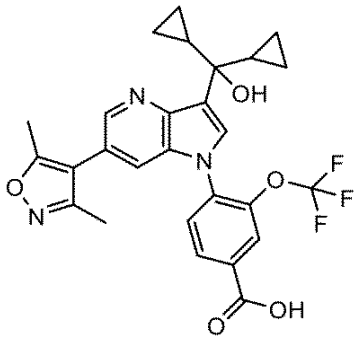
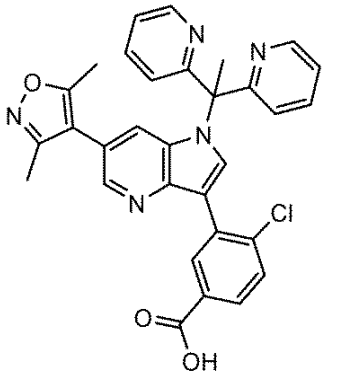
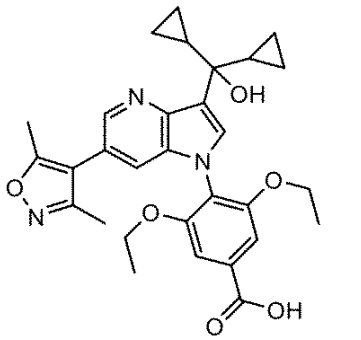
【表２－３３】

P-0152		(S)-3-(シクロプロピルメトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-メトキシ安息香酸	539.6
P-0153		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸	566.5
P-0154		(S)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	507.1
P-0155		4-(3-(2-クロロフェニル)-1-(1,1-ジ(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	506.1
P-0156		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	512.1

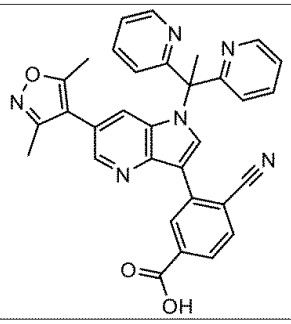
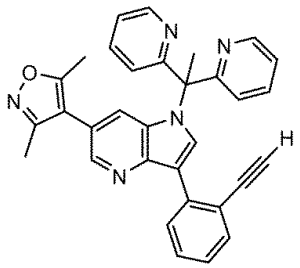
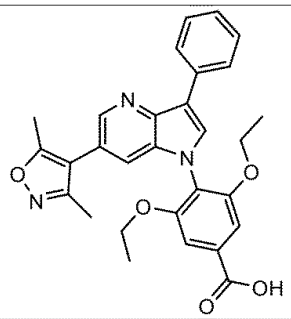
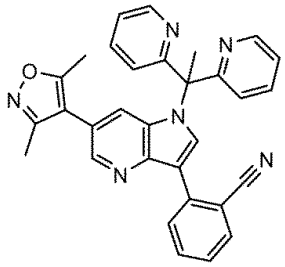
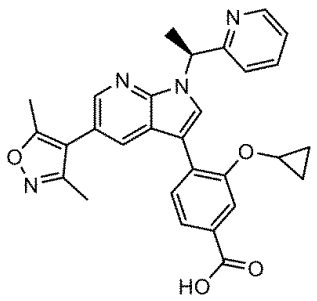
【表２－３４】

P-0157		4-(1-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	522.5
P-0158		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	495.5
P-0159		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	509.5
P-0160		(S)-3,5-ジメチル-4-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)イソキサゾール	467.6
P-0161		(S)-2-(3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)フェニル)酢酸	521.6

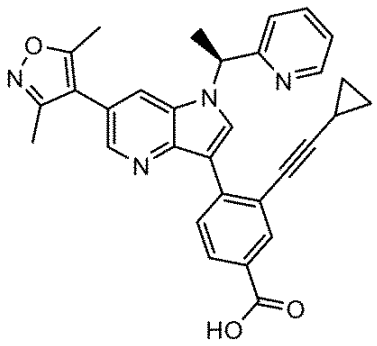
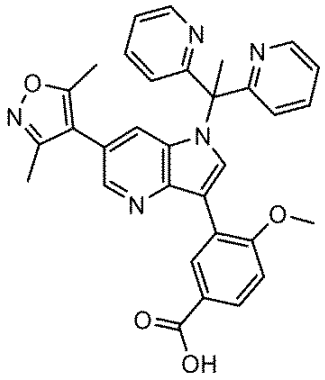
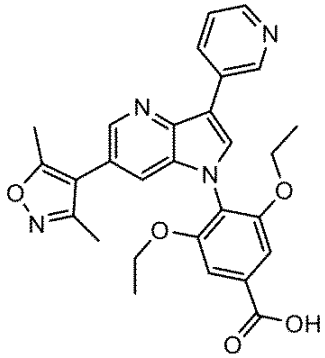
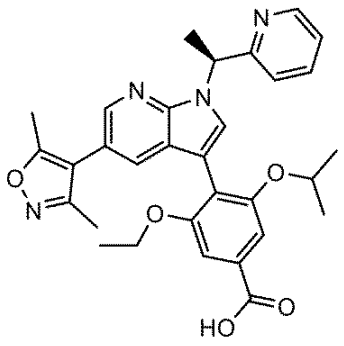
【表２－３５】

P-0162		(S)-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	507.5
P-0163		4-(3-(ジシクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	528.1
P-0164		4-クロロ-3-(1-(1,1-ジ(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	550.1
P-0165		4-(3-(ジシクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	532.2

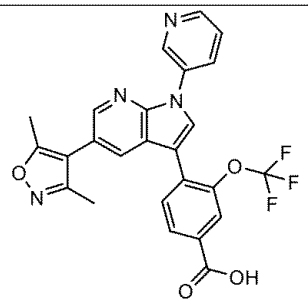
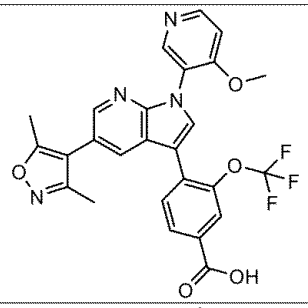
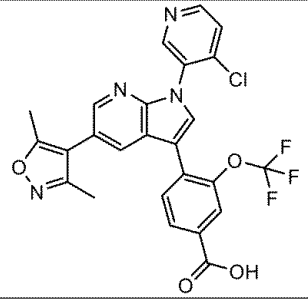
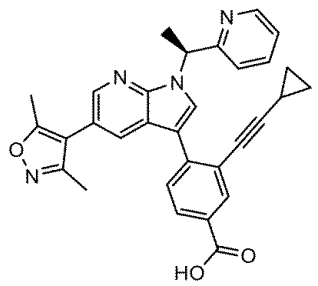
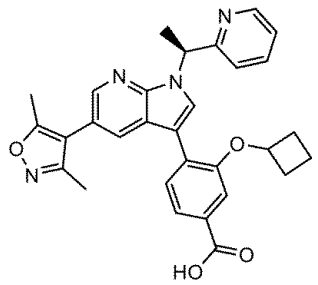
【表２－３６】

P-0166		4-シアノ-3-(1-(1,1-ジ(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	541.1
P-0167		4-(1-(1,1-ジ(ピリジン-2-イル)エチル)-3-(2-エチニルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	496.6
P-0168		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	498.6
P-0169		2-(1-(1,1-ジ(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル	497.1
P-0170		(S)-3-シクロプロポキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	495.6

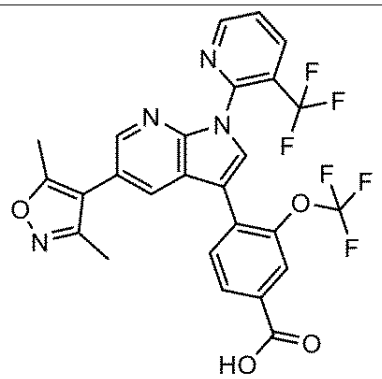
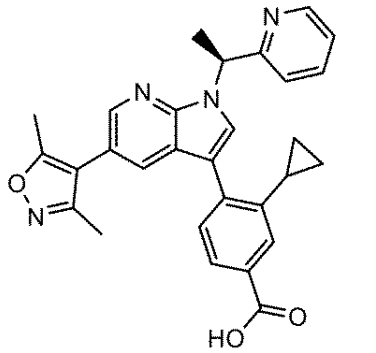
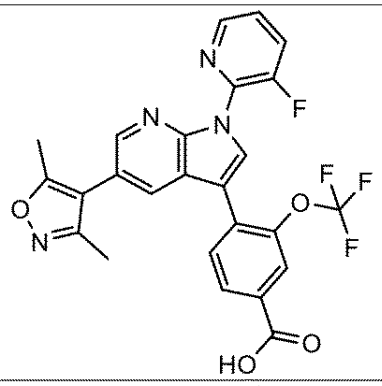
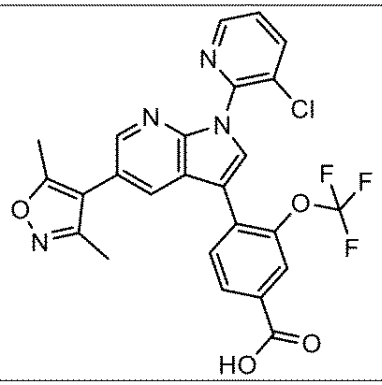
【表２－３７】

P-0171		(S)-3-(シクロプロピルエチニル)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	503.6
P-0172		3-(1-(1,1-ジ(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-メトキシ安息香酸	546.6
P-0173		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	499.1
P-0174		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-エトキシ-5-イソプロポキシ安息香酸	

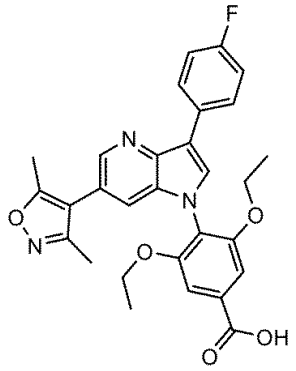
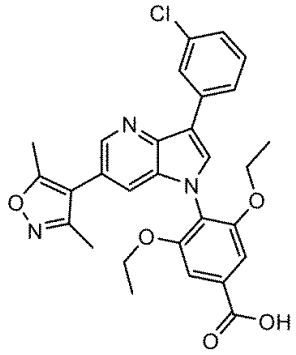
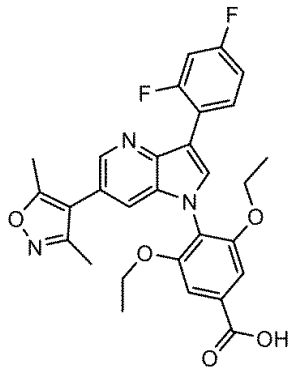
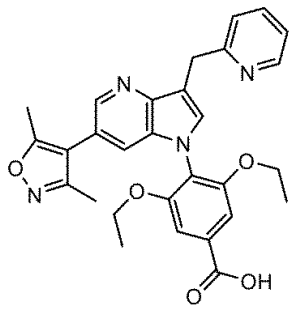
【表２－３８】

P-0175		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	495.0
P-0176		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	525.0
P-0177		4-(1-(4-クロロピリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	529.0
P-0178		(S)-3-(シクロプロピルエチニル)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	503.2
P-0179		(S)-3-シクロブトキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	509.1

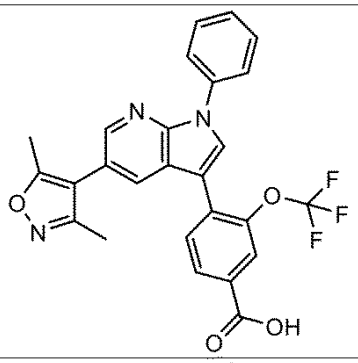
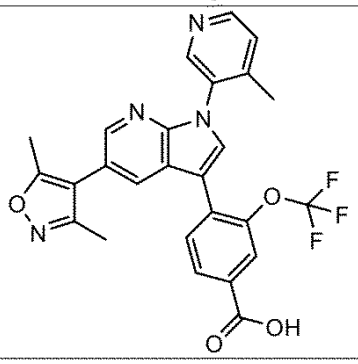
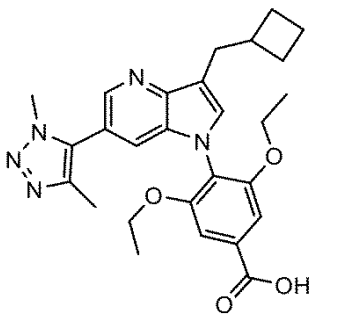
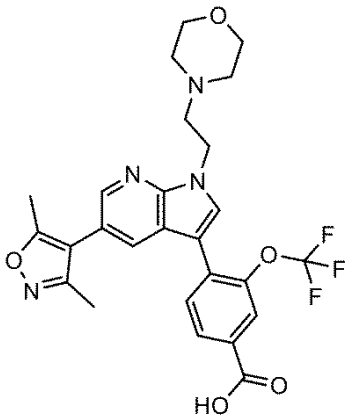
【表２－３９】

P-0180		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	563.1
P-0181		(S)-3-シクロプロピル-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	479.1
P-0182		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	513.1
P-0183		4-(1-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	529.5

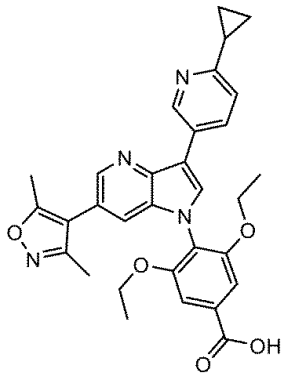
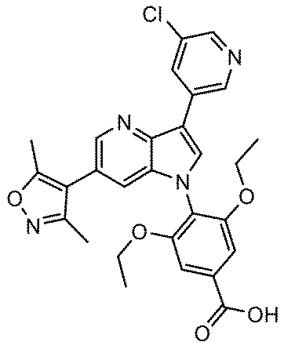
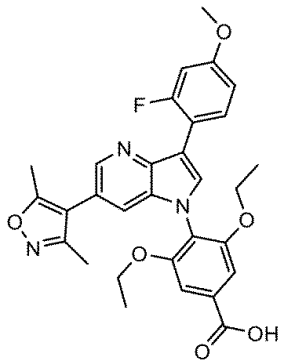
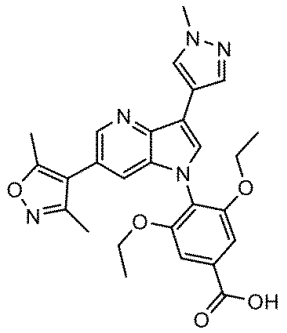
【表２－４０】

P-0184		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	516.1
P-0185		4-(3-(3-クロロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	532.1
P-0186		4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	534.1
P-0187		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	513.2

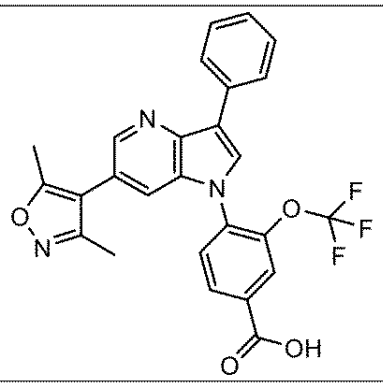
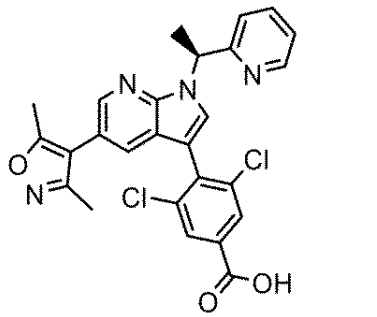
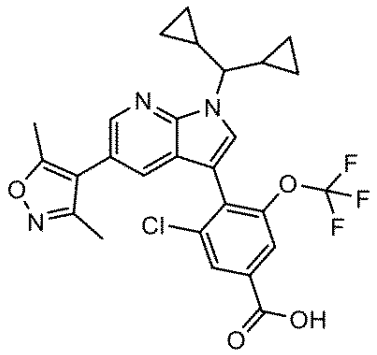
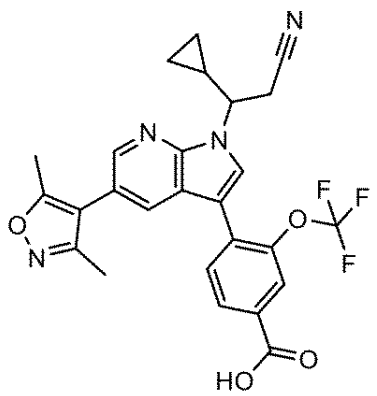
【表２－４１】

P-0188		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	494.1
P-0189		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	509.5
P-0190		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	490.1
P-0191		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	531.5

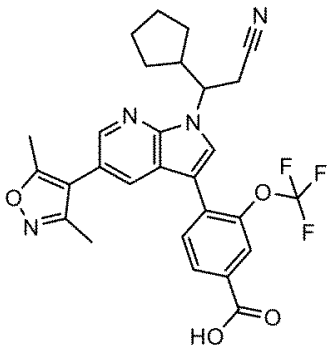
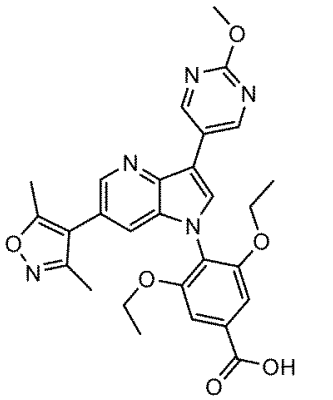
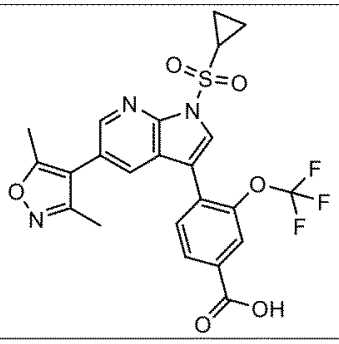
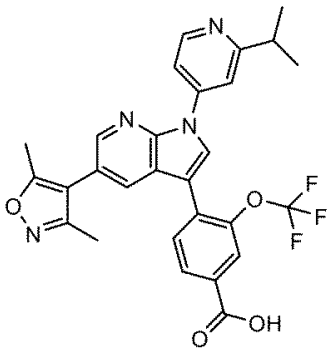
【表２－４２】

P-0192		4-(3-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	539.6
P-0193		4-(3-(5-クロロピリジン-3-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	533.1
P-0194		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	
P-0195		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	502.6

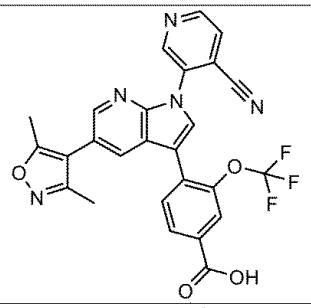
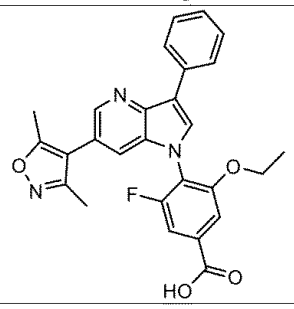
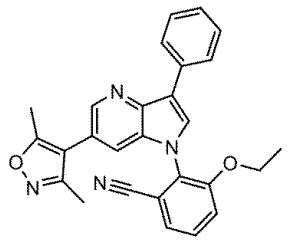
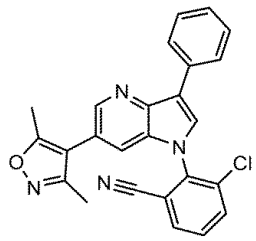
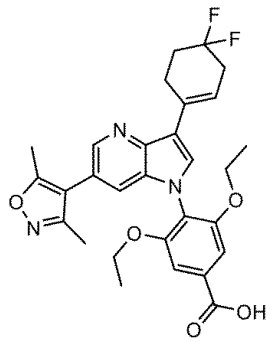
【表２－４３】

P-0196		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	494.0
P-0197		(S)-3,5-ジクロロ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	507.1
P-0198		3-クロロ-4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	546.1
P-0199		4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	511.1

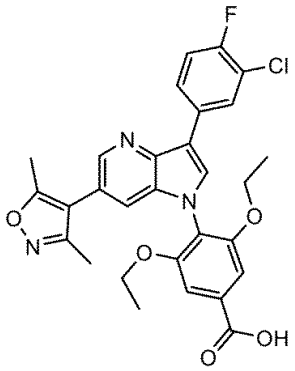
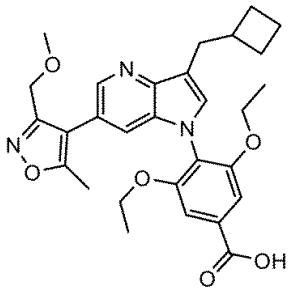
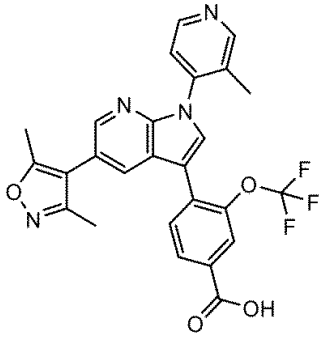
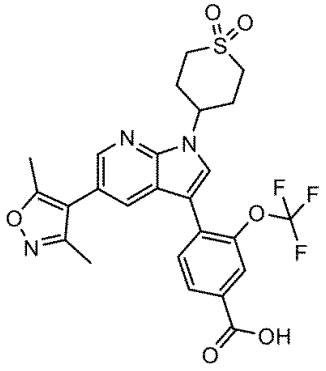
【表２－４４】

P-0200		4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	539.1
P-0201		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	530.2
P-0202		4-(1-(シクロプロピルスルホニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	522.0
P-0203		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-イソプロピルピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	537.5

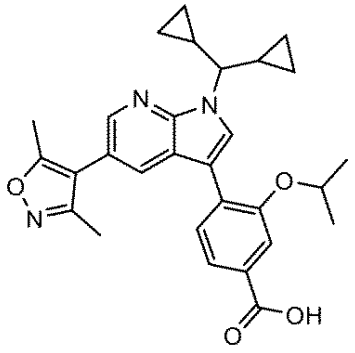
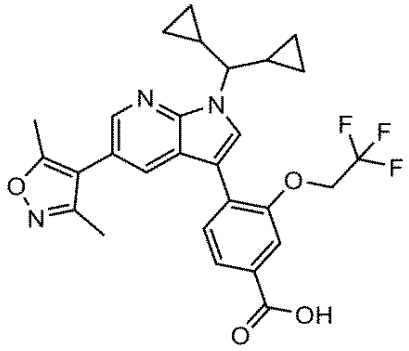
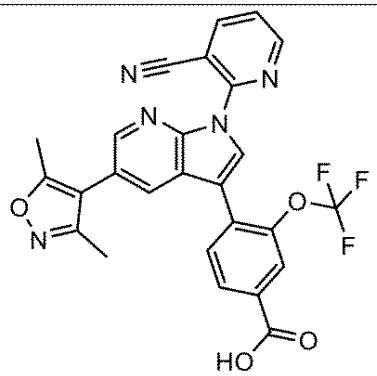
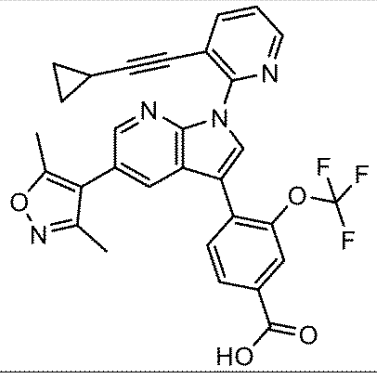
【表２－４５】

P-0204		4-(1-(4-シアノピリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	520.1
P-0205		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-エトキシ-5-フルオロ安息香酸	472.1
P-0206		2-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-エトキシベンゾニトリル	435.1
P-0207		3-クロロ-2-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ベンゾニトリル	425.0
P-0208		4-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	538.6

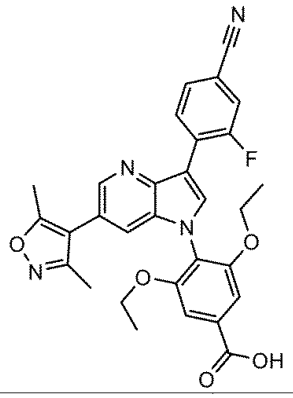
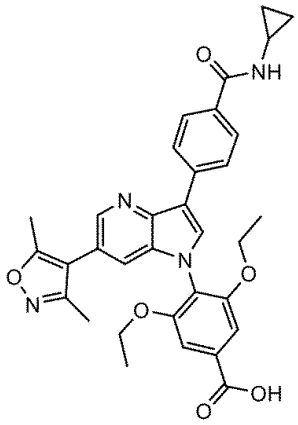
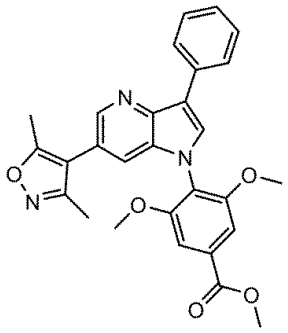
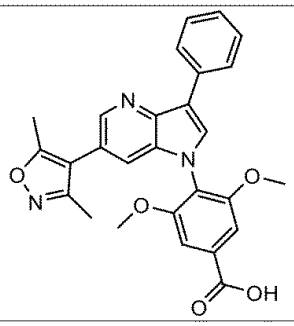
【表２－４６】

P-0209		4-(3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	550.1
P-0210		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3-(メトキシメチル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	520.1
P-0211		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	509.1
P-0212		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	550.1

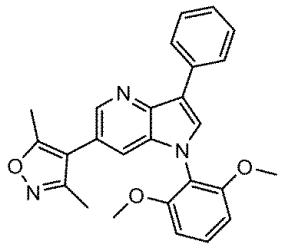
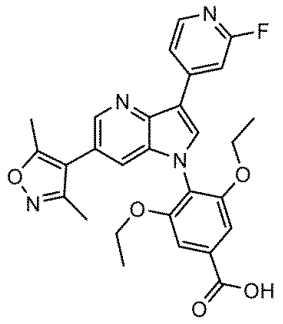
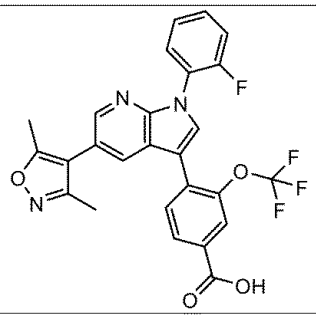
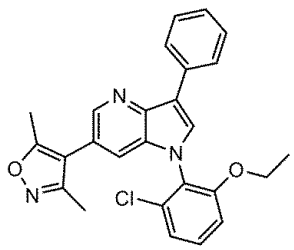
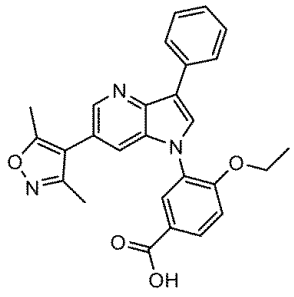
【表２－４７】

P-0213		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	486.2
P-0214		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸	526.1
P-0215		4-(1-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	520.1
P-0216		4-(1-(3-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	559.1

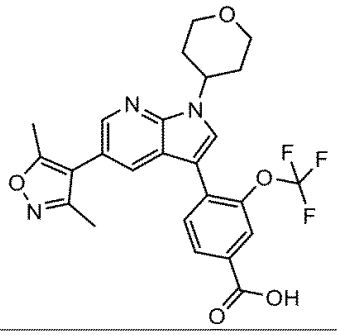
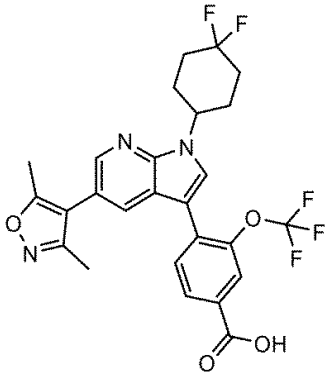
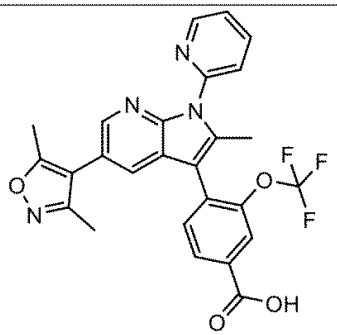
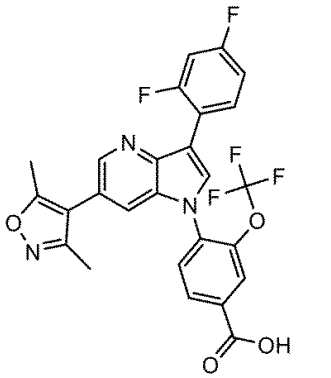
【表２－４８】

P-0217		4-(3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	541.2
P-0218		4-(3-(4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	581.2
P-0219		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジメトキシ安息香酸メチル	484.1
P-0220		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジメトキシ安息香酸	470.1

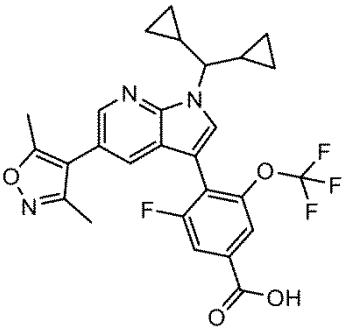
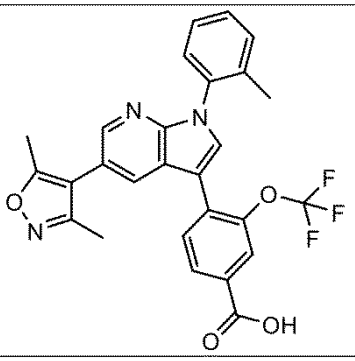
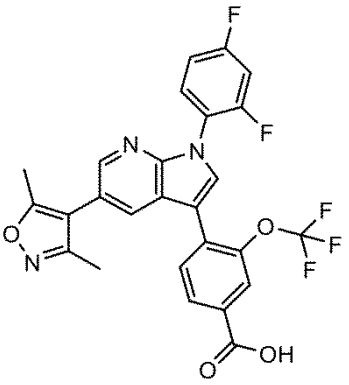
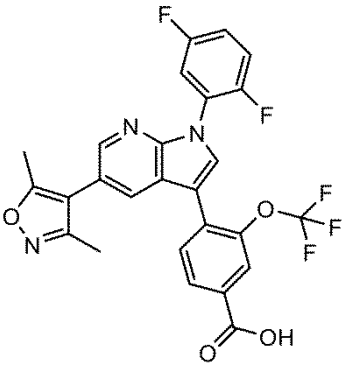
【表２－４９】

P-0221		4-(1-(2,6-ジメトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	426.6
P-0222		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	517.1
P-0223		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	512.1
P-0224		4-(1-(2-クロロ-6-エトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	444.0
P-0225		3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-4-エトキシ安息香酸	454.1

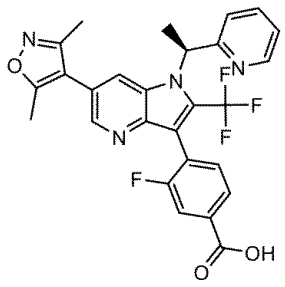
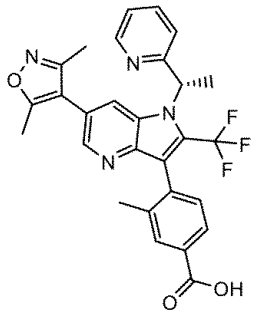
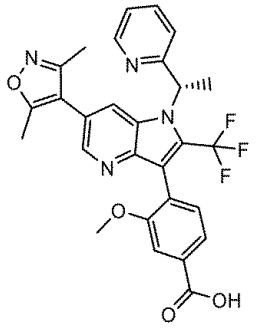
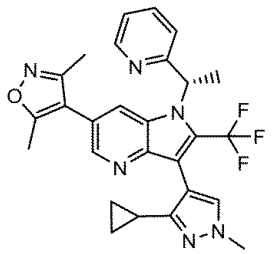
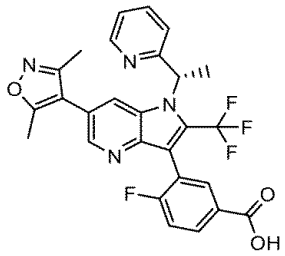
【表２－５０】

P-0226		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	502.1
P-0227		4-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	536.1
P-0228		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	509.1
P-0229		4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	530.1

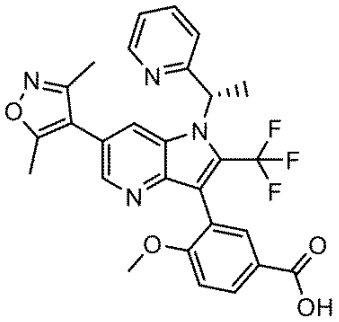
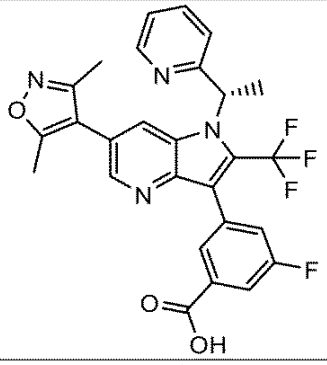
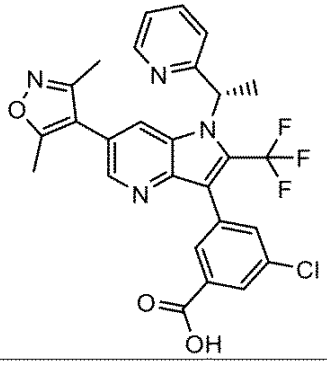
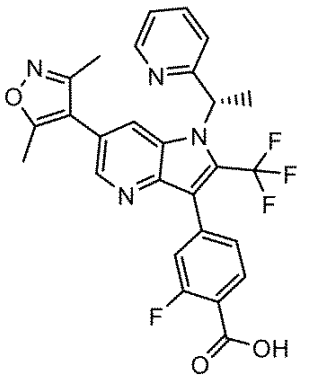
【表２－５１】

P-0230		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	530.1
P-0231		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(o-トリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	508.1
P-0232		4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	530.1
P-0233		4-(1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	530.0

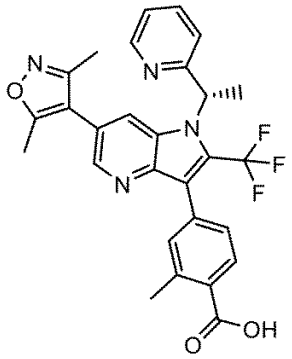
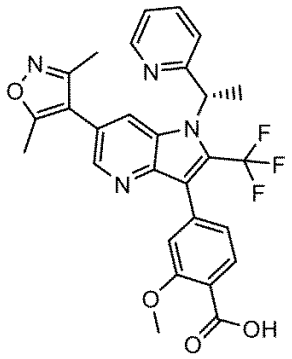
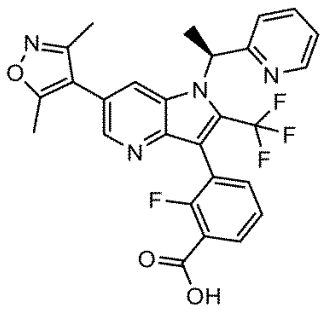
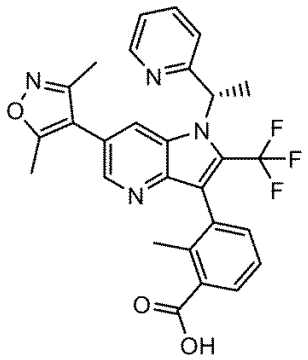
【表２－５２】

P-0234		(S)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロ安息香酸	525.4
P-0235		(S)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-3-メチル安息香酸	521.2
P-0236		(S)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-3-メトキシ安息香酸	537.4
P-0237		(S)-4-(3-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	507.1
P-0238		(S)-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-フルオロ安息香酸	525.4

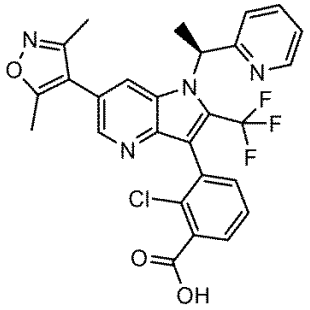
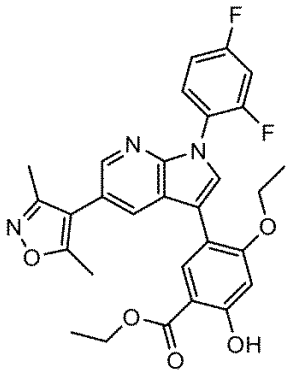
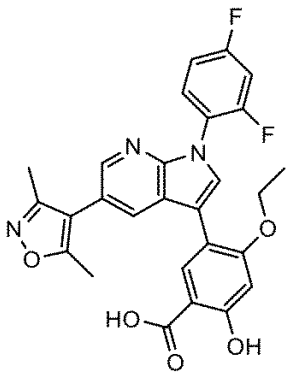
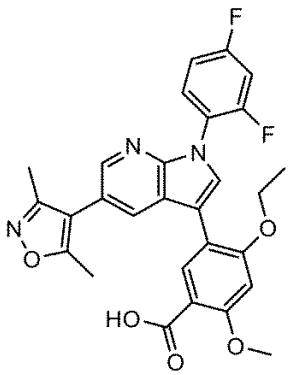
【表２－５３】

P-0239		(S)-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-メトキシ安息香酸	537.4
P-0240		(S)-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ安息香酸	525.4
P-0241		(S)-3-クロロ-5-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	541.3
P-0242		(S)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-2-フルオロ安息香酸	521.2

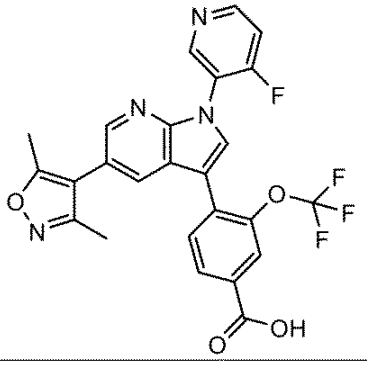
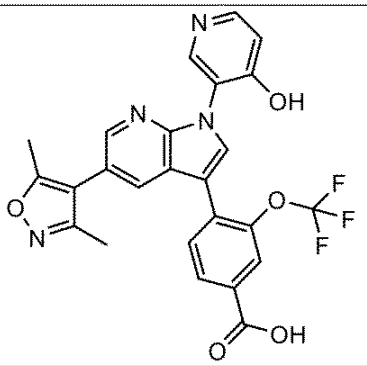
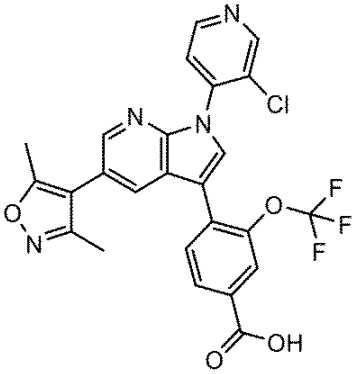
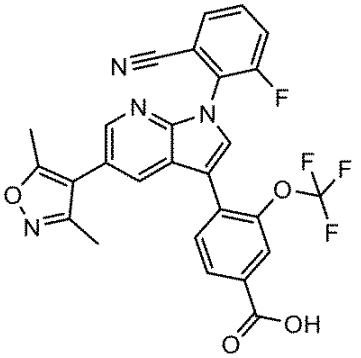
【表２－５４】

P-0243		(S)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-2-メチル安息香酸	521.2
P-0244		(S)-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-2-メトキシ安息香酸	537.4
P-0245		(S)-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-2-フルオロ安息香酸	525.4
P-0246		(S)-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-2-メチル安息香酸	521.2

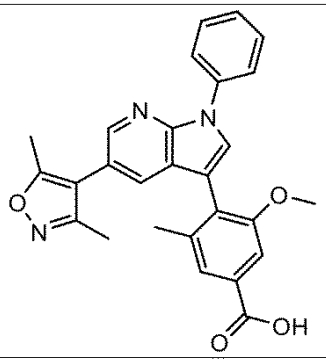
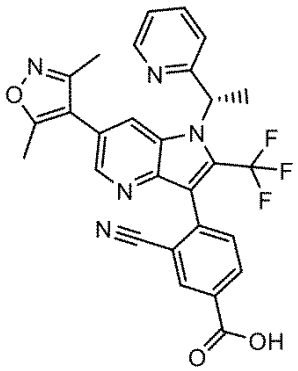
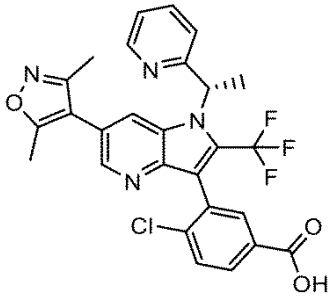
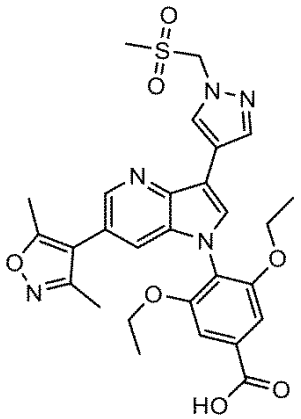
【表２－５５】

P-0247		(S)-2-クロロ-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	541.3
P-0248		5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル	534.2
P-0249		5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-エトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸	506.1
P-0250		5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-エトキシ-2-メトキシ安息香酸	520.1

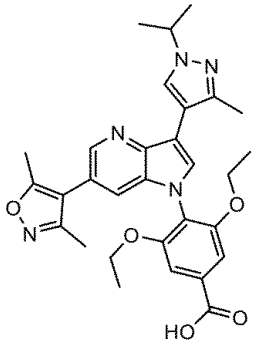
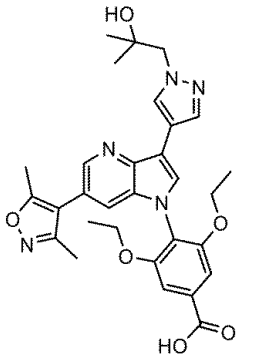
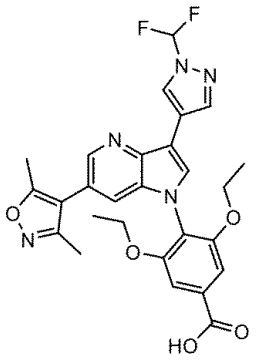
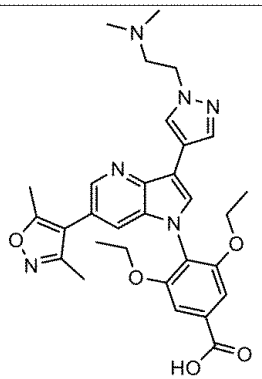
【表２－５６】

P-0251		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	513.1
P-0252		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	511.1
P-0253		4-(1-(3-クロロピリジン-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	529.0
P-0254		4-(1-(2-シアノ-6-フルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	537.1

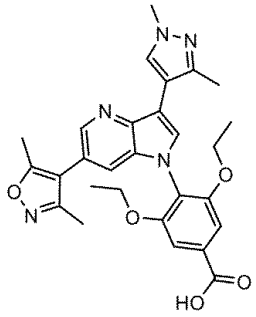
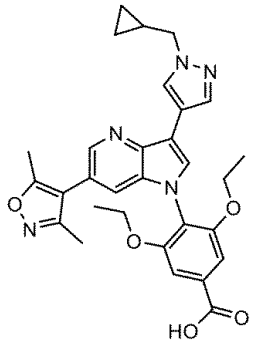
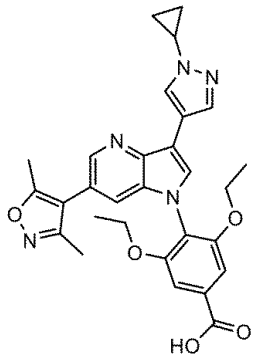
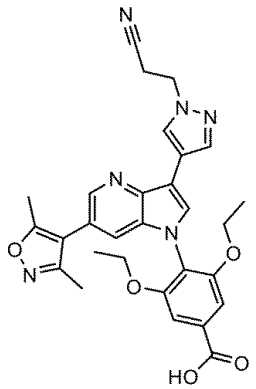
【表２－５７】

P-0255		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-メトキシ-5-メチル安息香酸	454.1
P-0256		(S)-3-シアノ-4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	532.3
P-0257		(S)-4-クロロ-3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	541.3
P-0258		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(1-((メチルスルホニル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	580.3

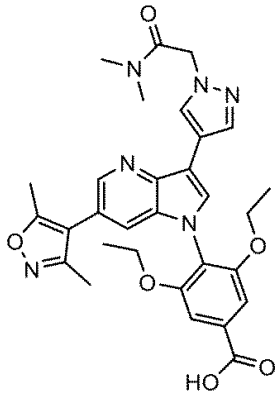
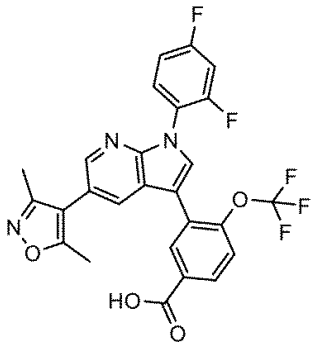
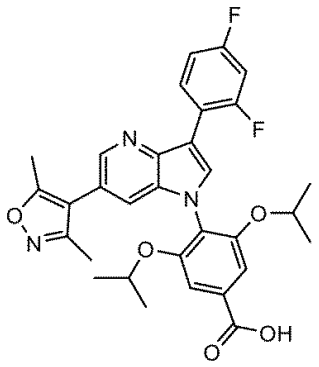
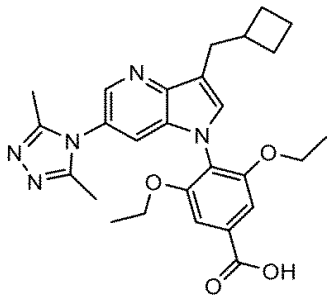
【表２－５８】

P-0259		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	544.3
P-0260		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	560.2
P-0261		4-(3-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	538.6
P-0262		4-(3-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	559.3

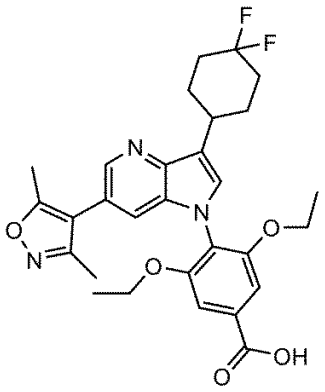
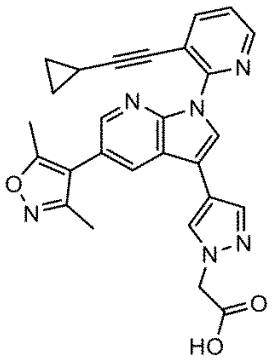
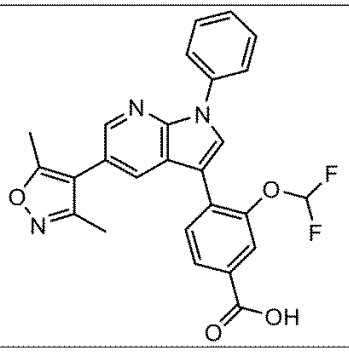
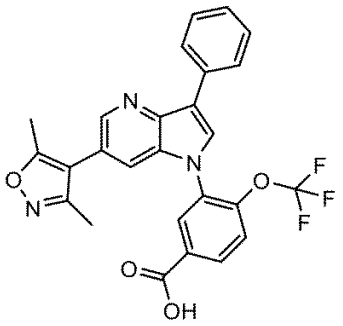
【表２－５９】

P-0263		4-(3-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	516.4
P-0264		4-(3-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	542.5
P-0265		4-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	528.4
P-0266		4-(3-(1-(2-シアノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	541.3

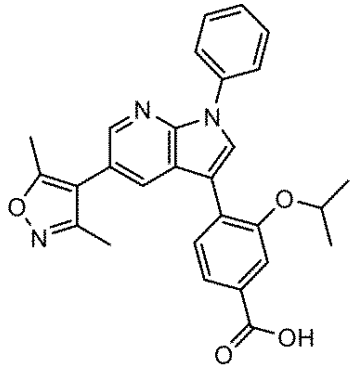
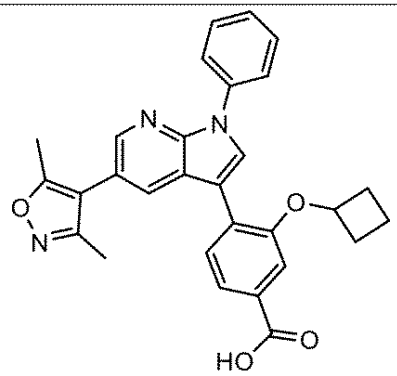
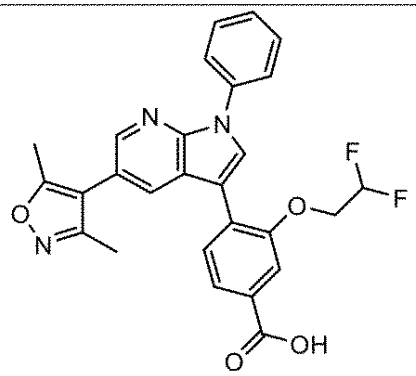
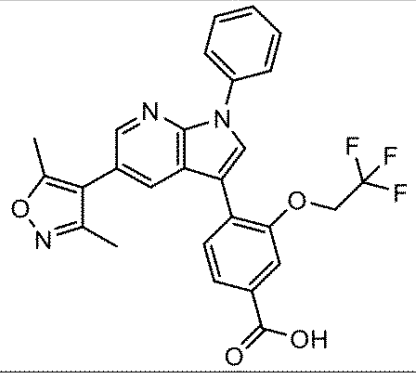
【表２－６０】

P-0267		4-(3-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	573.4
P-0268		3-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	530.1
P-0269		4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジイソプロポキシ安息香酸	562.1
P-0270		4-(3-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	490.1

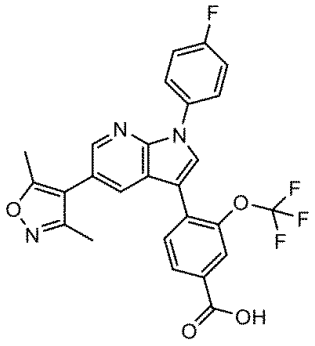
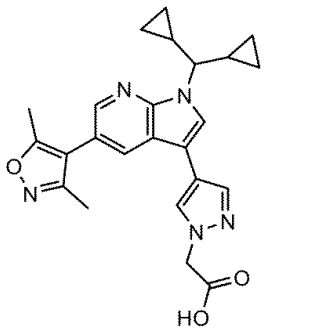
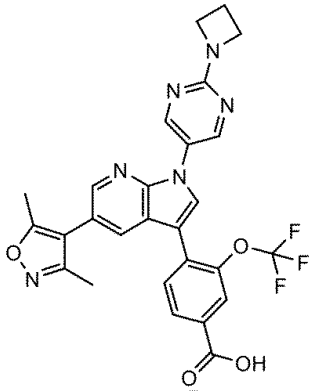
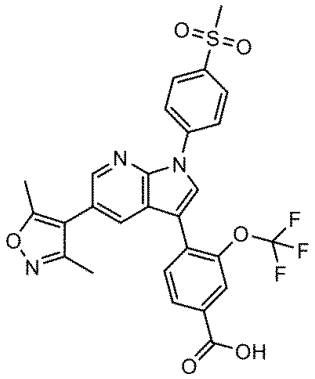
【表２－６１】

P-0271		4-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸	540.1
P-0272		2-(4-(1-(3-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	479.2
P-0273		3-(ジフルオロメトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	476.1
P-0274		3-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	494.0

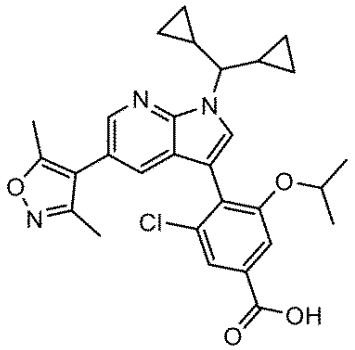
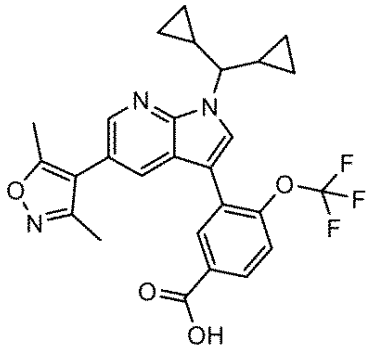
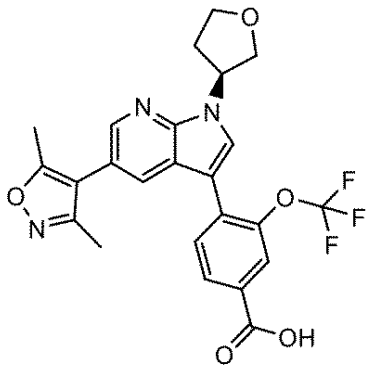
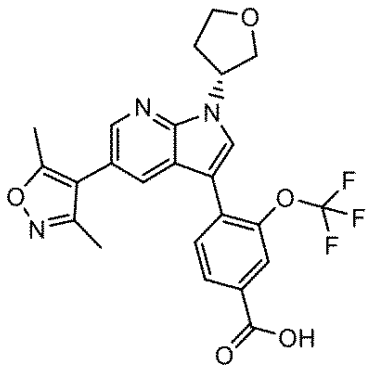
【表２－６２】

P-0275		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	468.1
P-0276		3-シクロブトキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	480.1
P-0277		3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	490.1
P-0278		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸	508.1

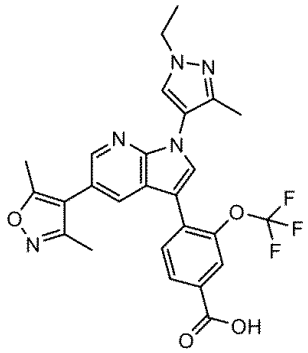
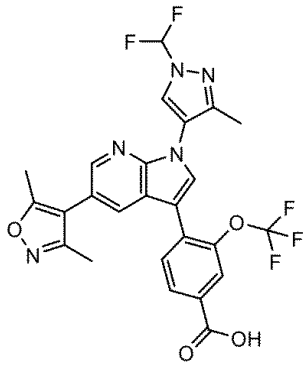
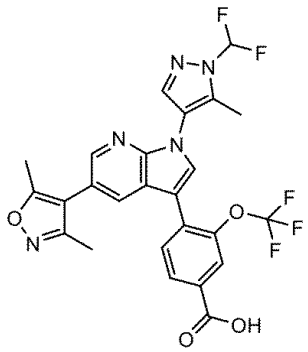
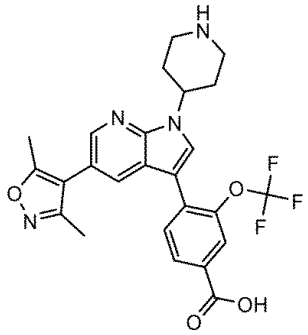
【表２－６３】

P-0279		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	512.0
P-0280		2-(4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	432.2
P-0281		4-(1-(2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	551.1
P-0282		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	572.0

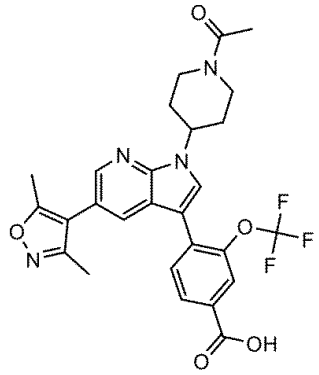
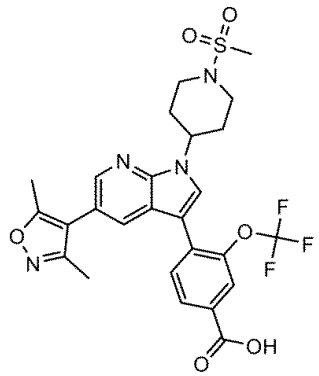
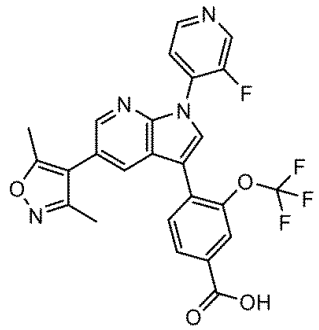
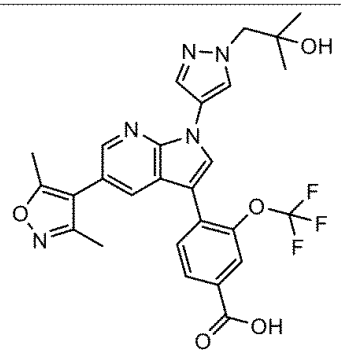
【表２－６４】

P-0283		3-クロロ-4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-イソプロポキシ安息香酸	520.2
P-0284		3-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	512.1
P-0285		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	488.1
P-0286		(R)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	488.1

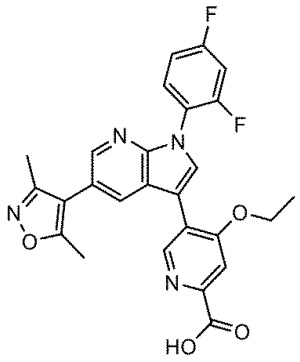
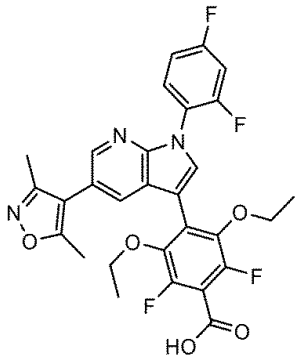
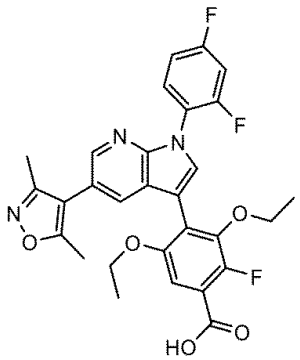
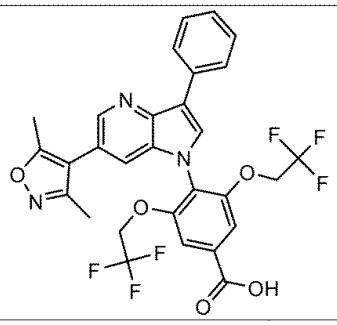
【表２－６５】

P-0287		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	526.1
P-0288		4-(1-(1-(ジフルオロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	548.1
P-0289		4-(1-(1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	548.1
P-0290		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	501.1

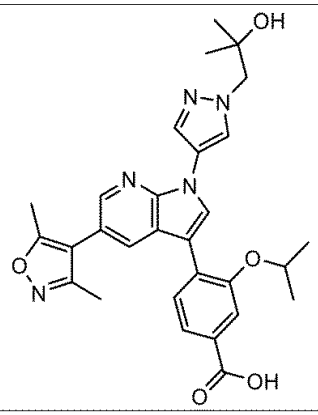
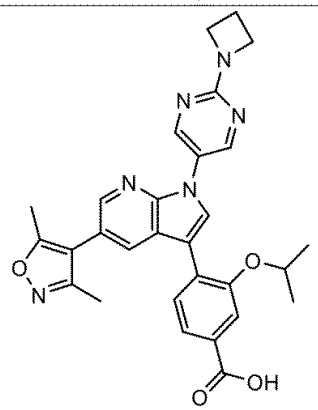
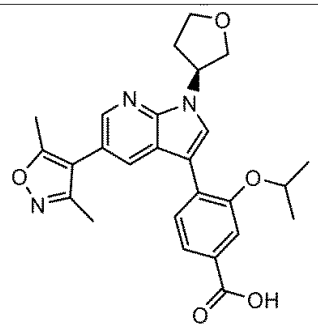
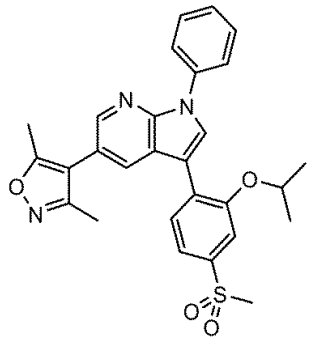
【表２－６６】

P-0291		4-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	543.1
P-0292		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	579.1
P-0293		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	513.1
P-0294		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	556.1

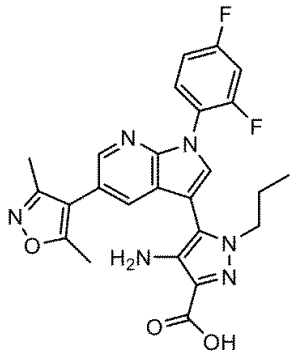
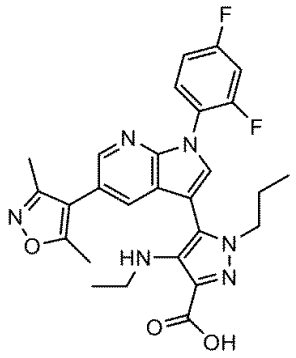
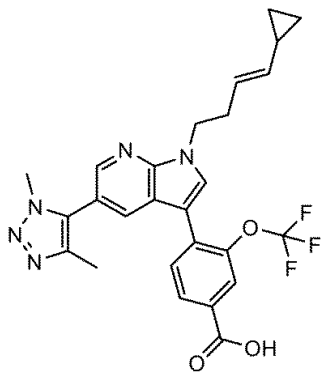
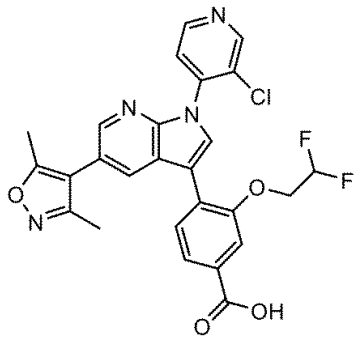
【表２－６７】

P-0295		5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-エトキシピコリン酸	491.1
P-0296		4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジエトキシ-2,6-ジフルオロ安息香酸	570.1
P-0297		4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジエトキシ-2-フルオロ安息香酸	552.1
P-0298		4-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3,5-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸	606.1

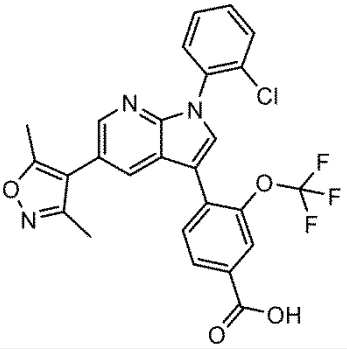
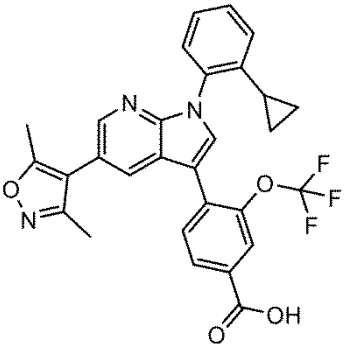
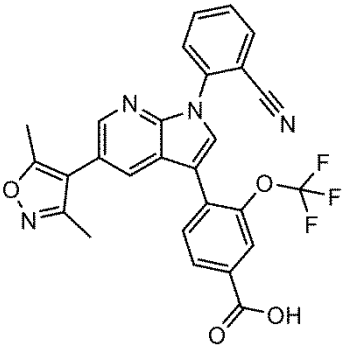
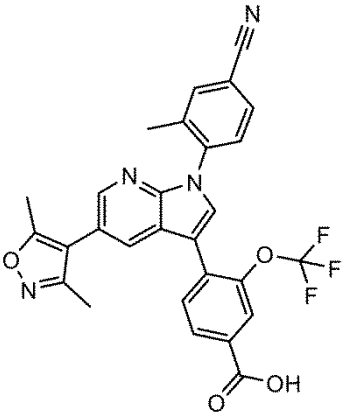
【表２－６８】

P-0299		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	530.2
P-0300		4-(1-(2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	525.1
P-0301		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	462.1
P-0302		4-(3-(2-イソプロポキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール	502.1

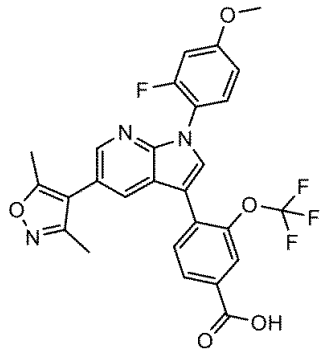
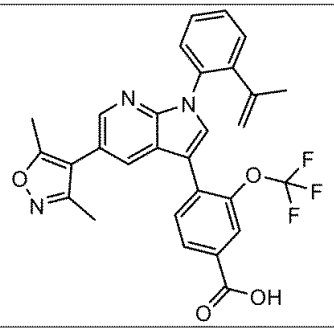
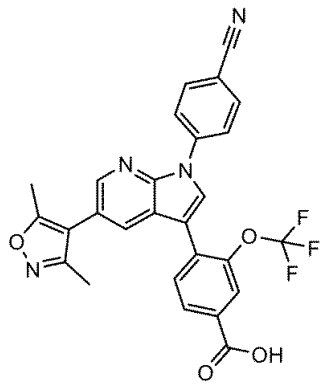
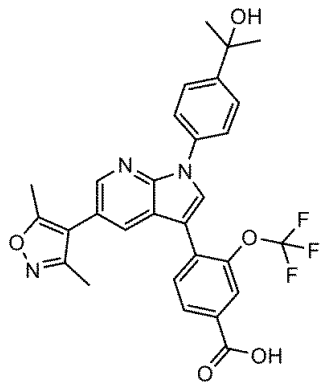
【表２－６９】

P-0303		4-アミノ-5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	493.1
P-0304		5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-(エチルアミノ)-1-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	521.2
P-0305		(E)-4-(1-(4-シクロプロピルブト-3-エン-1-イル)-5-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	512.1
P-0306		4-(1-(3-クロロピリジン-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)安息香酸	525.1

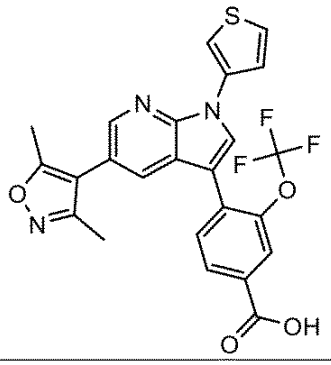
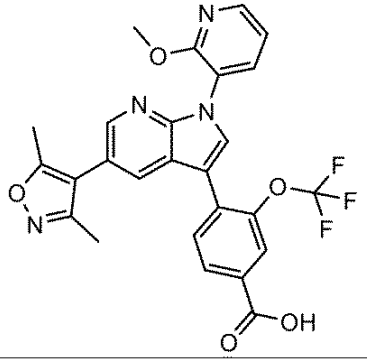
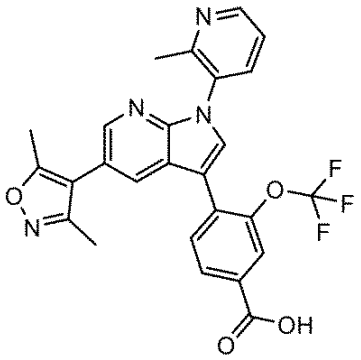
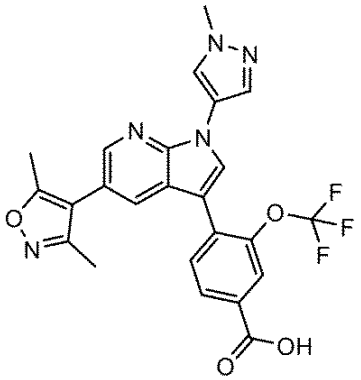
【表２－７０】

P-0307		4-(1-(2-クロロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	528.1
P-0308		4-(1-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	534.1
P-0309		4-(1-(2-シアノフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	519.4
P-0310		4-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	533.2

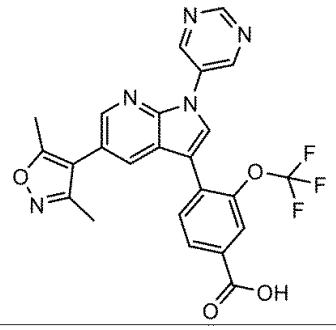
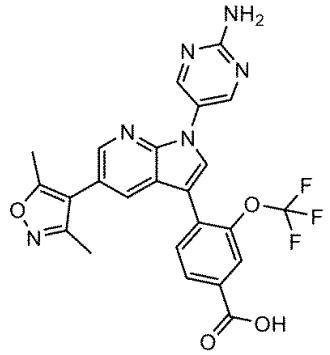
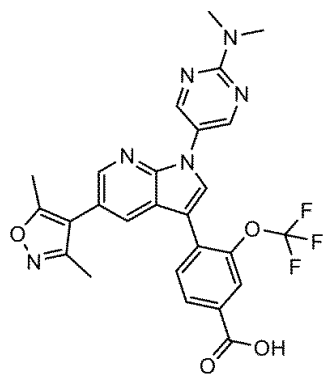
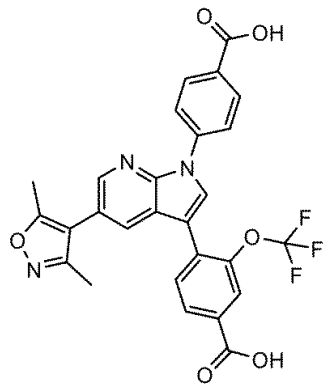
【表２－７１】

P-0311		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	542.2
P-0312		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-(プロプ-1-エン-2-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	534.1
P-0313		4-(1-(4-シアノフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	519.1
P-0314		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	552.4

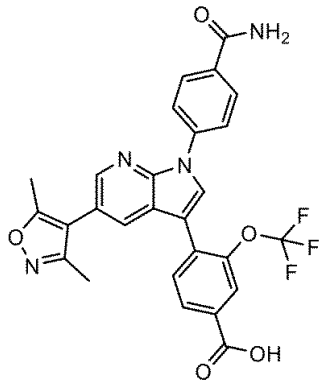
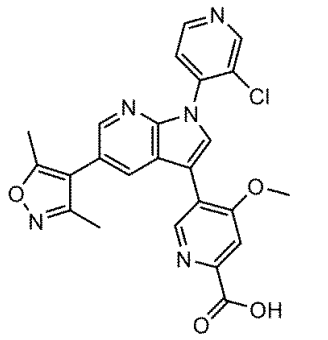
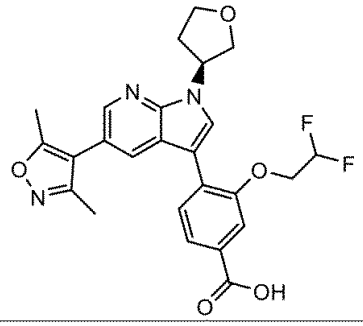
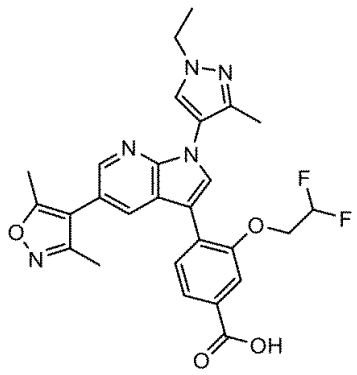
【表２－７２】

P-0315		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	500.2
P-0316		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	525.4
P-0317		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	509.2
P-0318		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	498.4

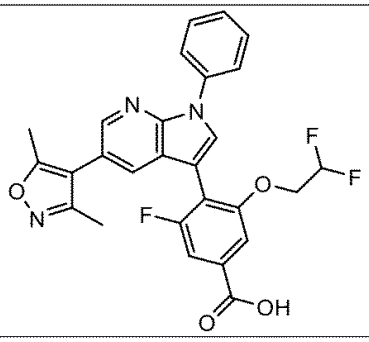
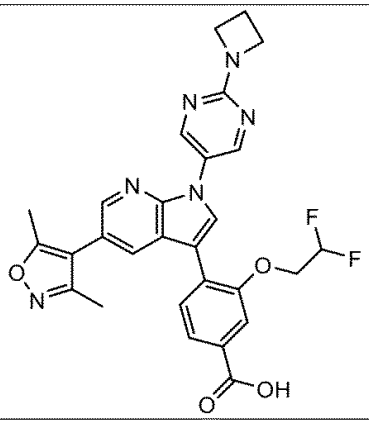
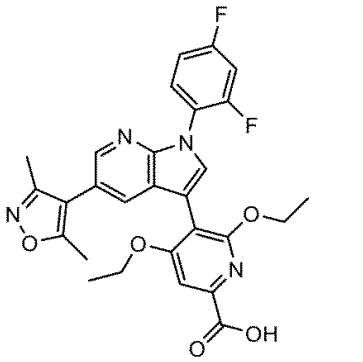
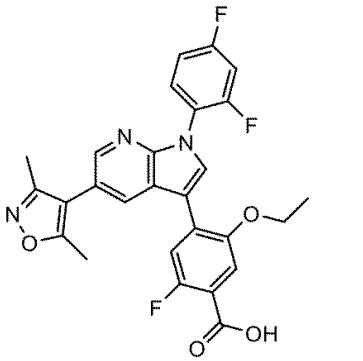
【表２－７３】

P-0319		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	496.3
P-0320		4-(1-(2-アミノピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	511.3
P-0321		4-(1-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	539.5
P-0322		4-(1-(4-カルボキシフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	538.3

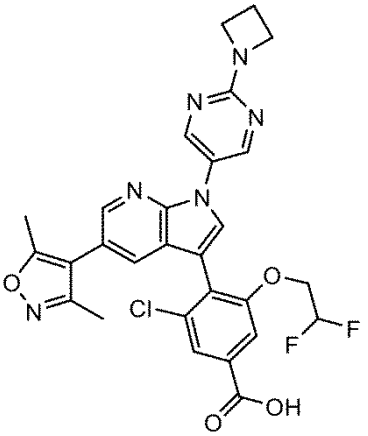
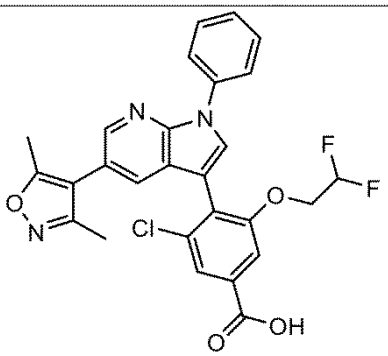
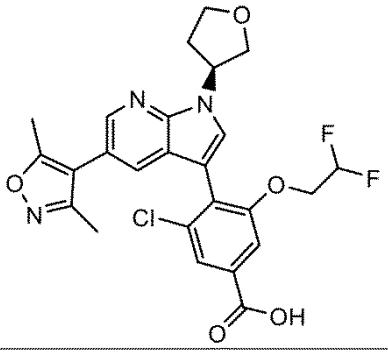
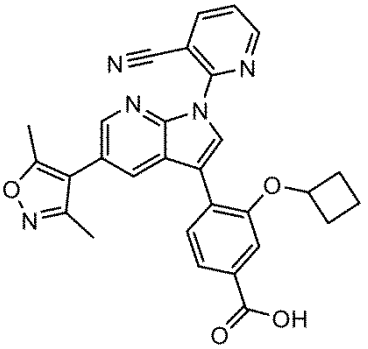
【表２－７４】

P-0323		4-(1-(4-カルバモイルフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	537.4
P-0324		5-(1-(3-クロロピリジン-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-メトキシピコリン酸	476.0
P-0325		(S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	484.0
P-0326		3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	522.1

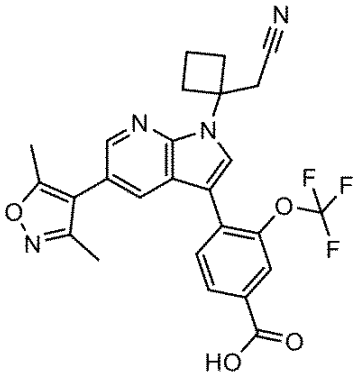
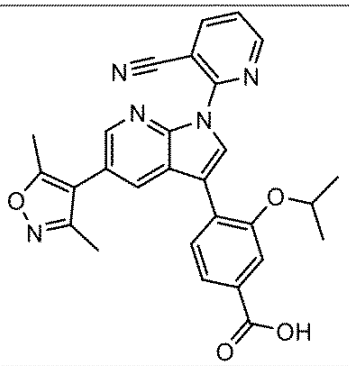
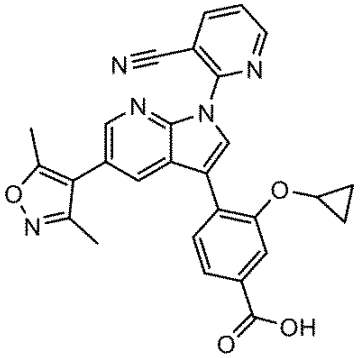
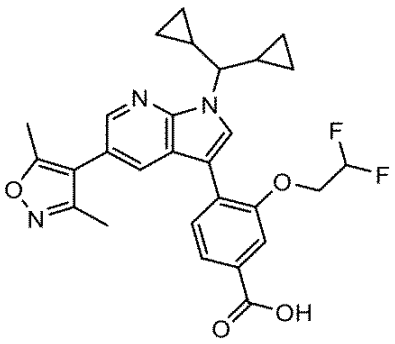
【表２－７５】

P-0327		3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ安息香酸	508.1
P-0328		4-(1-(2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)安息香酸	547.2
P-0329		5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	535.2
P-0330		4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ-2-フルオロ安息香酸	508.1

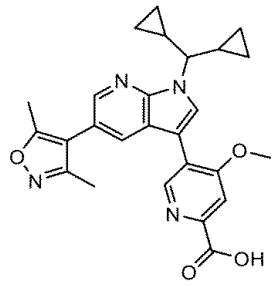
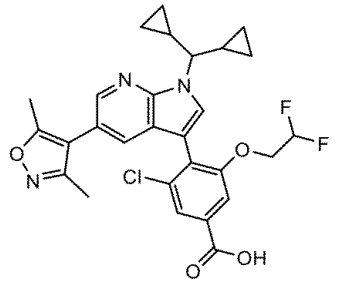
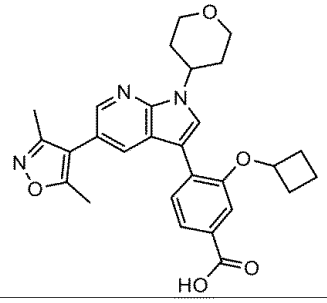
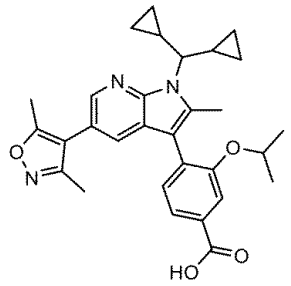
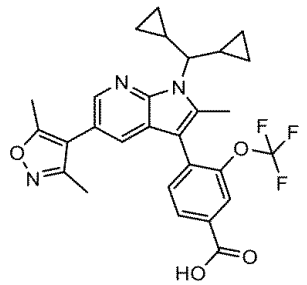
【表２－７６】

P-0331		4-(1-(2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)安息香酸	581.1
P-0332		3-クロロ-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	524.0
P-0333		(S)-3-クロロ-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	518.1
P-0334		4-(1-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-シクロブトキシ安息香酸	506.2

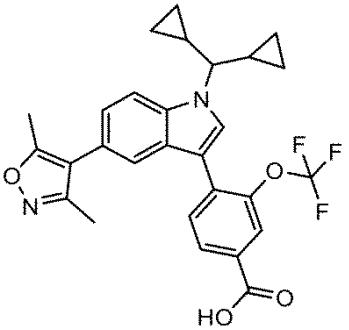
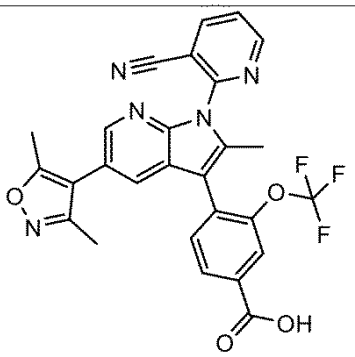
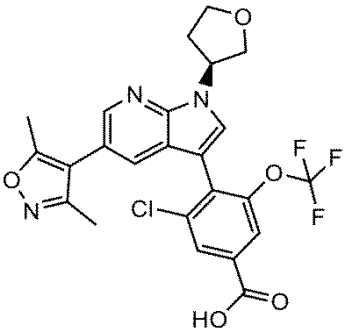
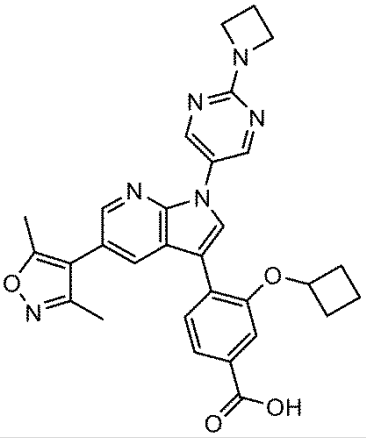
【表２－７７】

P-0335		4-(1-(1-(シアノメチル)シクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	511.0
P-0336		4-(1-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	494.0
P-0337		4-(1-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-シクロプロポキシ安息香酸	492.0
P-0338		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)安息香酸	508.2

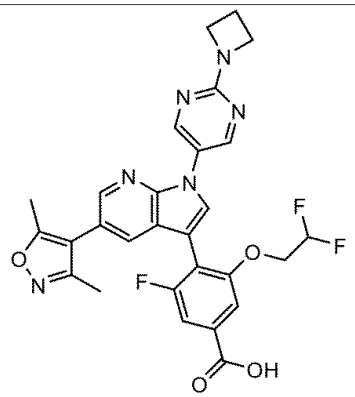
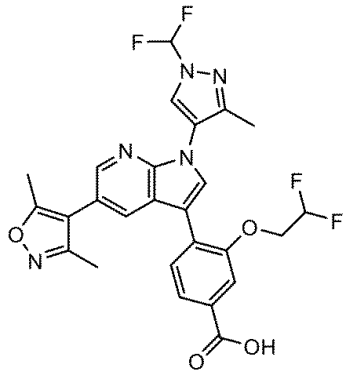
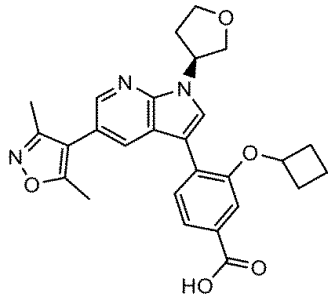
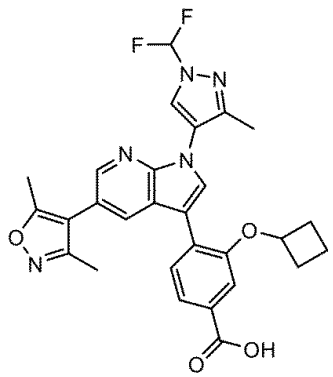
【表２－７８】

P-0339		5-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-メトキシピコリン酸	459.2
P-0340		3-クロロ-4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)安息香酸	542.1
P-0341		3-シクロブトキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	488.2
P-0342		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	500.2
P-0343		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	526.1

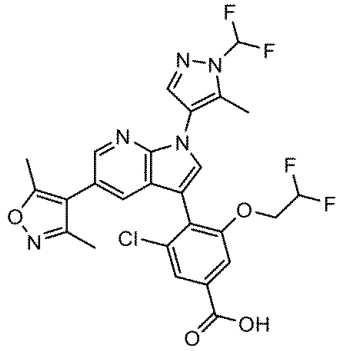
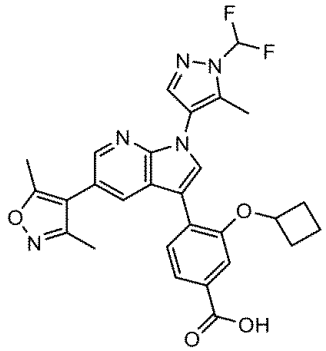
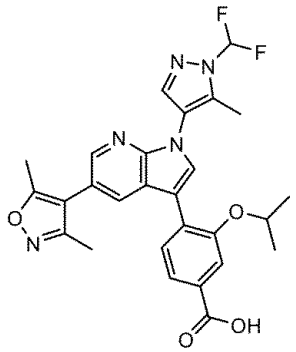
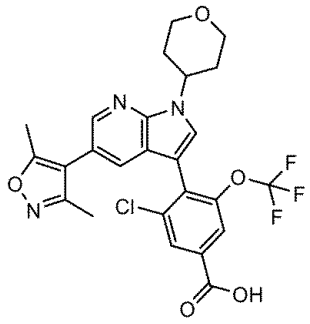
【表２－７９】

P-0344		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-インドール-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	511.1
P-0345		4-(1-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	534.0
P-0346		(S)-3-クロロ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	522.1
P-0347		4-(1-(2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-シクロブトキシ安息香酸	537.1

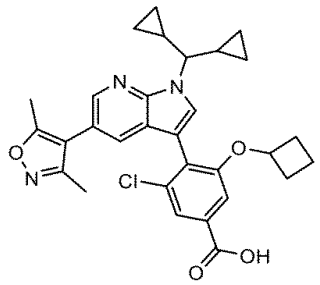
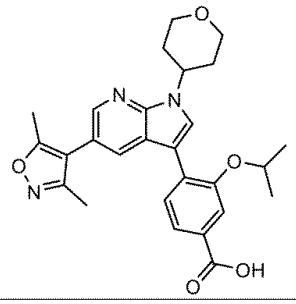
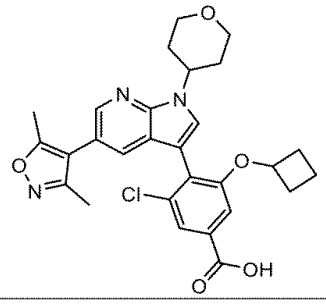
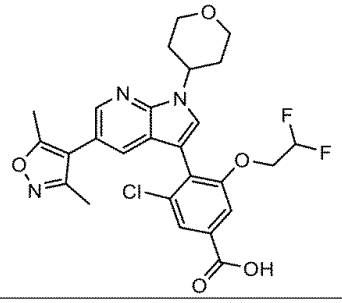
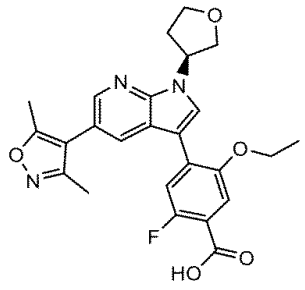
【表２－８０】

P-0348		4-(1-(2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロ安息香酸	565.1
P-0349		3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(1-(1-(ジフルオロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	544.0
P-0350		(S)-3-シクロブトキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	474.2
P-0351		3-シクロブトキシ-4-(1-(1-(ジフルオロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	534.1

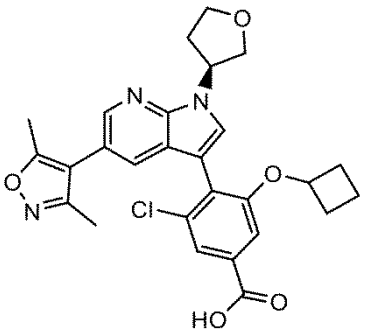
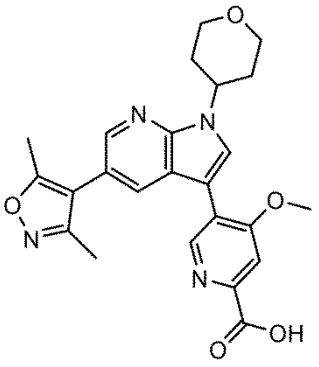
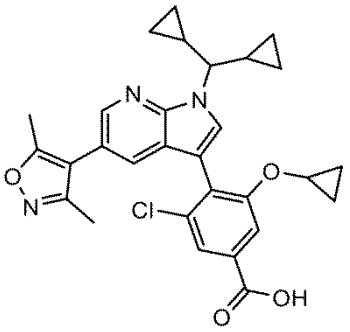
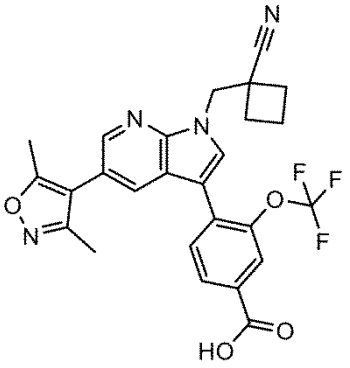
【表２－８１】

P-0352		3-クロロ-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(1-(1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	578.0
P-0353		3-シクロブトキシ-4-(1-(1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	534.1
P-0354		4-(1-(1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	520.0
P-0355		3-クロロ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	536.1

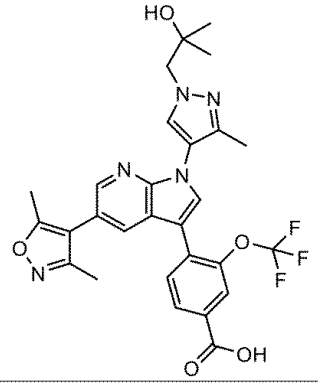
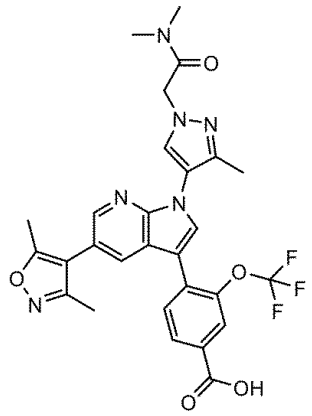
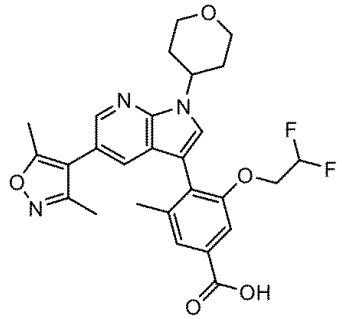
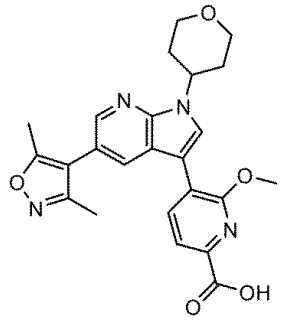
【表２－８２】

P-0356		3-クロロ-5-シクロブトキシ-4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	532.2
P-0357		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	476.2
P-0358		3-クロロ-5-シクロブトキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	522.1
P-0359		3-クロロ-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	532.0
P-0360		(S)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ-2-フルオロ安息香酸	466.1

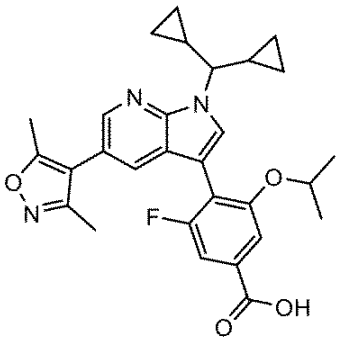
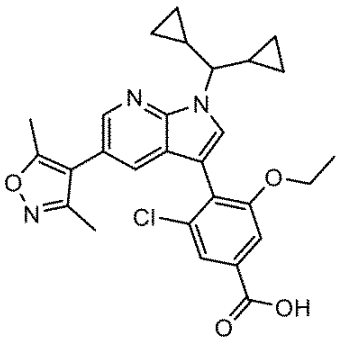
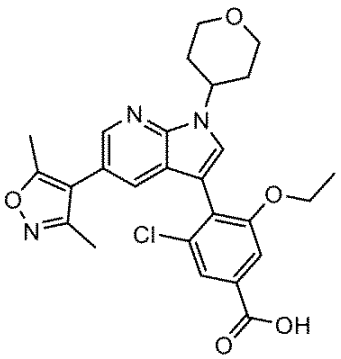
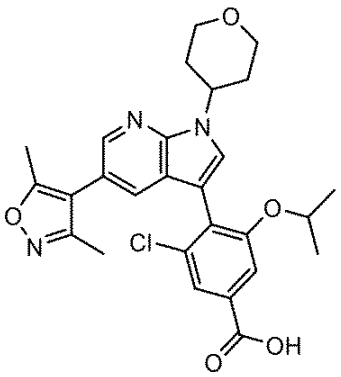
【表２－８３】

P-0361		(S)-3-クロロ-5-シクロブトキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	508.1
P-0362		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-メトキシピコリン酸	449.2
P-0363		3-クロロ-5-シクロプロポキシ-4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	518.1
P-0364		4-(1-((1-シアノシクロブチル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	511.2

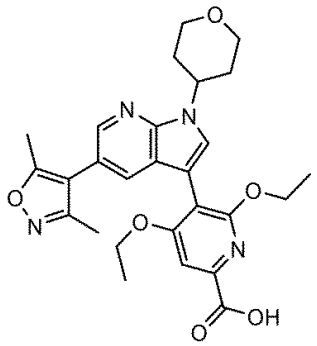
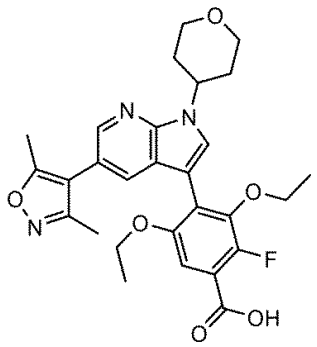
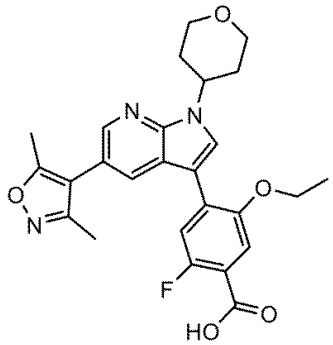
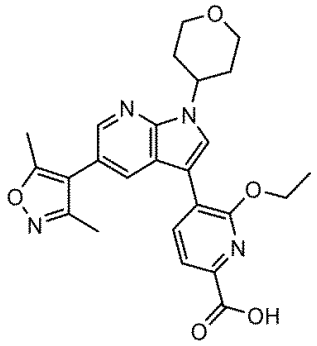
【表２－８４】

P-0365		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	570.2
P-0366		4-(1-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	583.2
P-0367		3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-メチル安息香酸	512.1
P-0368		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-6-メトキシピコリン酸	449.2

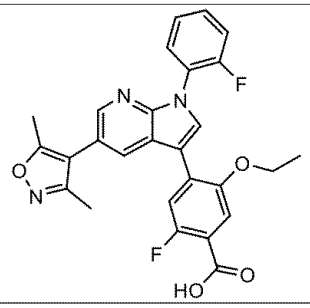
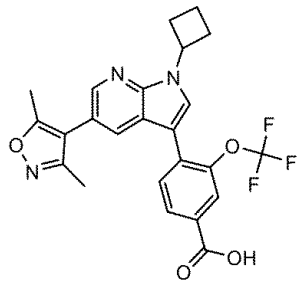
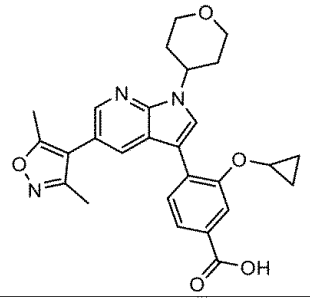
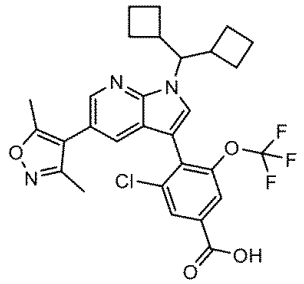
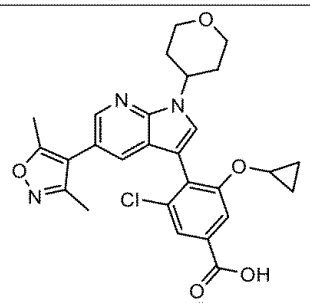
【表２－８５】

P-0369		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-イソプロポキシ安息香酸	504.2
P-0370		3-クロロ-4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ安息香酸	506.2
P-0371		3-クロロ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ安息香酸	496.2
P-0372		3-クロロ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-イソプロポキシ安息香酸	510.2

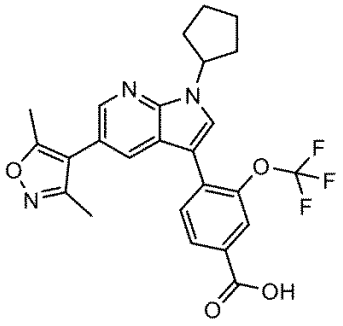
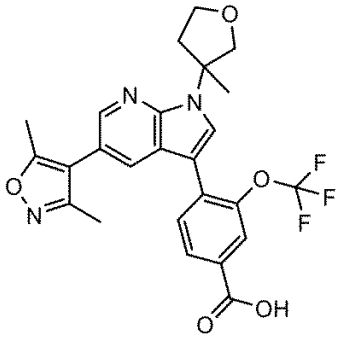
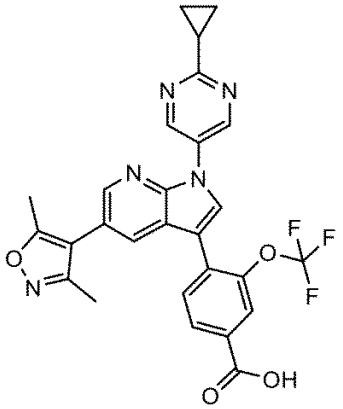
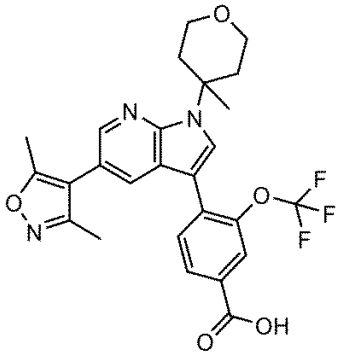
【表２－８６】

P-0373		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	507.2
P-0374		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,5-ジエトキシ-2-フルオロ安息香酸	524.2
P-0375		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ-2-フルオロ安息香酸	480.2
P-0376		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-6-エトキシピコリン酸	463.2

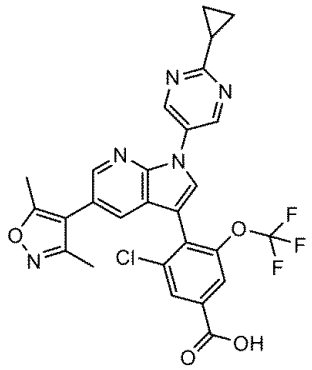
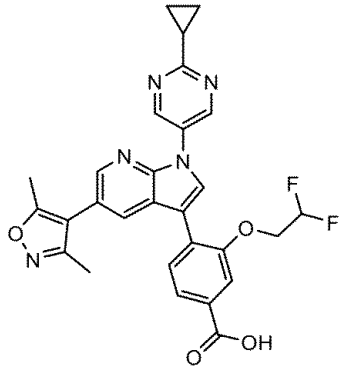
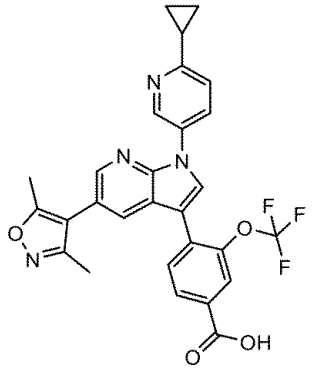
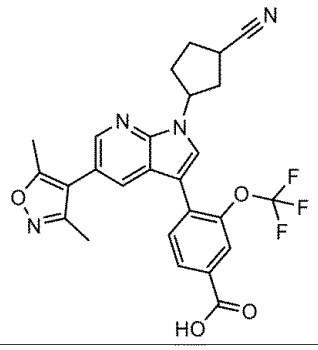
【表２－８７】

P-0377		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ-2-フルオロ安息香酸	490.1
P-0378		4-(1-シクロブチル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	472.1
P-0379		3-シクロプロポキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	474.5
P-0380		3-クロロ-4-(1-(ジシクロブチルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	574.1
P-0381		3-クロロ-5-シクロプロポキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	508.1

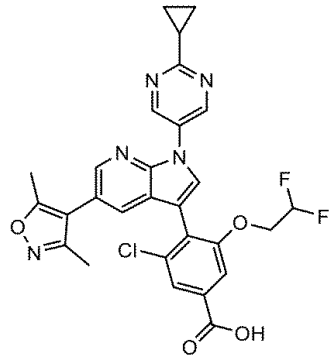
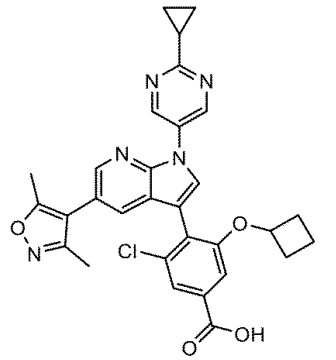
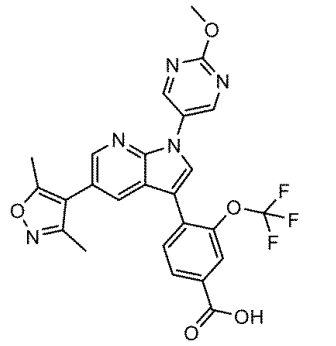
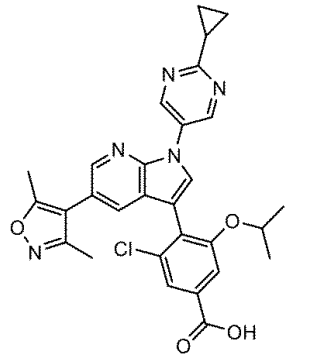
【表２－８８】

P-0382		4-(1-シクロペンチル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	486.1
P-0383		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	502.0
P-0384		4-(1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	536.1
P-0385		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	516.0

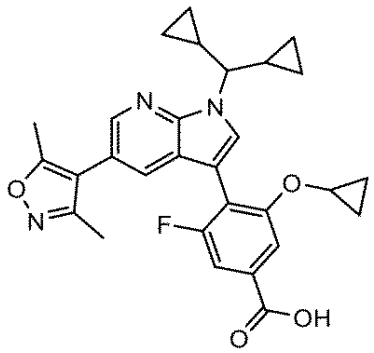
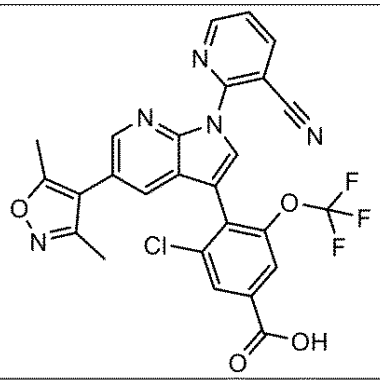
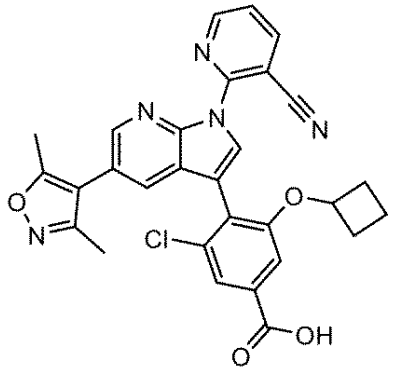
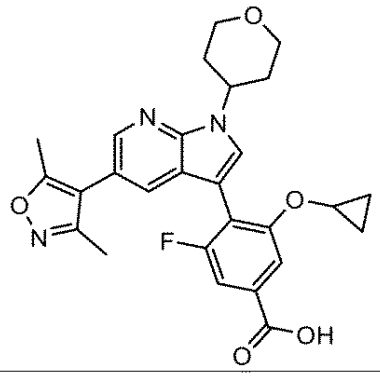
【表２－８９】

P-0386		3-クロロ-4-(1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	570.1
P-0387		4-(1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)安息香酸	532.2
P-0388		4-(1-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	535.2
P-0389		4-(1-(3-シアノシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	511.1

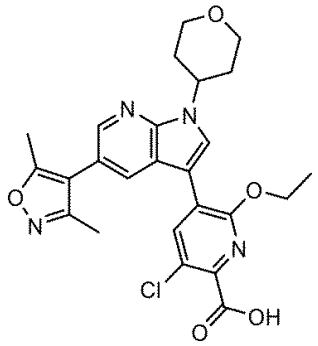
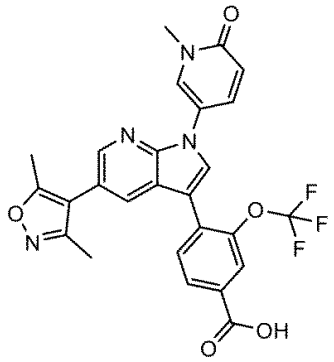
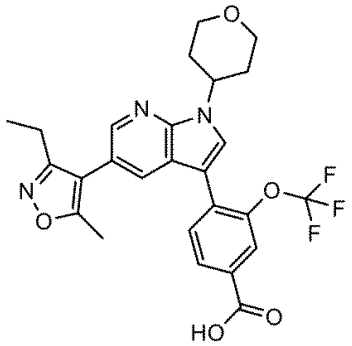
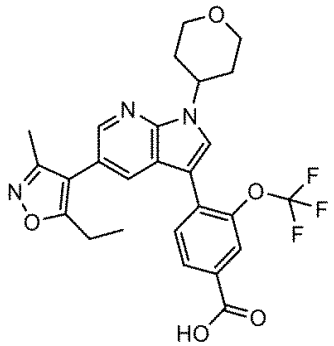
【表２－９０】

P-0390		3-クロロ-4-(1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)安息香酸	566.1
P-0391		3-クロロ-5-シクロブトキシ-4-(1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	556.1
P-0392		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	526.1
P-0393		3-クロロ-4-(1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-イソプロポキシ安息香酸	544.1

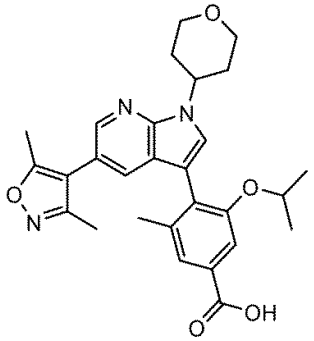
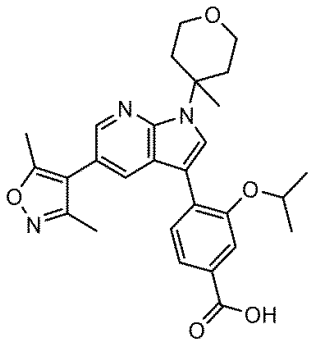
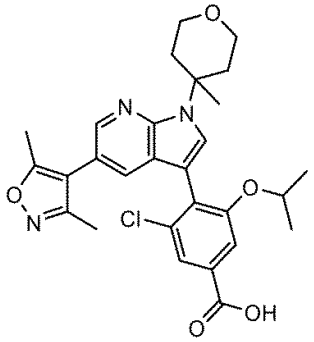
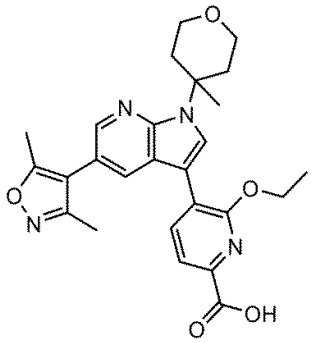
【表２－９１】

P-0394		3-シクロプロポキシ-4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ安息香酸	502.2
P-0395		3-クロロ-4-(1-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	554.1
P-0396		3-クロロ-4-(1-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シクロブトキシ安息香酸	540.0
P-0397		3-シクロプロポキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ安息香酸	492.2

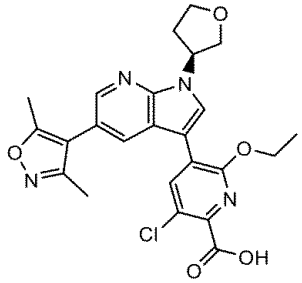
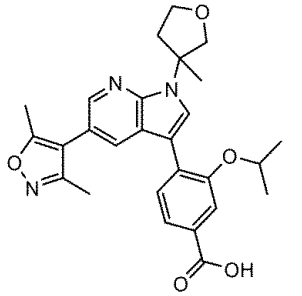
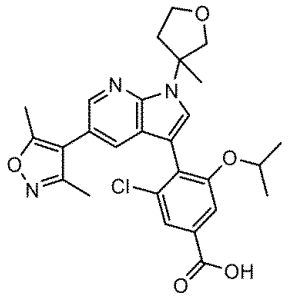
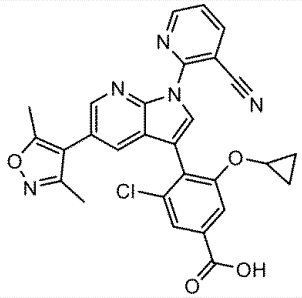
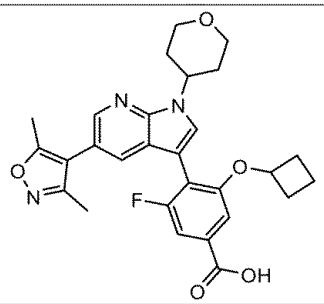
【表２－９２】

P-0398		3-クロロ-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-6-エトキシピコリン酸	497.1
P-0399		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	525.1
P-0400		4-(5-(3-エチル-5-メチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	516.1
P-0401		4-(5-(5-エチル-3-メチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	516.1

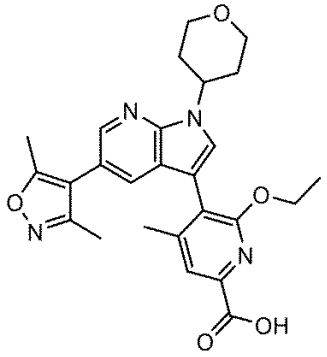
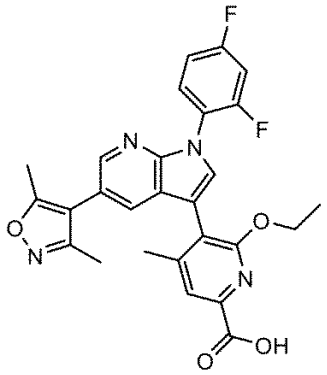
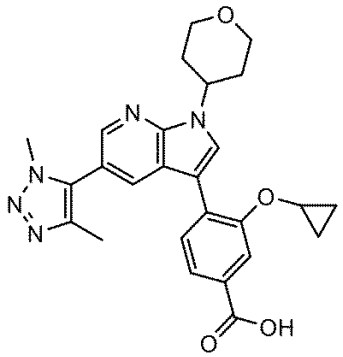
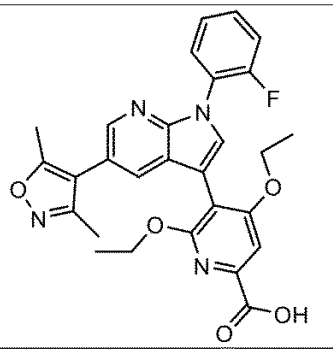
【表２－９３】

P-0402		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ-5-メチル安息香酸	490.1
P-0403		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	490.2
P-0404		3-クロロ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-イソプロポキシ安息香酸	524.2
P-0405		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-6-エトキシピコリン酸	477.1

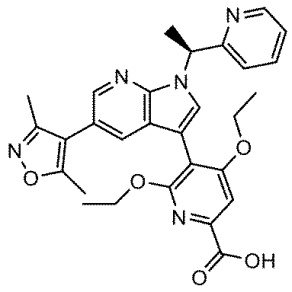
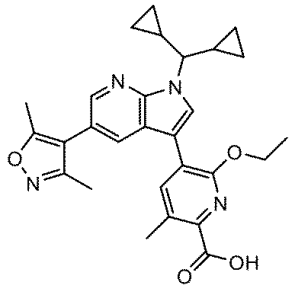
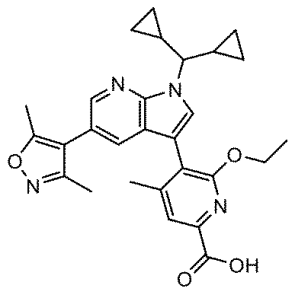
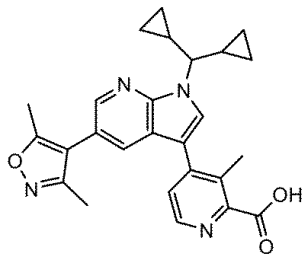
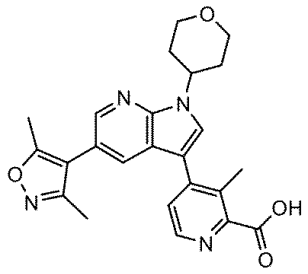
【表２－９４】

P-0406		(S)-3-クロロ-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-6-エトキシピコリン酸	483.1
P-0407		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-イソプロポキシ安息香酸	476.1
P-0408		3-クロロ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-イソプロポキシ安息香酸	510.1
P-0409		3-クロロ-4-(1-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シクロプロポキシ安息香酸	526.1
P-0410		3-シクロブトキシ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ安息香酸	506.2

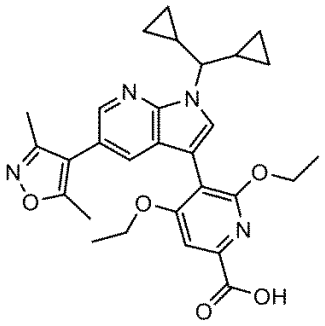
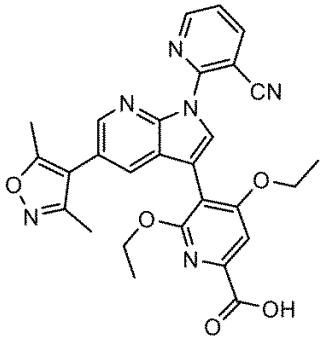
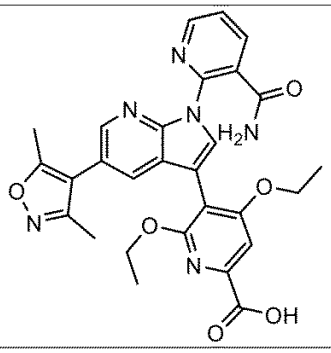
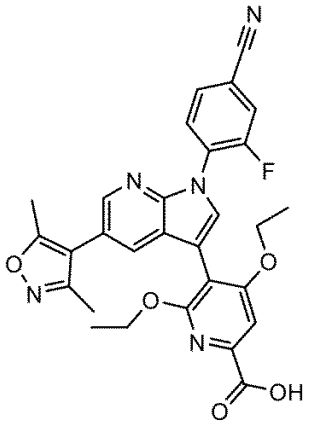
【表２－９５】

P-0411		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-6-エトキシ-4-メチルピコリン酸	477.2
P-0412		5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-6-エトキシ-4-メチルピコリン酸	505.2
P-0413		3-シクロプロポキシ-4-(5-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	ｲﾝｻｰﾄ
P-0414		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	517.2

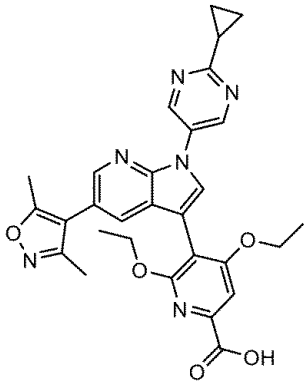
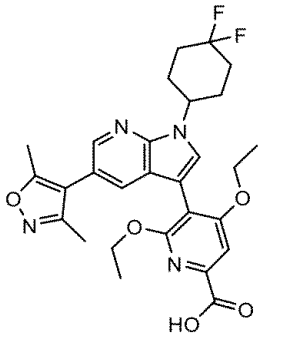
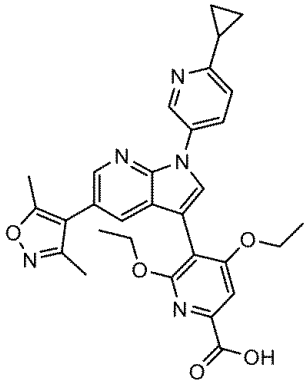
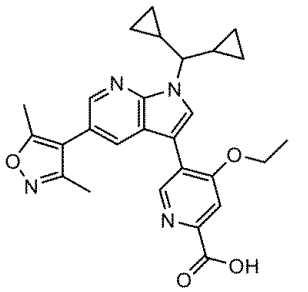
【表２－９６】

P-0415		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	528.2
P-0416		5-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-6-エトキシ-3-メチルピコリン酸	487.2
P-0417		5-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-6-エトキシ-4-メチルピコリン酸	487.2
P-0418		4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-メチルピコリン酸	443.2
P-0419		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-メチルピコリン酸	433.2

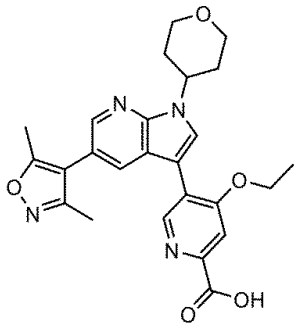
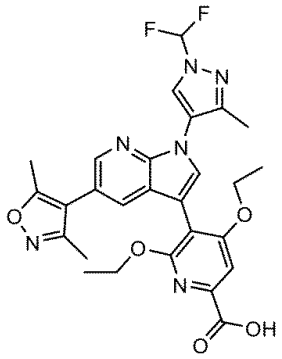
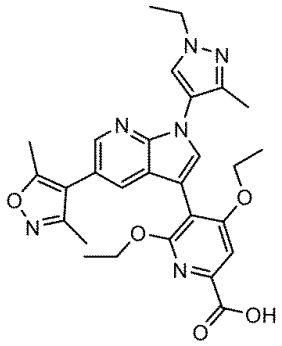
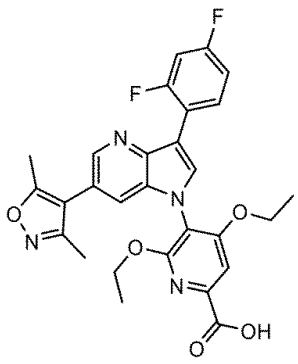
【表２－９７】

P-0420		5-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	517.2
P-0421		5-(1-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	525.1
P-0422		5-(1-(3-カルバモイルピリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	543.2
P-0423		5-(1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	542.2

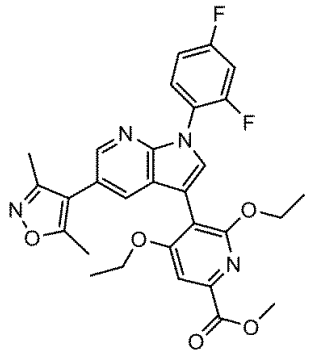
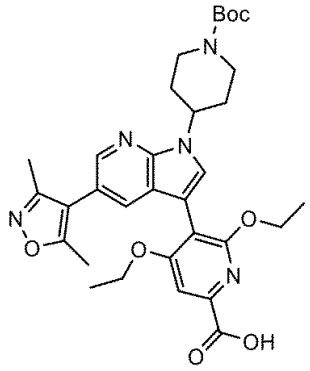
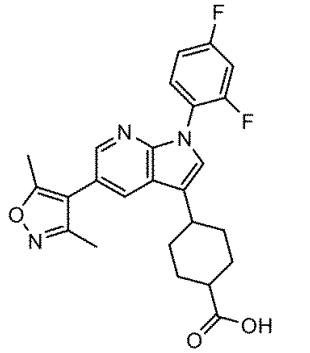
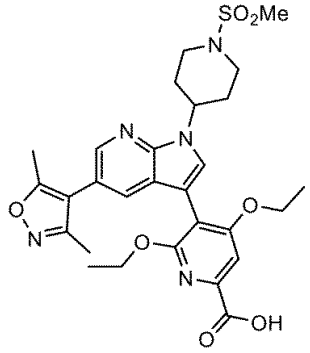
【表２－９８】

P-0424		5-(1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	541.2
P-0425		5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	541.2
P-0426		5-(1-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	540.2
P-0427		5-(1-(ジシクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-エトキシピコリン酸	473.2

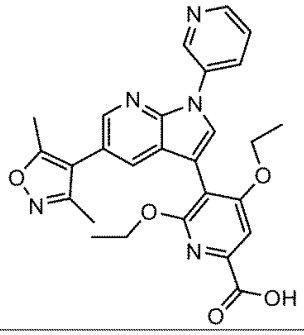
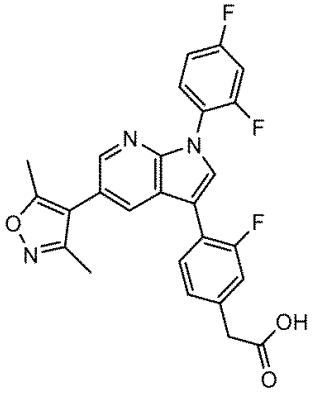
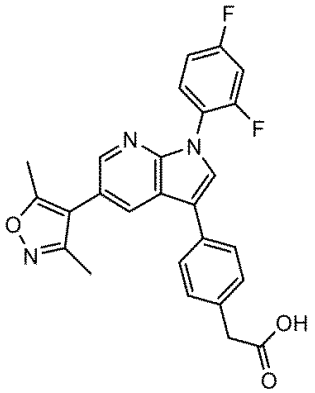
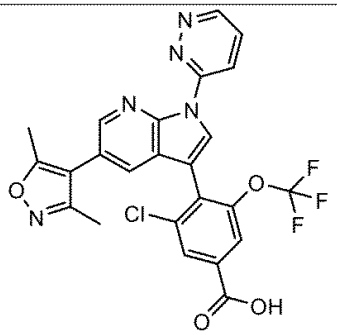
【表２－９９】

P-0428		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-エトキシピコリン酸	463.2
P-0429		5-(1-(1-(ジフルオロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	553.2
P-0430		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	531.2
P-0431		5-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	535.2

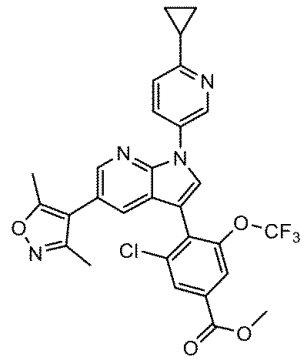
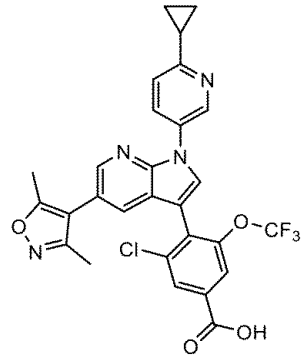
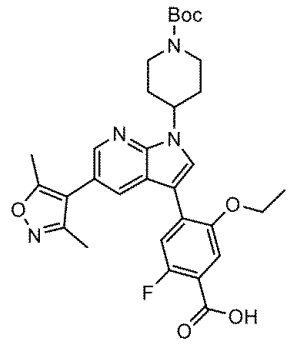
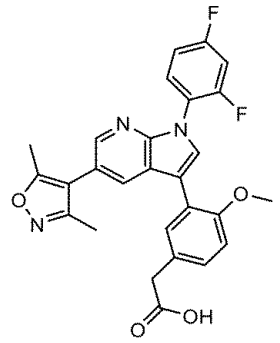
【表２－１００】

P-0432		5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸メチル	549.2
P-0433		5-(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	606.3
P-0434		4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸	452.2
P-0435		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	584.2

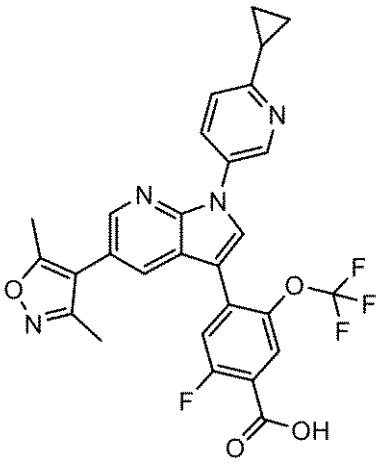
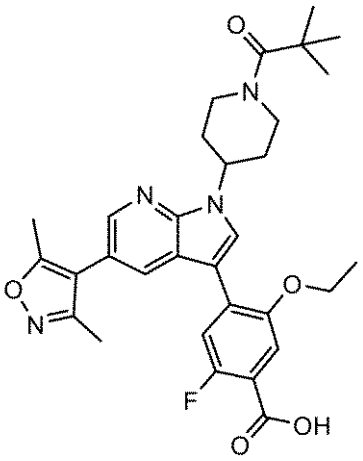
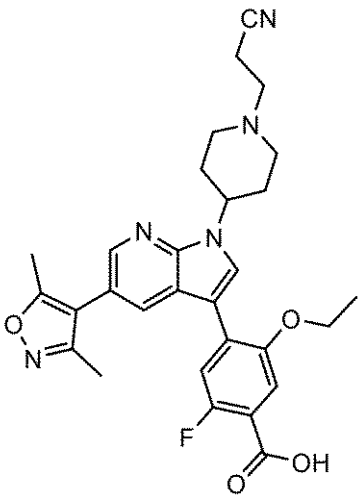
【表２－１０１】

P-0436		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジエトキシピコリン酸	500.0
P-0437		2-(4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)酢酸	478.1
P-0438		2-(4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)酢酸	460.1
P-0439		3-クロロ-4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリダジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	530.1

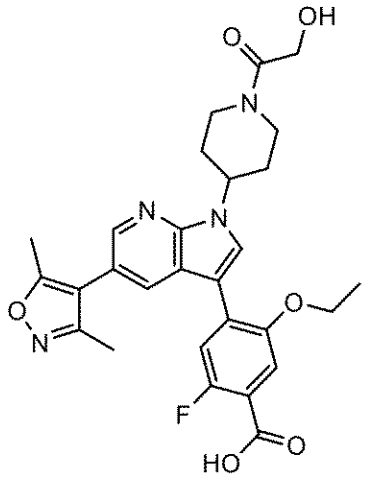
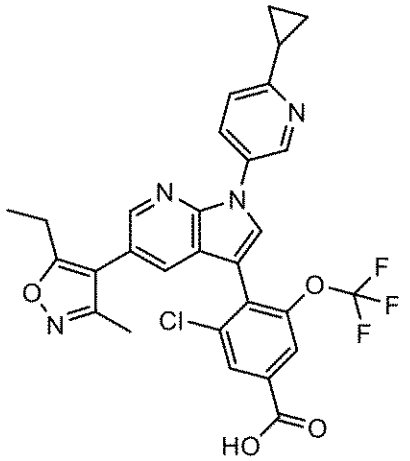
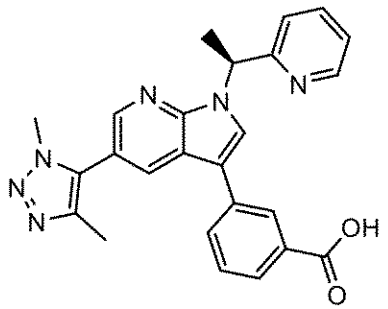
【表２－１０２】

P-0440		3-クロロ-4-(1-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル	583.1
P-0441		3-クロロ-4-(1-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	569.1
P-0442		4-(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ-2-フルオロ安息香酸	579.3
P-0443		2-(3-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-メトキシフェニル)酢酸	490.1

【表２－１０３】

P-0444		4-(1-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	553.2
P-0445		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-ピバロイルピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ-2-フルオロ安息香酸	563.3
P-0446		4-(1-(1-(2-シアノエチル)ピペリジン-4-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ-2-フルオロ安息香酸	532.2

【表２－１０４】

P-0447		4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-エトキシ-2-フルオロ安息香酸	537.2
P-0448		3-クロロ-4-(1-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-5-(5-エチル-3-メチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸	583.2
P-0449		(S)-3-(5-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸	439.1

【０４９７】

生物学的実施例

生物学的試験方法

以下のアッセイを用いて本開示の化合物を試験した。

ＥＰ３００　Ａｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ結合アッセイ

式（Ｉ）の化合物とＥＰ３００との結合は、Ａｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ（商標）結合アッセイを使用して評価した。ＥＰ３００ブロモドメインとそのアセチル化標的タンパク質との間の相互作用の阻害は、組換えＥＰ３００タンパク質、アセチル化ヒストン３ペプチド、およびＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）技術を使用して定量的に測定した。ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）ニッケルキレートアクセプタービーズに結合したＥＰ３００タンパク質の阻害がない場合、ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）ストレプトアビジンコーティングビーズによって固定化されたアセチル化ヒストン３ペプチドと相互作用する可能性がある。この相互作用により、ドナービーズとアクセプタービーズとが近接する。近接してい

るため、ドナービーズのレーザー励起によって生成された一重項酸素がアクセプタービーズに到達し、発光シグナルを生成することができる。ＥＰ３００阻害剤は、ＥＰ３００－アセチル化ペプチド相互作用の阻害を通じて近接シグナルの減少をもたらす。

【０４９８】

ブロモドメインを含む組換えヒトＥＰ３００（ＥＰ３００－ＢＤ（１０４０～１１６１））は、タンパク質の発現および精製のセッションで説明されているように調製および精製された。ペプチドは、ヒトヒストンＨ３$_{45～64}$Ｋ５６$_{Ac}$－ビオチン（Ａｎａｓｐｅｃ　ＣＡ，ＵＳＡ）である。

【０４９９】

ＥＰ３００アッセイのプロトコル：すべての成分は、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５、５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．０１％ＢＳＡ、０．０１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、２ｍＭＤＴＴで構成される緩衝液中で調製した。試験化合物およびＤＭＳＯビヒクルを、緩衝液中で１：５０に希釈し、４μＬの容量をＡｌｐｈａｐｌａｔｅに移した。５．５μＬのＥＰ３００タンパク質および５．５μＬのペプチドを、Ａｌｐｈａｐｌａｔｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＧＡ，ＵＳＡ）に４μＬの様々な濃度の式（Ｉ）の試験化合物またはＤＭＳＯビヒクルを含むウェルに添加し、室温で１時間インキュベートした。次いで、５μＬのドナービーズおよびアクセプタービーズの混合物を、７．５μｇ／ｍｌの最終濃度で添加した。ビーズを添加してから６０分後に、アルファシグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎ分光計で読み取る（λ_{Ex}６８０ｎｍ、λ_{Em}５２０～６２０ｎｍ）。ブロモドメインタンパク質およびペプチドの最終濃度は、以下に示される通りである。

【表３】

アッセイ名	EP300 タンパク質(nM)	ペプチド(nM)
EP300-BD	50	150

【０５００】

すべてのデータを、各プレート上の１６個の高および１６個の低対照ウェルの平均に正規化した。次いで、以下の式の４つのパラメーター曲線当嵌めを適用した。

【数２】

$$Y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x) \hat{} D)))$$

式中、「Ａ」は最小、「Ｂ」は最大、「Ｃ」はＩＣ５０、および「Ｄ」はヒルスロープである。

【０５０１】

タンパク質の発現および精製

組換えヒトＥＰ３００ブロモドメイン（ＥＰ３００－ＢＤ（１０４０～１１６１））は、Ｎ末端に６つのＨｉｓタグが付いたＥ．ｃｏｌｉ細胞（修飾ｐＥＴベクター）で発現され、ＩＭＡＣ（Ｎｉ－親和性）およびサイズ排除クロマトグラフィーのステップの両方の組み合わせを使用して精製された。

【０５０２】

組換えＥＰ３００タンパク質を、Ｅ．ｃｏｌｉ株ＢＬ２１－ＣｏｄｏｎＰｌｕｓ（ＤＥ３）（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　ＣＡ，ＵＳＡ）を使用して発現させた。細胞をＴｅｒｒｉｆｉｃ　Ｂｒｏｔｈ（ＴＢ）培地でＯＤ６００が０．７になるまで３７℃で増殖させ、この時点で温度を１８℃に下げ、タンパク質を、１．０ｍＭイソプロピル－β－Ｄ－チオガラクトピラノシド（「ＩＰＴＧ」）で２０時間誘導し、８５００×ｇで２０分間遠心分離することにより採取した。細胞を、０．２ｍｇ／ｍｌのリゾチーム、０．２ｍＭのフェニルメタンスルホニルフルオリド（「ＰＭＳＦ」）、２５μｇ／ｍｌのＤＮａｓｅ　Ｉを含む、０．１Ｍ　K_2PO_4　ｐＨ８．０、２５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１０％グリセロール、０．７５％ＮＰ－４０、２５ｍＭイミダゾール中で再懸濁し、氷上で３

０分間インキュベートし、細胞粉砕器（ＭｉｃｒｏＦｌｕｉｄｉｃｓ ＭＡ，ＵＳＡ）で溶解した。溶解物を、２０，０００×ｇで１時間遠心分離することにより清澄化した。タンパク質を、Ｎｉ－ＮＴＡ樹脂（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，ＵＳＡ）で捕捉した。混入タンパク質を、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、５００ｍＭ ＮａＣｌ、および５％グリセロールで洗い流した。３回の洗浄ステップの後、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、５００ｍＭ ＮａＣｌ、および５％グリセロール中の１０、２５、５０、１００、１５０、および２５０ｍＭイミダゾールを使用して、タンパク質を段階的に溶出した。１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、５００中でサイズ排除カラム（２６／６００ Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ２００、ＧＥ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ ＮＪ，ＵＳＡ）を使用して、タンパク質をさらに精製した。

【０５０３】

ＢＲＤ４ Ａｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ結合アッセイ

式（Ｉ）の化合物とＢＲＤ４との結合は、Ａｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ結合アッセイを使用して評価した。ＢＲＤ４とそのアセチル化標的タンパク質との間の相互作用の阻害は、組換えＢＲＤ４タンパク質、アセチル化ヒストン４ペプチド、およびＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）技術を使用して定量的に測定した。ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）ニッケルキレートアクセプタービーズに結合したＢＲＤ４タンパク質の阻害がない場合、ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）ストレプトアビジンコーティングビーズによって固定化されたアセチル化ヒストン４ペプチドと相互作用する可能性がある。この相互作用により、ドナービーズとアクセプタービーズとが近接する。近接しているため、ドナービーズのレーザー励起によって生成された一重項酸素がアクセプタービーズに到達し、発光シグナルを生成することができる。ＢＲＤ４阻害剤は、ＢＲＤ４－アセチル化ペプチド相互作用の阻害を通じて近接シグナルの減少をもたらす。

【０５０４】

ブロモドメインを含む組換えヒトＢＲＤ４（ＢＲＤ４－ＢＤ１２（１～４７７））は、タンパク質の発現および精製のセッションで説明されているように調製および精製された。ペプチドは、ヒトヒストンＨ４$_{1\sim21}$Ｋ５$_{Ac}$Ｋ８$_{Ac}$Ｋ１２$_{Ac}$Ｋ１６$_{Ac}$－ビオチン（Ａｎａｓｐｅｃ ＣＡ，ＵＳＡ）であった。

【０５０５】

ＢＲＤ４アッセイのプロトコル：すべての成分は、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．０１％ＢＳＡ、０．０１％Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００、２ｍＭ ＤＴＴで構成される緩衝液中で調製する。試験化合物およびＤＭＳＯビヒクルを、緩衝液中で１：５０に希釈し、４μＬの容量をＡｌｐｈａｐｌａｔｅに移した。５．５μＬのブロモドメインタンパク質および５．５μＬのペプチドを、Ａｌｐｈａｐｌａｔｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ ＧＡ，ＵＳＡ）に４μＬの様々な濃度の式（Ｉ）の試験化合物またはＤＭＳＯビヒクルを含むウェルに添加し、室温で１時間インキュベートした。次いで、５μＬのドナービーズおよびアクセプタービーズの混合物を、７．５μｇ／ｍｌの最終濃度で添加した。ビーズを添加してから３０分後に、アルファシグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎ分光計で読み取った（λ_{Ex}６８０ｎｍ、λ_{Em}５２０～６２０ｎｍ）。ブロモドメインタンパク質およびペプチドの最終濃度は、以下に示される通りである。

【表４】

アッセイ名	BRD タンパク質(nM)	ペプチド(nM)
BRD4-BD12	3.6	36

【０５０６】

すべてのデータを、各プレート上の１６個の高および１６個の低対照ウェルの平均に正規化した。次いで、以下の式の４つのパラメーター曲線当嵌めを適用した。

【数３】

$$Y=A+((B-A)/(1+((C/x)^{D})))$$

式中、「Ａ」は最小、「Ｂ」は最大、「Ｃ」はＩＣ５０、および「Ｄ」はヒルスロープである。

【０５０７】

タンパク質の発現および精製

デュアルブロモドメインを含有する組換えヒトＢＲＤ４（ＢＲＤ４－ＢＤ１２（１～４７７））は、Ｎ末端に６つのＨｉｓタグが付いたＥ．ｃｏｌｉ細胞（修飾ｐＥＴベクター）で発現され、ＩＭＡＣ（Ｎｉ－親和性）およびサイズ排除クロマトグラフィーのステップの両方の組み合わせを使用して精製された。

【０５０８】

組換えＢＲＤ４を、Ｅ．ｃｏｌｉ株ＢＬ２１－ＣｏｄｏｎＰｌｕｓ（ＤＥ３）（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　ＣＡ，ＵＳＡ）を使用して発現させた。細胞をＴｅｒｒｉｆｉｃ　Ｂｒｏｔｈ（ＴＢ）培地でＯＤ６００が２．０になるまで３７℃で増殖させ、この時点で温度を１８℃に下げ、タンパク質を、０．１ｍＭイソプロピル－β－Ｄ－チオガラクトピラノシド（「ＩＰＴＧ」）で１２～１８時間誘導し、８０００×ｇで２０分間遠心分離することにより採取した。細胞を、４０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８．０、０．５Ｍ　ＮａＣｌ、２５ｍＭイミダゾール、５％グリセロール、１／２００容量のプロテアーゼ阻害剤カクテルセットＩＩＩ（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）、５ｍＭ　βメルカプトエタノール（「ＢＭＥ」）、０．５ｍｇ／ｍＬリゾチーム、および０．５ｍｇ／ｍＬＤＮａｓｅＩ中で再懸濁し、氷上で３０分間インキュベートし、細胞粉砕器（ＭｉｃｒｏＦｌｕｉｄｉｃｓ　ＭＡ，ＵＳＡ）で溶解した。溶解物を、２０，０００×ｇで２時間遠心分離することにより清澄化した。タンパク質を、Ｎｉ－ＮＴＡ樹脂（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，ＵＳＡ）で捕捉した。混入タンパク質を、４０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８．０、０．５Ｍ　ＮａＣｌ、２５ｍＭイミダゾール、５％グリセロール、および５ｍＭ　ＢＭＥで洗い流した。３回の洗浄ステップの後、タンパク質を５０、１００、１５０、５００ｍＭイミダゾールを含む洗浄緩衝液中に段階的に溶出した。タンパク質を、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ８．０、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、および５ｍＭ　ＤＴＴ中でＧｅｌ　Ｆｉｌｔｒａｔｉｏｎカラム１６／６０　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００（ＧＥ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　ＮＪ，ＵＳＡ）を使用してさらに精製した。グリセロールを最終濃度が１２％になるように添加し、タンパク質を分注して液体窒素で瞬間冷凍した。

【０５０９】

ＣＢＰ　Ａｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ結合アッセイ

式（Ｉ）の化合物とＣＢＰとの結合は、Ａｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ（商標）結合アッセイを使用して評価した。ＣＢＰブロモドメインとそのアセチル化標的タンパク質との間の相互作用の阻害は、組換えＣＢＰ、アセチル化ヒストン３ペプチド、およびＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）技術を使用して定量的に測定した。ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）ニッケルキレートアクセプタービーズに結合したＣＢＰタンパク質の阻害がない場合、ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）ストレプトアビジンコーティングビーズによって固定化されたアセチル化ヒストン３ペプチドと相互作用する可能性がある。この相互作用により、ドナービーズとアクセプタービーズとが近接する。近接しているため、ドナービーズのレーザー励起によって生成された一重項酸素がアクセプタービーズに到達し、発光シグナルを生成することができる。ＣＢＰ阻害剤は、ＣＢＰ－アセチル化ペプチド相互作用の阻害を通じて近接シグナルの減少をもたらす。

【０５１０】

ブロモドメインを含む組換えヒトＣＢＰ（ＣＢＰ－ＢＤ（１０４３～１１５９））は、タンパク質の発現および精製のセッションで説明されているように調製および精製された。ペプチドは、ヒトヒストンＨ３４５－６４Ｋ５６Ａｃ－ビオチン（Ａｎａｓｐｅｃ　ＣＡ，ＵＳＡ）であった。

【０５１１】
ＣＢＰアッセイのプロトコル：すべての成分は、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．０１％ＢＳＡ、０．０１％Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００、２ｍＭ ＤＴＴで構成される緩衝液中で調製する。試験化合物およびＤＭＳＯビヒクルを、緩衝液中で１：５０に希釈し、４μＬの容量をＡｌｐｈａｐｌａｔｅに移した。５．５μＬのＣＢＰタンパク質および５．５μＬのペプチドを、Ａｌｐｈａｐｌａｔｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ ＧＡ，ＵＳＡ）に４μＬの様々な濃度の式（Ｉ）の試験化合物またはＤＭＳＯビヒクルを含むウェルに添加し、室温で１時間インキュベートする。次いで、５μＬのドナービーズおよびアクセプタービーズの混合物を、７．５μｇ／ｍｌの最終濃度で添加した。ビーズを添加してから６０分後に、アルファシグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎ分光計で読み取った（λＥ×６８０ｎｍ、λＥｍ５２０～６２０ｎｍ）。ブロモドメインタンパク質およびペプチドの最終濃度は、以下に示される通りである。

【表５】

アッセイ名	CBP タンパク質(nM)	ペプチド(nM)
BD	50	150

【０５１２】
すべてのデータを、各プレート上の１６個の高および１６個の低対照ウェルの平均に正規化した。次いで、以下の式の４つのパラメーター曲線当嵌めを適用した。

【数４】

$$Y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^{D})))$$

式中、「Ａ」は最小、「Ｂ」は最大、「Ｃ」はＩＣ５０、および「Ｄ」はヒルスロープである。

【０５１３】
タンパク質の発現および精製
組換えヒトＣＢＰブロモドメイン（ＣＢＰ－ＢＤ（１０４３～１１５９））は、Ｎ末端に６つのＨｉｓタグが付いたＥ．ｃｏｌｉ細胞（修飾ｐＥＴベクター）で発現され、ＩＭＡＣ（Ｎｉ－親和性）およびサイズ排除クロマトグラフィーのステップの両方の組み合わせを使用して精製された。

【０５１４】
組換えＣＢＰタンパク質を、Ｅ．ｃｏｌｉ株ＢＬ２１－ＣｏｄｏｎＰｌｕｓ（ＤＥ３）（Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ＣＡ，ＵＳＡ）を使用して発現させた。細胞をＴｅｒｒｉｆｉｃ Ｂｒｏｔｈ（ＴＢ）培地でＯＤ６００が０．９２になるまで３７℃で増殖させ、この時点で温度を２０℃に下げ、タンパク質を、１．０ｍＭイソプロピル－β－Ｄ－チオガラクトピラノシド（「ＩＰＴＧ」）で２０時間誘導し、８５００×ｇで２０分間遠心分離することにより採取した。細胞を、０．２ｍｇ／ｍｌのリゾチーム、０．２ｍＭのフェニルメタンスルホニルフルオリド（「ＰＭＳＦ」）、０．５ β－メルカプトエタノール（「ＢＭＥ」）、２５μｇ／ｍｌのＤＮａｓｅ Ｉを含む、０．１Ｍ Ｋ２ＰＯ４ ｐＨ８．０、２５０ｍＭ ＮａＣｌ、１０％グリセロール、０．７５％ＮＰ－４０、２５ｍＭイミダゾール中で再懸濁し、氷上で３０分間インキュベートし、細胞粉砕器（ＭｉｃｒｏＦｌｕｉｄｉｃｓ ＭＡ，ＵＳＡ）で溶解した。溶解物を、２０，０００×ｇで１時間遠心分離することにより清澄化した。タンパク質を、Ｎｉ－ＮＴＡ樹脂（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，ＵＳＡ）で捕捉した。混入タンパク質を、４０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、５００ｍＭ ＮａＣｌ、５％グリセロール、５ｍＭイミダゾール、および５ｍＭ ＢＭＥで洗い流した。３回の洗浄ステップの後、４０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、４００ｍＭ ＮａＣｌ、および５ｍＭ ＢＭＥ中の４００ｍＭイミダゾールを使用して、タンパク質を溶出した。４０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、２５０ｍＭ ＮａＣｌ

、５ｍＭ　ＢＭＥ中でサイズ排除カラム（２６／６００　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００、ＧＥ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　ＮＪ，ＵＳＡ）を使用して、タンパク質をさらに精製した。タンパク質を分注し、液体窒素で瞬間冷凍した。

【０５１５】

以下の表２は、表１において本明細書に記載の例示的化合物についての生化学的および／または細胞阻害活性を示すデータを提供する。以下の表２に、活性が以下のように提供される：＋＋＋＝０．０００１μＭ＜ＩＣ$_{50}$＜１μＭ；＋＋＝１μＭ＜ＩＣ$_{50}$＜８μＭ、＋＝８μＭ＜ＩＣ$_{50}$＜１０００μＭ。

【表６－１】

表２

P#	EP300 IC_{50}(μM)	BRD4 IC_{50}(μM)	CREBBP(CBP) IC_{50}(μM)
P-0001	+++	+	+++
P-0002	+++	+++	+++
P-0003	+	+	+
P-0004	+++	+	+++
P-0005	+	+	+
P-0006	++	+	++
P-0007	+++	+	+++
P-0008	+++	+	+++
P-0009	+++	+	+++
P-0010	+++	+	+++
P-0011	+++	+	++
P-0012	+++	+	+++
P-0013	+++	+	+++
P-0014	+++	+	+++
P-0015	+++	++	+++
P-0016	+++	++	+++
P-0017	+++	++	+++
P-0018	+++	++	+++
P-0019	++	++	++
P-0020	++	++	++
P-0021	++	++	++
P-0022	+	+	+
P-0023	++	++	++
P-0024	++	+	++
P-0025	+++	++	+++
P-0026	+++	++	+++
P-0027	+++	++	+++
P-0028	+++	++	+++
P-0029	+++	++	+++
P-0030	++	+	++
P-0031	+++	++	+++

【表６－２】

P-0032	+++	++	+++
P-0033	+++	++	+++
P-0034	+++	++	+++
P-0035	+++	++	+++
P-0036	+++	++	+++
P-0037	++	++	++
P-0038	+++	++	+++
P-0040	+++	++	+++
P-0041	+++	+++	+++
P-0042	+++	+++	+++
P-0043	+++	++	+++
P-0044	+++	+++	+++
P-0045	+++	+++	+++
P-0046	+++	+	+++
P-0047	+++	++	+++
P-0048	+++	++	+++
P-0049	+++	+	+++
P-0050	+++	+	+++
P-0051	+++	+	+++
P-0052	+++	++	+++
P-0053	+++	++	+++
P-0054	+++	+++	+++
P-0055	+++	+++	+++
P-0056	+++	++	+++
P-0057	+++	++	+++
P-0058	+++	+	+++
P-0059	+++	+	+++
P-0060	+++	++	+++
P-0061	+++	+	+++
P-0062	+++	+	+++
P-0063	+++	+	+++
P-0064	+++	++	+++
P-0065	+++	++	+++

【表６－３】

P-0066	+++	+	+++
P-0067	+++	++	+++
P-0068	+++	+	+++
P-0069	+++	+	+++
P-0070	+++	+	+++
P-0071	+++	++	+++
P-0072	+++	++	+++
P-0073	+++	+	+++
P-0074	+++	+	+++
P-0075	+++	+	+++
P-0076	++	+	++
P-0077	+++	++	+++
P-0078	+++	++	++
P-0079	+++	++	+++
P-0080	++	++	++
P-0081	+++	++	++
P-0082	++	++	+
P-0083	+++	++	++
P-0084	+++	+++	+++
P-0085	+++	+	++
P-0086	+++	++	+++
P-0087	+++	++	+++
P-0088	+++	++	+++
P-0089	+++	++	+++
P-0090	+++	+++	+++
P-0091	+++	++	+++
P-0092	+++	++	++
P-0093	+++	++	+++
P-0094	+++	+	+++
P-0095	+++	++	+++
P-0096	+++	++	++
P-0097	+++	+	+++
P-0098	+++	++	+++

【表６－４】

P-0099	+++	++	+++
P-0100	+++	++	+++
P-0101	+++	+	+++
P-0102	++	+	++
P-0103	+++	+	+++
P-0104	+++	+	+++
P-0105	+++	+	+++
P-0106	++	+	++
P-0107	++	+	++
P-0108	+++	++	+++
P-0109	+++	++	+++
P-0110-	+++	++	+++
P-0111	+++	+	+++
P-0112	+++	+	+++
P-0113	+++	+	+++
P-0114	+++	+	+++
P-0115	+++	+	+++
P-0116	+++	++	+++
P-0117	+++	++	+++
P-0118	+++	+	+++
P-0119	+++	++	+++
P-0120	+++	++	++
P-0121	+++	++	+++
P-0122	++	+	++
P-0123	+++	+	+++
P-0124	+++	+	+++
P-0125	+++	+	+++
P-0126	+++	+	+++
P-0127	+++	+	+++
P-0128	+++	++	+++
P-0129	+++	++	+++
P-0130	+	+	+
P-0131	+++	++	+++

【表６－５】

P-0132	+++	+	+++
P-0133	+++	++	+++
P-0134	++	+	++
P-0135	+++	+	+++
P-0136	+++	+++	+++
P-0137	+++	+	+++
P-0138	+++	+	+++
P-0139	+++	+	+++
P-0140	+++	+	++
P-0141	+++	+	+++
P-0142	+++	+++	+++
P-0143	++	+	++
P-0144	+++	+	+++
P-0145	++	+	+
P-0146	++	+	++
P-0147	+++	+	+++
P-0148	+++	++	+++
P-0149	+++	+	+++
P-0150	+++	++	+++
P-0151	+++	++	+++
P-0152	+++	+	+++
P-0153	+++	+	+++
P-0154	+++	+++	+++
P-0155	+++	+++	+++
P-0156	+++	+	+++
P-0157	+++	+++	+++
P-0158	+++	+++	+++
P-0159	+++	+++	+++
P-0160	+++	+++	+++
P-0161	+++	+	+++
P-0162	+++	+	+++
P-0163	+++	+	+++
P-0164	+++	++	+++

【表６－６】

P-0165	+++	+	+++
P-0166	+++	+++	+++
P-0167	+++	+++	+++
P-0168	+++	++	+++
P-0169	+++	+++	+++
P-0170	+++	+	+++
P-0171	+++	+++	+++
P-0172	++	++	++
P-0173	+++	++	+++
P-0174	+++	+	+++
P-0175	+++	++	+++
P-0176	+++	++	+++
P-0177	+++	+	+++
P-0178	++	+	++
P-0179	+++	+	+++
P-0180	+++	+	+++
P-0181	+++	+	+++
P-0182	+++	++	+++
P-0183	+++	+	+++
P-0184	+++	++	+++
P-0185	+++	++	+++
P-0186	+++	+	+++
P-0187	+++	+	+++
P-0188	+++	++	+++
P-0189	+++	+	+++
P-0190	+++	++	+++
P-0191	+++	+	+++
P-0192	+++	++	+++
P-0193	+++	++	+++
P-0194	+++	++	+++
P-0195	+++	++	+++
P-0196	+++	++	+++
P-0197	+++	+	+++

【表６－７】

P-0198	+++	+	+++
P-0199	+++	+	+++
P-0200	+++	+	+++
P-0201	+++	++	+++
P-0202	+++	++	+++
P-0203	+++	++	+++
P-0204	+++	+	+++
P-0205	+++	++	+++
P-0206	+++	+	+++
P-0207	++	++	++
P-0208	+++	++	+++
P-0209	+++	++	+++
P-0210	+++	+	+++
P-0211	+++	++	+++
P-0212	+++	+	+++
P-0213	+++	+	+++
P-0214	+++	+	+++
P-0215	+++	++	+++
P-0216	+++	+	+++
P-0217	+++	++	+++
P-0218	+++	++	+++
P-0219	+++	++	+++
P-0220	+++	+++	+++
P-0221	+++	+	++
P-0222	+++	++	+++
P-0223	+++	++	+++
P-0224	++	++	++
P-0225	+++	++	+++
P-0226	+++	++	+++
P-0227	+++	++	+++
P-0228	+++	++	+++
P-0229	+++	++	+++
P-0230	+++	++	+++

【表６－８】

P-0231	+++	+	+++
P-0232	+++	++	+++
P-0233	+++	++	+++
P-0234	+++	++	+++
P-0235	+++	+	+++
P-0236	+++	++	+++
P-0237	+++	++	+++
P-0238	+++	++	+++
P-0239	+++	+	++
P-0240	+++	+	+++
P-0241	+++	+	+++
P-0242	++	+	++
P-0243	++	++	++
P-0244	++	++	++
P-0245	+++	+	+++
P-0246	++	+	++
P-0247	+++	+	+++
P-0248	+	+	+
P-0249	+++	+	+++
P-0250	+++	+	+++
P-0251	+++	+	+++
P-0252	+++	+	+++
P-0253	+++	+	+++
P-0254	+++	++	+++
P-0255	+++	++	+++
P-0256	+++	+	+++
P-0257	+++	+	+++
P-0258	+++	++	+++
P-0259	+++	++	+++
P-0260	+++	++	+++
P-0261	+++	++	+++
P-0262	+++	++	+++
P-0263	+++	++	+++

【表６－９】

P-0264	+++	++	+++
P-0265	+++	++	+++
P-0266	+++	++	+++
P-0267	+++	++	+++
P-0268	+++	++	+++
P-0269	+++	++	+++
P-0270	++	+	++
P-0271	+++	+	+++
P-0272	+++	+	+++
P-0273	+++	++	+++
P-0274	+++	++	+++
P-0275	+++	++	+++
P-0276	+++	++	+++
P-0277	+++	++	+++
P-0278	+++	++	+++
P-0279	+++	++	+++
P-0280	+++	+	+++
P-0281	+++	++	+++
P-0282	+++	+++	+++
P-0283	+++	++	+++
P-0284	+++	+	+++
P-0285	+++	+	+++
P-0286	+++	+	+++
P-0287	+++	++	+++
P-0288	+++	++	+++
P-0289	+++	++	+++
P-0290	+++	+	+++
P-0291	+++	+	+++
P-0292	+++	++	+++
P-0293	+++	++	+++
P-0294	+++	+++	+++
P-0295	+++	++	+++
P-0296	+++	+	+++

【表６－１０】

P-0297	+++	+	+++
P-0298	+++	++	+++
P-0299	+++	++	+++
P-0300	+++	+	+++
P-0301	+++	+	+++
P-0302	+++	+	+++
P-0303	+++	+	+++
P-0304	+++	++	+++
P-0305	+++	+	+++
P-0306	+++	+	+++
P-0307	+++	++	+++
P-0308	+++	++	+++
P-0309	+++	+	+++
P-0310	+++	++	+++
P-0311	+++	++	+++
P-0312	+++	+	+++
P-0313	+++	++	+++
P-0314	+++	+++	+++
P-0315	+++	+++	+++
P-0316	+++	++	+++
P-0317	+++	+	+++
P-0318	+++	+++	+++
P-0319	+++	++	+++
P-0320	+++	++	+++
P-0321	+++	++	+++
P-0322	+++	++	+++
P-0323	+++	++	+++
P-0324	+++	++	+++
P-0325	+++	+	+++
P-0326	+++	+	+++
P-0327	+++	++	+++
P-0328	+++	+	+++
P-0329	+++	++	+++

【表６－１１】

P-0330	+++	++	+++
P-0331	+++	+++	+++
P-0332	+++	++	+++
P-0333	+++	+	+++
P-0334	+++	+	+++
P-0335	+++	+	+++
P-0336	+++	+	+++
P-0337	+++	+	+++
P-0338	+++	+	+++
P-0339	+++	++	+++
P-0340	+++	+	+++
P-0341	+++	+	+++
P-0342	+++	+	+++
P-0343	+++	+	+++
P-0344	+++	+	+++
P-0345	+++	+	+++
P-0346	+++	+	+++
P-0347	+++	+	+++
P-0348	+++	+	+++
P-0349	+++	+	+++
P-0350	+++	+	+++
P-0351	+++	+	+++
P-0352	+++	++	+++
P-0353	+++	+	+++
P-0354	+++	+	+++
P-0355	+++	++	+++
P-0356	+++	++	+++
P-0357	+++	+	+++
P-0358	+++	++	+++
P-0359	+++	+	+++
P-0360	+++	+	+++
P-0361	+++	+	+++
P-0362	+++	+++	+++

【表６－１２】

P-0363	+++	++	+++
P-0364	+++	++	+++
P-0365	+++	++	+++
P-0366	+++	+	+++
P-0367	+++	++	+++
P-0368	+++	+	+++
P-0369	+++	++	+++
P-0370	+++	++	+++
P-0371	+++	++	+++
P-0372	+++	++	+++
P-0373	+++	+	+++
P-0374	+++	+	+++
P-0375	+++	+	+++
P-0376	+++	+	+++
P-0377	+++	++	+++
P-0378	+++	+++	+++
P-0379	+++	+	+++
P-0380	+++	+	+++
P-0381	+++	++	+++
P-0382	+++	++	+++
P-0383	+++	+	+++
P-0384	+++	++	+++
P-0385	+++	+	+++
P-0386	+++	++	+++
P-0387	+++	+	+++
P-0388	+++	++	+++
P-0389	+++	++	+++
P-0390	+++	++	+++
P-0391	+++	++	+++
P-0392	+++	++	+++
P-0393	+++	++	+++
P-0394	+++	++	+++
P-0395	+++	++	+++

【表６－１３】

P-0396	+++	++	+++
P-0397	+++	+	+++
P-0398	+++	+	+++
P-0399	+++	++	+++
P-0400	+++	++	+++
P-0401	+++	++	+++
P-0402	+++	++	+++
P-0403	+++	+	+++
P-0404	+++	+	+++
P-0405	+++	++	+++
P-0406	+++	+	+++
P-0407	+++	+	+++
P-0408	+++	+	+++
P-0409	+++	++	+++
P-0410	+++	+	+++
P-0411	+++	+	+++
P-0412	+++	++	+++
P-0413	+++	++	+++
P-0414	+++	++	+++
P-0415	+++	+	+++
P-0416	+++	+	+++
P-0417	+++	+	+++
P-0418	+++	+++	+++
P-0419	+++	+++	+++
P-0420	+++	+	+++
P-0421	+++	+	+++
P-0422	+++	+	+++
P-0423	+++	++	+++
P-0424	+++	++	+++
P-0425	+++	+	+++
P-0426	+++	++	+++
P-0427	+++	++	+++
P-0428	+++	+++	+++

【表６－１４】

P-0429	+++	+	+++
P-0430	+++	++	+++
P-0431	+++	++	+++
P-0432	+++	+	+++
P-0433	+++	+	+++
P-0434	+++	++	+++
P-0435	+++	+	+++
P-0436	+++	++	+++
P-0437	+++	++	+++
P-0438	+++	+	+++
P-0439	+++	+++	+++
P-0440	++	+	++
P-0441	+++	+++	+++
P-0442	+++	+	+++
P-0443	+++	++	+++
P-0444	+++	++	+++
P-0445	+++	+	+++
P-0446	+++	+	+++
P-0447	+++	+	+++
P-0448	+++	++	+++
P-0449	+++	++	+++

【０５１６】
本明細書で引用したすべての特許および他の参考文献は、本開示が関連する当業者の技術レベルを示し、各参考文献が参照によりその全体が個々に組み込まれるのと同程度に、あらゆる表および図を含むそれらの全体が参照により組み込まれる。
【０５１７】
当業者であれば、本開示が言及される目的および利益、ならびにそれに固有のものを得るためによく適合していることを容易に認識するであろう。本明細書に記載された実施形態の現在の代表として本明細書に記載された方法、変形、および組成は例示的であり、本開示の範囲に対する限定として意図されない。その中の変更および他の使用は当業者に想到されるであろうが、それらは本開示の趣旨の範囲内に包含され、特許請求の範囲の範疇によって定義される。
【０５１８】
本開示の範囲および趣旨から逸脱することなく、本明細書に記載された本開示に対して様々な置換および修正がなされ得ることが当業者には容易に明らかであろう。例えば、本開示の化合物のさらなる化合物を提供するために変形を加えることができ、かつ／あるいは様々な投与方法を使用することができる。したがって、そのような追加の実施形態は、

本開示および添付の特許請求の範囲の範疇内にある。

【０５１９】

本明細書に例示的に記載された本開示は、本明細書に具体的に記載されていないいずれかの要素、限定がない場合にも好適に実施することができる。使用されている用語および表現は、説明の用語として使用され、限定のためではなく、示されかつ記載される特徴のあらゆる同等物またはその一部を除外する、そのような用語および表現の使用を意図するものではないが、特許請求の範囲に記載の範疇内で様々な修正が可能であることを認識されたい。したがって、本開示は実施形態および任意の特徴によって具体的に説明されてきたが、本明細書に記載された概念の修正および変形は、当業者が頼ることができること、かつそのような修正および変形は添付の特許請求の範囲によって定義される本開示の範疇内であると考慮されることが理解されるべきである。

【０５２０】

加えて、本開示の特徴または態様が選択肢のグループ分けに関して説明されている場合、当業者は、したがって本開示が本明細書に記載のグループの任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループに関しても説明されていることを認識するであろう。

【０５２１】

また、そうでないと示さない限り、様々な数値が実施形態に提供され、追加の実施形態は、範囲の終点として任意の２つの異なる値をとることによって記載される。そのような範囲もまた、本開示の範疇内である。

【０５２２】

したがって、追加の実施形態は本開示の範囲内かつ以下の特許請求の範囲内にある。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI	
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	29/00
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/28
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	25/00
A61P 25/16 (2006.01)		A61P	35/02
A61K 31/58 (2006.01)		A61P	25/16
A61K 31/4174(2006.01)		A61K	31/58
A61K 31/407(2006.01)		A61K	31/4174
A61K 31/255(2006.01)		A61K	31/407
A61K 31/704(2006.01)		A61K	31/255
A61K 31/7068(2006.01)		A61K	31/704
A61K 31/517(2006.01)		A61K	31/7068
A61K 31/444(2006.01)		A61K	31/517
A61K 31/506(2006.01)		A61K	31/444
A61K 31/437(2006.01)		A61K	31/506
A61K 31/5377(2006.01)		A61K	31/437
A61K 31/4545(2006.01)		A61K	31/5377
A61K 31/501(2006.01)		A61K	31/4545
		A61K	31/501

(72)発明者　ビューエル，ジョン
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　グオ，ズオジュン
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　イナガキ，ヒロアキ
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ジン，ヨンイル
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ファム，フォンリー
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　シ，ソンギュアン
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ウォレスハウザー，ジャック
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ウー，ジェフリー
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ウー，グオシャン
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ジャン，チャオ
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ジャン，ジャジョン
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・

ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ジャン，イン
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード３２９、プレキシコン・インコーポレイテッド内
審査官　高橋 直子
(56)参考文献
特表２０１１－５００８０６（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５２１３３６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１４－５３４２４６（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０５４０９９４１（ＵＳ，Ａ）
国際公開第２０１８／１７５３１１（WO，Ａ１）
特表２０１８－５２７３９８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５１４６９５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１７／２０５５３８（WO，Ａ１）
ANU J. AIRAKSINEN; ET AL，RADIOSYNTHESIS AND EVALUATION OF NEW [ALPHA]1-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS AS PET RADIOLIGANDS FOR BRAIN IMAGING，NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY，米国，2013年08月，VOL:40, NR:6，PAGE(S):747-754，https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2013.05.007
MORTEN JORGENSEN; ET AL，DISCOVERY OF NOVEL [ALPHA]1-ADRENOCEPTOR LIGANDS BASED ON THE ANTIPSYCHOTIC SERTINDOLE SUITABLE FOR LABELING AS PET LIGANDS，BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY ，2012年11月05日，VOL:21, NR:1，PAGE(S):196-204，https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.049
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４７１／０４
Ａ６１Ｋ　４５／００
Ａ６１Ｐ　４３／００
Ａ６１Ｐ　３５／００
Ａ６１Ｐ　２９／００
Ａ６１Ｐ　２５／２８
Ａ６１Ｐ　２５／００
Ａ６１Ｐ　３５／０２
Ａ６１Ｐ　２５／１６
Ａ６１Ｋ　３１／５８
Ａ６１Ｋ　３１／４１７４
Ａ６１Ｋ　３１／４０７
Ａ６１Ｋ　３１／２５５
Ａ６１Ｋ　３１／７０４
Ａ６１Ｋ　３１／７０６８
Ａ６１Ｋ　３１／５１７
Ａ６１Ｋ　３１／４４４
Ａ６１Ｋ　３１／５０６
Ａ６１Ｋ　３１／４３７
Ａ６１Ｋ　３１／５３７７
Ａ６１Ｋ　３１／４５４５
Ａ６１Ｋ　３１／５０１
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）