(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6828131号
(P6828131)

(45)発行日　令和3年2月10日(2021.2.10)　(24)登録日　令和3年1月22日(2021.1.22)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 413/04	(2006.01)	C07D	413/04
A61K 31/422	(2006.01)	A61K	31/422
A61P 1/02	(2006.01)	A61P	1/02
A61P 1/04	(2006.01)	A61P	1/04
A61P 1/16	(2006.01)	A61P	1/16

請求項の数 20　外国語出願　(全 393 頁)　最終頁に続く

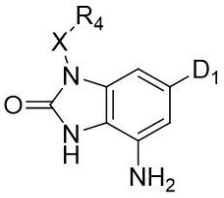
(21)出願番号　特願2019-232643(P2019-232643)
(22)出願日　令和1年12月24日(2019.12.24)
(62)分割の表示　特願2018-208419(P2018-208419)の分割
原出願日　平成26年6月20日(2014.6.20)
(65)公開番号　特開2020-73521(P2020-73521A)
(43)公開日　令和2年5月14日(2020.5.14)
審査請求日　令和1年12月24日(2019.12.24)
(31)優先権主張番号　61/837,841
(32)優先日　平成25年6月21日(2013.6.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　517202663
ゼニス・エピジェネティクス・リミテッド
Ｚｅｎｉｔｈ　Ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｌｔｄ.
カナダ、ティ３イー・６エル１、アルバータ、カルガリー、４８２０リチャード・ロード・サウスウエスト３００番
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾　憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合　康
(72)発明者　ジョン・フレデリック・クイン
アメリカ合衆国１２２１０ニューヨーク州オルバニー、ジェイ・ストリート１３３番

最終頁に続く

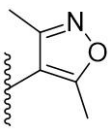
(54)【発明の名称】新規の二環式ブロモドメイン阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式ＩＩｃ'''：
【化１】



IIc'''

［式中、
D_1は、
【化２】



であり；
Ｘは、－CH_2－、及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され；

R_4は、重水素、アルキル（C_1－C_4）、アルコキシ（C_1－C_4）、ハロゲン、－CF_3、ＣＮ、及び－チオアルキル（C_1－C_4）から独立して選択される１以上の基によって置換されていてもよいフェニル環から選択され、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルは、Ｆ、Ｃｌ又はＢｒによって置換されていてもよい］
で示される化合物。
【請求項２】
R_4フェニル環が、以下の基：
メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びブチルから選択されるアルキル（C_1－C_4）；
メトキシ、エトキシ及びイソプロポキシから選択されるアルコキシ（C_1－C_4）；
Ｆ及びＣｌから選択されるハロゲン；ならびに
－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、及び－ＳＢｕから選択されるチオアルキル（C_1－C_4）
の１つ以上によって置換されていてもよい、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－アミノ－１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－ヒドロキシベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－アミノ－１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｓ）－４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；および
それらの立体異性体又は薬学上許容可能な塩
から選択される化合物。
【請求項４】
請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体もしくは薬学上許容可能な塩と、薬学上許容可能なキャリアとを含む医薬組成物。
【請求項５】
請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、ＢＥＴタンパク質に関連する自己免疫疾患又は炎症性疾患の治療のための医薬であって、該自己免疫性疾患又は炎症性疾患が、急性散在性脳脊髄炎、無ガンマグロブリン血症、アレルギー性疾患、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性心筋炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、チャーグ・ストラウス症候群、クローン病、コーガン症候群、ドライアイ症候群、本態性混合型クリオグロブリン血症、皮膚筋炎、デビック病、脳炎、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、巨細胞性動脈炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（Ｗｅｇｅｎｅｒ’ｓ）、グレーブス病、ギラン.バレー症候群、ハシモト甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、特発性肺線維症、ＩｇＡ腎症、封入体筋炎、Ｉ型糖尿病、間質性膀胱炎、カワサキ病、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、ルー

プス（ＳＬＥ）、微視的多発性血管炎、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、視神経炎、天疱瘡、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、再発性多発性軟骨炎、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、タカヤス動脈炎、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎及び白斑から選択される、医薬。

【請求項６】

請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、ＩＬ－６及び／又はＩＬ－１７の調節異常を特徴とする急性の又は慢性の非自己免疫性炎症性疾患の治療のための医薬であって、該急性の又は慢性の非自己免疫性炎症性疾患が、副鼻腔炎、肺炎、骨髄炎、胃炎、腸炎、歯肉炎、虫垂炎、過敏性大腸症候群、組織移植拒絶、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、敗血症性ショック、変形性関節症、急性痛風、急性肺損傷、急性腎不全、火傷、ヘルクスハイマー反応及びウイルス感染に関連したＳＩＲＳから選択される、医薬。

【請求項７】

請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、関節リウマチ（ＲＡ）又は多発性硬化症（ＭＳ）の治療のための医薬。

【請求項８】

請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、癌の治療のための医薬。

【請求項９】

癌が、Ｂ－急性リンパ性白血病、びまん性大細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、髄芽細胞腫、卵巣癌、前立腺癌、小細胞肺癌、ＮＵＴ正中線癌、Ｂ細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、頭頸部の扁平上皮癌、胚中心表現型を伴うびまん性大Ｂ細胞リンパ腫、及びＴ細胞多型性白血病から選択される、請求項８に記載の医薬。

【請求項１０】

（ａ）癌が、ＢＥＴ阻害に感受性であるｍｙｃファミリー癌タンパク質の過剰発現、転座、増幅又は再構成に関連し、Ｂ－急性リンパ性白血病、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、原発性形質細胞白血病、非定型カルチノイド肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、胃癌、膠芽細胞腫、肝細胞癌、大細胞神経内分泌癌、髄芽細胞腫、黒色腫、結節性黒色腫、表在性拡大型、神経芽細胞腫、食道扁平上皮癌、骨肉腫、卵巣癌、前立腺癌、腎明細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫及び小細胞肺癌から選択され；

（ｂ）癌が、ＢＥＴタンパク質の過剰発現、転座、増幅又は再構成に関連し、ＮＵＴ正中線癌、Ｂ細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、食道癌、頭頸部の扁平上皮癌及び結腸癌から選択され；

（ｃ）癌が、癌遺伝子を調節するのにｐＴＥＦｂ（Ｃｄｋ９／サイクリンＴ）及びＢＥＴタンパク質に依存し、慢性リンパ性白血病及び多発性骨髄腫、濾胞性リンパ腫、胚中心表現型を伴うびまん性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫及び活性化異型大細胞リンパ腫、神経膠芽腫及び原発性神経外胚葉性腫瘍、横紋筋肉腫、前立腺癌、及び乳癌から選択され；

（ｄ）癌が、ＢＥＴ反応性遺伝子、ＣＤＫ６、Ｂｃｌ２、ＴＹＲＯ３、ＭＹＢ及びｈＴＥＲＴの上方調節に関連し、膵臓癌、乳癌、結腸癌、膠芽細胞腫、腺様嚢胞癌、Ｔ細胞多型性白血病、悪性神経膠腫、膀胱癌、髄芽細胞腫、甲状腺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、バレット腺癌、肝癌、前立腺癌、前骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫、小細胞肺癌、及び腎癌から選択され；及び／又は

（ｅ）癌が、ＢＥＴ阻害の効果に感受性であり、ＮＵＴ正中線癌（ＮＭＶ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性Ｂリンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、黒色腫、混合系列白血病、多発性骨髄腫、前骨髄性白血病（ＰＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、神経膠芽腫、髄芽細胞腫、肺癌（ＮＳＣＬＣ、ＳＣＬＣ）及び結腸

癌から選択される、
請求項８に記載の医薬。
【請求項１１】
請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を他の治療剤、化学療法剤又は抗増殖剤と併用投与するための、請求項５～１０のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項１２】
治療剤が、ＡＢＴ－７３７、アザシチジン（ビダザ）、ＡＺＤ１１５２（バラセルチブ）、ＡＺＤ２２８１（オラパリブ）、ＡＺＤ６２４４（セルメチニブ）、ＢＥＺ２３５、ブレオマイシン硫酸塩、ボルテゾミブ（ベルケイド）、ブスルファン（ミレラン）、カンプトテシン、シスプラチン、サイクロホスファミド（クラフェン）、ＣＹＴ３８７、シタラビン（Ａｒａ－Ｃ）、ダカルバジン、ＤＡＰＴ（ＧＳＩ－ＩＸ）、デシタビン、デキサメタゾン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エトポシド、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、フラボピリドール（アルボシジブ）、ガネテシピブ（ＳＴＡ－９０９０）、ゲフィチニブ（イレッサ）、イダルビシン、イフォスファミド（ミトキサナ）、ＩＦＮａ２ａ（ロフェロンＡ）、メルファラン（アルケラン）、メタゾラストン（トモゾロミド）、メトフォルミン、ミトキサントロン（ノバントロン）、パクリタキセル、フェンフォルミン、ＰＫＣ４１２（ミドスタウリン）、ＰＬＸ４０３２（ベムラフェニブ）、ポマリドミド（ＣＣ－４０４７）、プレドニゾン（デルタゾン）、ラパマイシン、ラブリミド（レナリドミド）、ルキソリチニブ（ＩＮＣＢ０１８４２４）、ソラフェニブ（ネクサバール）、ＳＵ１１２４８（スニチニブ）、ＳＵ１１２７４、ビンブラスチン、ビンクリスチン（オンコビン）、ビノレルビン（ナベルビン）、ボリノスタット（ＳＡＨＡ）、及びＷＰ１１３０（デグラシン）から選択される、請求項１１に記載の医薬。
【請求項１３】
良性の軟組織腫瘍、骨腫瘍、脳及び脊髄の腫瘍、まぶた及び眼窩の腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腺腫、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチン分泌腫瘍、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、膵臓の嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、ポリープ及び嚢胞、キャッスルマン病、慢性毛巣病、皮膚線維腫、毛嚢胞、化膿性肉芽腫、若年性ポリープ症候群、特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症及び心臓線維症から成る群から選択される良性の増殖性疾患又は線維性疾患の治療のための医薬であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、医薬。
【請求項１４】
循環器疾患、脂肪異常症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、メタボリックシンドローム及びアルツハイマー病から選択される、上方調節又はＡｐｏＡ－Ｉの転写及びタンパク質発現が有効である疾患又は障害の治療のための医薬であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、医薬。
【請求項１５】
肥満に関連する炎症、ＩＩ型糖尿病及びインスリン抵抗性から選択される代謝性の疾患又は障害の治療のための医薬であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、医薬。
【請求項１６】
請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、ウイルスに関連する癌の治療のための医薬であって、ウイルスが、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、カポジ肉腫関連ウイルス（ＫＳＨＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、メルケル細胞ポリオーマウイルス及びヒトサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）から選択される、医薬。
【請求項１７】

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、双極性障害、統合失調症、ルビンスタイン・テイビ症候群及び癲癇から選択される神経疾患又は障害の治療のための医薬であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、医薬。

【請求項１８】

男性避妊の方法に用いるための医薬であって、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物を含む、医薬。

【請求項１９】

ＢＥＴタンパク質に関連する自己免疫性疾患又は炎症性疾患の治療のための医薬の製造における請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物、又は請求項４に記載の医薬組成物の使用であって、該自己免疫性疾患又は炎症性疾患が、急性散在性脳脊髄炎、無ガンマグロブリン血症、アレルギー性疾患、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性心筋炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、チャーグ・ストラウス症候群、クローン病、コーガン症候群、ドライアイ症候群、本態性混合型クリオグロブリン血症、皮膚筋炎、デビック病、脳炎、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、巨細胞性動脈炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（Ｗｅｇｅｎｅｒ’ｓ）、グレーブス病、ギラン.バレー症候群、ハシモト甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、特発性肺線維症、ＩｇＡ腎症、封入体筋炎、Ｉ型糖尿病、間質性膀胱炎、カワサキ病、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、ループス（ＳＬＥ）、微視的多発性血管炎、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、視神経炎、天疱瘡、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、再発性多発性軟骨炎、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、タカヤス動脈炎、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎及び白斑から選択される、使用。

【請求項２０】

癌を治療するための医薬の製造における、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩もしくは水和物、又は請求項４に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる２０１３年６月２１日に出願されたＵＳ６１／８３７，８４１の優先権を主張する。

【背景技術】

【０００２】

本発明は、新規の化合物、そのような化合物を含有する医薬組成物、及びブロモドメインとエクストラ末端ドメイン（ＢＥＴ）タンパク質に関連する疾患及び状態の予防及び治療におけるそれらの使用を提供する。ヒストンの翻訳後修飾（ＰＴＭ）は真核細胞の遺伝子発現及びクロマチン構成の調節に関与する。特定のリジン残基におけるヒストンのアセチル化はヒストンアセチル化酵素（ＨＡＴ）及びヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）によって調節されるＰＴＭである。Ｐｅｓｅｒｉｃｏ，Ａ．及びＣ．Ｓｉｍｏｎｅ，“Ｐｈｙｓｉｃａｌ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ＨＡＴ／ＨＤＡＣ ｉｎｔｅｒｐｌａｙ ｒｅｇｕｌａｔｅｓ ｐｒｏｔｅｉｎ ａｃｅｔｙｌａｔｉｏｎ ｂａｌａｎｃｅ，”Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，２０１１：３７１８３２（２０１１）。ＨＤＡＣ及びＨＡＴの小分子阻害剤は癌の治療法として現在研究されている。Ｈｏｓｈｉｎｏ，Ｉ．及びＨ．Ｍａｔｓｕｂａｒａ，“Ｒｅｃｅｎｔ ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ ｈｉｓｔｏｎｅ ｄｅａｃｅｔｙｌａｓｅ ｔａｒｇｅｔｅｄ ｃａｎｃｅｒ ｔｈｅｒａｐ

y”Surg Today 40（9）：809－15（2010）；Vernarecci, S., F. Tosi, 及びP. Filetici, “Tuning acetylated chromatin with HAT inhibitors：a novel tool or therapy”Epigenetics, 5（2）：105－11（2010）； Bandyopadhyay, K., ら, “Spermidinyl－CoA－based HAT inhibitors block DNA repair and provide cancer－specific chemo－ and radiosensitization, ”Cell Cycle, 8（17）：2779－88（2009）；Arif, M., ら, “Protein lysine acetylation in cellular function and its role in cancer manifestation, ”Biochim. Biophys. Acta, 1799（10－12）：702－16（2010）。ヒストンのアセチル化は、ブロモドメインを介してアセチル化されたリジンに直接結合するタンパク質複合体を動員することによって遺伝子発現を調節する。Sanchez, R. 及びM. M. Zhou, “The role of human bromodomains in chromatin biology and gene transcription, ”Curr Opin Drug Discov Devel 12（5）：659－65（2009）。そのようなファミリーの1つであるブロモドメインとエクストラ末端ドメイン（BET）タンパク質は、Brd2、Brd3、Brd4及びBrdTを含み、そのそれぞれが、Wu, S. Y. 及びC. M. Chiang, “The double bromodomain－containing chromatin adaptor Brd4 and transcriptional regulation, ”J. Biol. Chem. 282（18）：13141－5（2007）によって概説されたようにアセチル化されたリジンに独立して結合することができる2つのブロモドメインを直列で含有する。

【0003】

ブロモドメインの阻害を介してBETタンパク質の相互作用を妨害することは、細胞周期の制御、炎症性サイトカインの発現、ウイルスの転写、造血系の分化、インスリンの転写及び脂質生成の調節不全を特徴とする疾患に関連することが多い転写プログラムの変調を生じる。Belkina, A. C. 及びG. V. Denis, “BET domain co－regulators in obesity, inflammation and cancer, ”Nat. Rev. Cancer, 12（7）：465－77（2012）。BET阻害剤は、全身性の又は組織の炎症、感染又は低酸素に対する炎症性の応答、細胞の活性化及び増殖、脂質の代謝、線維症及びウイルス感染の予防や治療に関連する疾患又は状態に治療に有用であると考えられる。Belkina, A. C. 及びG. V. Denis, “BET domain co－regulators in obesity, inflammation and cancer, ”Nat. Rev. Cancer, 12（7）：465－77（2012）；Prinjha, R. K., J. Witherington, 及びK. Lee, “Place your BETs：the therapeutic potential of bromodomains, ”Trends Pharmacol. Sci. 33（3）：146－53（2012）。

【0004】

慢性であり、消耗性であることが多い自己免疫疾患は、自身の細胞、組織及び臓器を攻撃するように生体を導く調節不全の免疫応答の結果である。IL－1β、TNF－α、IL－6、MCP－1、及びIL－17を含む炎症誘発性サイトカインは自己免疫疾患で過剰発現される。IL－17の発現はTh17細胞として知られるT細胞サブセットを定義し、それは部分的にはIL－6によって分化させられ、自己免疫疾患の病原性帰結の多くを生じる。従って、IL－6／Th－17の軸は自己免疫疾患の治療法における重要な、潜在的に新薬の開発につながるような標的を表す。Kimura, A. 及びT. Kishimoto, “IL－6： regulator of Treg／Th17 bala

nce,”Eur.J.Immunol.40(7):1830−5(2010)。BET阻害剤は抗炎症性特性及び免疫調節性特性を有すると予想される。Belkina,A.C.及びG.V.Denis,“BET domain co−regulators in obesity,inflammation and cancer,”Nat.Rev.Cancer,12(7):465−77(2012);Prinjha,R.K.,J. Witherington,及びK.Lee,“Place your BETs:the therapeutic potential of bromodomains,”Trends Pharmacol.Sci.33(3):146−53(2012)。BET阻害剤は、活性化された免疫細胞におけるIL−1β、MCP−1、TNF−α及びIL−6のような炎症誘発性サイトカインの発現を低下させる能力を含む試験管内での広いスペクトルの抗炎症性効果を有することが示されている。Mirguet,O.,ら,“From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition:discovery of I−BET151,”Bioorg.Med.Chem.Lett.22(8):2963−7(2012);Nicodeme,E.,ら,“Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,”Nature,468(7327):1119−23(2010);Seal,J.,ら,“Identification of a novel series of BET family bromodomain inhibitors:binding mode and profile of I−BET151(GSK1210151A),”Bioorg.Med.Chem.Lett.22(8):2968−72(2012)。これらの抗炎症性効果のメカニズムには、IL−6を含む、NF-κBが調節する炎症誘発性サイトカインのBrd4による同時活性化のBET阻害剤による崩壊及び／又はサイトカインプロモータからのBETタンパク質の置き換えが関与し得る。Nicodeme,E.,ら,“Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,”Nature,468(7327):1119−23(2010);Zhang,G.,ら,“Down−regulation of NF−kappaB Transcriptional Activity in HIVassociated Kidney Disease by BRD4 Inhibition,”J.Biol.Chem,287(34):8840−51(2012);Zhou,M.,ら,“Bromodomain protein Brd4 regulates human immunodeficiency virus transcription through phosphorylation of CDK9 at threonine 29,”J.Virol.83(2):1036−44(2009)。加えて、Brd4はT細胞系列の分化に関与するので、BET阻害剤はT細胞分化の特異的なプログラムを特徴とする炎症性の障害において有用であり得る。Zhang,W.S.,ら,“Bromodomain−Containing−Protein 4(BRD4)Regulates RNA Polymerase II Serine 2 Phosphorylation in Human CD4+ T Cells,”J.Biol.Chem.(2012)。

【０００５】

ＢＥＴ阻害の抗炎症効果及び免疫調節効果は生体内でも確認されている。ＢＥＴ阻害剤が、マウスにおいて内毒素性敗血症又は細菌性敗血症が誘導する死及び盲腸結紮の穿刺が誘導する死を防いだということは、敗血症及び急性炎症性障害におけるＢＥＴ阻害剤の有用性を示唆している。Ｎｉｃｏｄｅｍｅ，Ｅ.ら，“Ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｂｙ ａ ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｈｉｓｔｏｎｅ ｍｉｍｉｃ，”Ｎａｔｕｒｅ，４６８（７３２７）：１１１９－２３（２０１０）。ＢＥＴ阻害剤は、部分的にはＮＦ－κＢとのＢｒｄ４の相互作用の阻害を介して、ＨＩＶに関連する腎症の動物モデルであるＨＩＶ－１トランスジェニックマウスにおける炎症及び腎損傷を改善

することが示されている。Ｚｈａｎｇ，Ｇ．ら，“Ｄｏｗｎ－ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ＮＦ－ｋａｐｐａＢ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ ＨＩＶａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓｅａｓｅ ｂｙ ＢＲＤ４ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ，”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ，２８７（３４）：８８４０－５１（２０１２）。自己免疫疾患におけるＢＥＴ阻害の有用性は多発性硬化症のマウスモデルで実証されたが、その際、ＢＥＴ阻害は部分的にはＩＬ－６及びＩＬ－１７の阻害を介して疾患の臨床兆候の解消を生じた。Ｒ．Ｊａｈａｇｉｒｄａｒ，Ｓ．Ｍ．ら，“Ａｎ Ｏｒａｌｌｙ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｌｅ Ｓｍａｌｌ Ｍｏｌｅｃｕｌｅ ＲＶＸ－２９７ Ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｔｌｙ Ｄｅｃｒｅａｓｅｓ Ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ ａ Ｍｏｕｓｅ Ｍｏｄｅｌ ｏｆ Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ，”Ｗｏｒｌｄ Ｃｏｎｇｒｅｓｓ ｏｆ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，Ｐａｒｉｓ，Ｆｒａｎｃｅ（２０１１）．これらの結果は、ＢＥＴ阻害剤による処理が試験管内での自己免疫誘発性のＴｈ１及びＴｈ１７サブセットへのＴ細胞の分化を阻害し、さらに炎症誘発性のＴｈ１細胞による疾患の誘導を解消することが示された類似のマウスモデルにて支持された。Ｂａｎｄｕｋｗａｌａ，Ｈ．Ｓ．ら，“Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＣＤ４＋ Ｔ－ｃｅｌｌ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ａｎｄ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ ｂｙ ＢＥＴ ｐｒｏｔｅｉｎ ａｎｄ ｃ－Ｍｙｃ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ，”Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０９（３６）：１４５３２－７（２０１２）。

【０００６】

ＢＥＴ阻害剤は、種々の慢性自己免疫性の炎症性状態の治療にて有用であり得る。従って、本発明の態様の１つは、１以上の本発明の化合物又は１以上のそれら化合物を含む医薬組成物を投与することによって自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患を治療するための化合物、組成物及び方法を提供する。本発明の化合物及び方法を用いて治療され得る自己免疫性及び炎症性の疾患、障害及び症状の例には、炎症性の骨盤疾患、尿道炎、皮膚日焼け、副鼻腔炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎（Ｚｈａｎｇ，Ｇ．ら，“Ｄｏｗｎ－ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ＮＦ－ｋａｐｐａＢ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ ＨＩＶａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓｅａｓｅ ｂｙ ＢＲＤ４ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ，”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ，２８７（３４）：８８４０－５１（２０１２））、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵炎、胆嚢炎、無ガンマグロブリン血症、乾癬、アレルギー性クローン病、過敏性大腸症候群、潰瘍性大腸炎（Ｐｒｉｎｊｈａ，Ｒ．Ｋ．，Ｊ．Ｗｉｔｈｅｒｉｎｇｔｏｎ，及びＫ．Ｌｅｅ，“Ｐｌａｃｅ ｙｏｕｒ ＢＥＴｓ：ｔｈｅ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｏｆ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．３３（３）：１４６－５３（２０１２））、シェーグレン病、組織移植拒絶、移植臓器の超急性拒絶、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、自己免疫性多腺病（自己免疫性多腺症候群としても知られる）、自己免疫性脱毛症、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症（Ｂａｎｄｕｋｗａｌａ，Ｈ．Ｓ．ら，“Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＣＤ４＋Ｔ－ｃｅｌｌ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ａｎｄ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ ｂｙ ＢＥＴ ｐｒｏｔｅｉｎ ａｎｄ ｃ－Ｍｙｃ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ，”Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０９（３６）：１４５３２－７（２０１２）、強皮症、血管炎、自己免疫性の溶血性及び血小板減少の状態、グッドパスチャー症候群、アテローム性動脈硬化症、アジゾン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、Ｉ型糖尿病（Ｂｅｌｋｉｎａ，Ａ．Ｃ．及びＧ．Ｖ．Ｄｅｎｉｓ，“ＢＥＴ ｄｏｍａｉｎ ｃｏ－ｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ ｉｎ ｏｂｅｓｉｔｙ，ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ，”Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，１２（７）：４６５－７７（２０１２）、敗血症ショック（Ｚｈａｎｇ，Ｇ．ら，“Ｄｏｗｎ－ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ＮＦ－ｋａｐｐａＢ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ ＨＩＶａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓｅａｓｅ ｂｙ ＢＲＤ４ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ

，”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ，２８７（３４）：８８４０－５１（２０１２）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）（Ｐｒｉｎｊｈａ，Ｒ．Ｋ．，Ｊ．Ｗｉｔｈｅｒｉｎｇｔｏｎ，及びＫ．Ｌｅｅ，“Ｐｌａｃｅ ｙｏｕｒ ＢＥＴｓ：ｔｈｅ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｏｆ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．３３（３）：１４６－５３（２０１２）、関節リウマチ（Ｄｅｎｉｓ，Ｇ．Ｖ．，“Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｃｏａｃｔｉｖａｔｏｒｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ，ｏｂｅｓｉｔｙ，ｔｙｐｅ ２ ｄｉａｂｅｔｅｓ，ａｎｄ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，”Ｄｉｓｃｏｖ．Ｍｅｄ.１０（５５）：４８９－９９（２０１０）、乾癬性関節炎、若年性関節炎、変形性関節炎、慢性特発性血小板減少性紫斑症、ワルデンストレームマクログロブリン血症、重症筋無力症、ハシモト甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、変性関節疾患、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症、ギラン・バレー症候群、ベーチェット病、ブドウ膜炎、ドライアイ病、強皮症、菌状息肉腫及びグレーブス病が挙げられるが、これらに限定されない。

【０００７】

ＢＥＴ阻害剤は多種多様の急性炎症性状態の治療で有用であり得る。従って、本発明の態様の１つは、急性痛風、巨細胞性動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、臓器が関与する血管炎、たとえば、糸球体腎炎、巨細胞性動脈炎を含む血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、カワサキ病、及びタカヤス関節炎を含むが、これらに限定されない炎症性状態を治療するための化合物、組成物及び方法を提供する。

【０００８】

ＢＥＴ阻害剤は、たとえば、敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック（Ｎｉｃｏｄｅｍｅ，Ｅ．ら，“Ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｂｙ ａ ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｈｉｓｔｏｎｅ ｍｉｍｉｃ，”Ｎａｔｕｒｅ，４６８（７３２７）：１１１９－２３（２０１０）、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）、多臓器不全症候群、毒性ショック症候群、急性肺損傷、成人呼吸器窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、急性腎不全、劇症肝炎、火傷、術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、及び、たとえば、インフルエンザ、帯状疱疹、単純性ヘルペス及びコロナウイルスのようなウイルス感染に関連したＳＩＲＳのような、しかし、これらに限定されない、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫及びその毒素による感染に対する炎症性の応答を含む疾患又は状態の予防及び治療に有用であり得る。Ｂｅｌｋｉｎａ，Ａ．Ｃ．及びＧ．Ｖ．Ｄｅｎｉｓ，“ＢＥＴ ｄｏｍａｉｎ ｃｏ－ｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ ｉｎ ｏｂｅｓｉｔｙ，ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ，”Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，１２（７）：４６５－７７（２０１２）。従って、本発明の態様の１つは、本明細書で記載される細菌、ウイルス、真菌、寄生虫及びその毒素による感染に対するこれらの炎症性の応答を治療するための化合物、組成物及び方法を提供する。

【０００９】

癌は、調節不全となった細胞増殖が原因で生じる疾患の群である。治療方法は、細胞の複製を阻害することによって又は癌細胞の分化若しくは細胞死を誘導することによって癌細胞の数を減らすことを目的とするが、さらに有効な治療剤に対する未だ重要な満たされない医学的ニーズがある。癌細胞は、細胞の増殖及び代謝を変える遺伝的な変化及びエピジェネティックな変化を蓄積し、細胞増殖を促進し、細胞死又はアポトーシスへの耐性を高める。これらの変化の一部には、腫瘍抑制遺伝子の不活化、癌遺伝子の活性化、及びヒストンのＰＴＭの脱調節を含むクロマチン構造の調節の修飾が挙げられる。Ｗａｔｓｏｎ，Ｊ．Ｄ．，“Ｃｕｒｉｎｇ‘ｉｎｃｕｒａｂｌｅ’ｃａｎｃｅｒ，”Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ．１（６）：４７７－８０（２０１１）；Ｍｏｒｉｎ，Ｒ．Ｄ．ら，“Ｆｒｅｑｕｅｎｔ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｏｆ ｈｉｓｔｏｎｅ－ｍｏｄｉｆｙｉｎｇ ｇｅｎｅｓ ｉｎ ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ ｌｙｍｐｈｏｍａ”Ｎａｔｕｒｅ，４７６（７３６０）：２９８－３０３（２０１１）。

【００１０】

本発明の態様の１つは、ＢＥＴタンパク質の異常な転座又は過剰発現から生じる癌を含

むが、これらに限定されないヒトの癌を治療するための化合物、組成物及び方法を提供する（たとえば、ＮＵＴ ｍｉｄｌｉｎｅ ｃａｒｃｉｎｏｍａ（ＮＭＣ）（Ｆｒｅｎｃｈ，Ｃ．Ａ．，“ＮＵＴ ｍｉｄｌｉｎｅ ｃａｒｃｉｎｏｍａ，”Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅｔ．Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ．２０３（１）：１６－２０（２０１０）及びＢ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ（Ｇｒｅｅｎｗａｌｄ，Ｒ．Ｊ．ら，“Ｅ ｍｕ－ＢＲＤ２ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ｍｉｃｅ ｄｅｖｅｌｏｐ Ｂ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ ａｎｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ，”Ｂｌｏｏｄ，１０３（４）：１４７５－８４（２００４））。ＮＭＣ腫瘍細胞の増殖は、Ｂｒｄ４又はＢｒｄ３遺伝子のｎｕｔｌｉｎ１遺伝子への転座によって推進される。Ｆｉｌｉｐｐａｋｏｐｏｕｌｏｓ，Ｐ．ら，“Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｎａｔｕｒｅ，４６８（７３２７）：１０６７－７３（２０１０）。ＢＥＴ阻害は、稀ではあるが、致死性の癌の形態であるＮＭＣのマウス異種移植モデルにて強力な抗腫瘍活性を実証している。本開示はまた、ｃ－ｍｙｃ、ＭＹＣＮ及びＬ－ｍｙｃを含む癌タンパク質のｍｙｃファミリーのメンバーに依存する癌を含むが、これらに限定されないヒトの癌を治療する方法も提供する。Ｖｉｔａ，Ｍ．及びＭ．Ｈｅｎｒｉｋｓｓｏｎ，“Ｔｈｅ Ｍｙｃ ｏｎｃｏｐｒｏｔｅｉｎ ａｓ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ ｈｕｍａｎ ｃａｎｃｅｒ，”Ｓｅｍｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ，１６（４）：３１８－３０（２００６）。これらの癌には、バーキットリンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、及び悪性ヒト髄芽腫が挙げられる。Ｖｉｔａ，Ｍ．及びＭ．Ｈｅｎｒｉｋｓｓｏｎ，“Ｔｈｅ Ｍｙｃ ｏｎｃｏｐｒｏｔｅｉｎ ａｓ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ ｈｕｍａｎ ｃａｎｃｅｒ，”Ｓｅｍｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ，１６（４）：３１８－３０（２００６）。ｃ－ｍｙｃが過剰発現される癌はＢＥＴタンパク質の阻害に特に感受性であってもよく；ｃ－ｍｙｃの活性化を有する腫瘍のＢＥＴ阻害剤による治療は、ｃ－ｍｙｃの転写の不活化を介した腫瘍の退行を生じたことが示されている。Ｄａｗｓｏｎ，Ｍ．Ａ．ら，Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｔｏ ｃｈｒｏｍａｔｉｎ ａｓ ａｎ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｆｏｒ ＭＬＬ－ｆｕｓｉｏｎ ｌｅｕｋａｅｍｉａ．Ｎａｔｕｒｅ，２０１１．４７８（７３７０）：ｐ．５２９－３３；Ｄｅｌｍｏｒｅ，Ｊ．Ｅ．ら，“ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ａｓ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｔｏ ｔａｒｇｅｔ ｃ－Ｍｙｃ，”Ｃｅｌｌ，１４６（６）：９０４－１７（２０１０）；Ｍｅｒｔｚ，Ｊ．Ａ．ら，“Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＭＹＣ ｄｅｐｅｎｄｅｎｃｅ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｂｙ ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０８（４０）：１６６６９－７４（２０１１）；Ｏｔｔ，Ｃ．Ｊ．ら，“ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｔａｒｇｅｔｓ ｂｏｔｈ ｃ－Ｍｙｃ ａｎｄ ＩＬ７Ｒ ｉｎ ｈｉｇｈ ｒｉｓｋ ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ，”Ｂｌｏｏｄ，１２０（１４）：２８４３－５２（２０１２）；Ｚｕｂｅｒ，Ｊ．ら．，“ＲＮＡｉ ｓｃｒｅｅｎ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ Ｂｒｄ４ ａｓ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｉｎ ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋａｅｍｉａ，”Ｎａｔｕｒｅ，４７８（７３７０）：５２４－８（２０１１）。

【００１１】

本発明の実施形態には、ＢＥＴタンパク質及びｐＴＥＦｂ（Ｃｄｋ９／サイクリンＴ）に頼って癌遺伝子を調節するヒトの癌（Ｗａｎｇ，Ｓ．及びＰ．Ｍ．Ｆｉｓｃｈｅｒ，“Ｃｙｃｌｉｎ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｋｉｎａｓｅ ９：ａ ｋｅｙ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ ｒｅｇｕｌａｔｏｒ ａｎｄ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｄｒｕｇ ｔａｒｇｅｔ ｉｎ ｏｎｃｏｌｏｇｙ，ｖｉｒｏｌｏｇｙ ａｎｄ ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙ，”Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．２９（６）：３０２－１３（２００８））及びＢｃｌ２、サイクリン依存性キナーゼ６（ＣＤＫ６）（Ｄａｗｓｏｎ，Ｍ．Ａ．ら，“Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｔｏ ｃｈｒｏｍａｔｉｎ ａｓ ａｎ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｆｏｒ ＭＬＬ－

fusion leukaemia,”Nature,478(7370):529-33(2011))又はヒトテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)を阻害することによりアポトーシス又は老化を誘導することによって治療することができる癌を治療するための方法が含まれる。Delmore,J.E.ら,“BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc,”Cell,146(6):904-17(2010);Ruden,M.及びN.Puri,“Novel anticancer therapeutics targeting telomerase,”Cancer Treat.Rev.(2012)。

【0012】

BET阻害剤は、副腎癌、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、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、急性骨髄性白血病(Dawson,M.A.ら,“Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia,”Nature,478(7370):529-33(2011);Mertz,J.A.ら,“Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,”Proc.Natl.Acad.Sci.USA,108(40):16669-74(2011);Zuber,J.ら,“RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia,”Nature,478(7370):524-8(2011))、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病/リンパ腫、悪性NK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞巣状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、異型奇形腫様横紋筋様腫瘍、B細胞急性リンパ芽球性白血病(Ott,C.J.ら,“BET bromodomain inhibition targets both c-Myc and IL7R in highrisk acute lymphoblastic leukemia,”Blood,120(14):2843-52(2012))、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(Greenwald,R.J.ら,“E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia,”.Blood,103(4):1475-84(2004))、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、ブレナー腫瘍、ブラウン腫瘍、バーキットリンパ腫(Mertz,J.A.ら,“Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,”Proc.Natl.Acad.Sci.USA,108(40):16669-74(2011))、乳癌、脳腫瘍、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント腫、骨髄肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、腎臓の明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、頚部癌、直腸結腸癌、ドゴー病、線維形成性小丸細胞腫瘍、びまん性大細胞B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胚性癌腫、内分泌腺腫瘍、内胚葉洞腫瘍、腸疾患関連のT細胞リンパ腫、食道癌、胎児封入奇形、繊維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節細胞腫、消化器癌、生殖細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽細胞腫、骨の巨細胞腫瘍、神経膠腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、脳神経膠芽腫、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、男女性胚細胞腫、胆嚢癌、胃癌、ヘアリー細胞白血病、血管芽細胞腫、頭頚部の癌、血管周囲細胞腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、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、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中癌腫、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ性白血病、急性骨

髄性白血病（Ｍｅｒｔｚ，Ｊ．Ａ．ら．，“Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＭＹＣ ｄｅｐｅｎｄｅｎｃｅ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｂｙ ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０８（４０）：１６６６９－７４（２０１１））、慢性リンパ性白血病、肝臓癌小細胞肺癌、非小細胞肺癌、ＭＡＬＴリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、肥満細胞リンパ腫、縦隔生殖細胞腫瘍、乳腺の髄様癌、髄様甲状腺癌、髄芽細胞腫、黒色腫（Ｍｉｇｕｅｌ Ｆ．Ｓｅｇｕｒａら，“ＢＲＤ４ ｉｓ ａ ｎｏｖｅｌ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｉｎ ｍｅｌａｎｏｍａ，”Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．７２（８）：Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ １（２０１２））、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミューラー管混合腫瘍、混合系列白血病（Ｄａｗｓｏｎ，Ｍ．Ａ．ら，“Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｔｏ ｃｈｒｏｍａｔｉｎ ａｓ ａｎ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｆｏｒ ＭＬＬ－ｆｕｓｉｏｎ ｌｅｕｋａｅｍｉａ，”Ｎａｔｕｒｅ，４７８（７３７０）：５２９－３３（２０１１））、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫（Ｄｅｌｍｏｒｅ，Ｊ．Ｅ．ら，“ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ａｓ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｔｏ ｔａｒｇｅｔ ｃ－Ｍｙｃ，”Ｃｅｌｌ，１４６（６）：９０４－１７（２０１０））、筋肉組織の腫瘍、菌状息肉腫、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭癌、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節型黒色腫、ＮＵＴ正中線癌（Ｆｉｌｉｐｐａｋｏｐｏｕｌｏｓ，Ｐ．ら，“Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｎａｔｕｒｅ，４６８（７３２７）：１０６７－７３（２０１０））、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パンコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽細胞腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆体Ｔリンパ芽性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、膵臓癌、咽頭癌、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎髄質癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸癌、肉腫、シュワノマトーシス、精上皮腫、セルトリ細胞腫瘍、性索性腺間質腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙イボ、脊髄腫瘍、脾臓辺縁帯リンパ腫、扁平上皮癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、精巣癌、卵胞膜細胞腫、甲状腺癌、移行細胞癌、咽頭癌、尿膜管癌、尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、イボ状癌、視経路膠腫、外陰癌、膣癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、及びウィルムス腫瘍を含むが、これらに限定されない癌の治療にて有用であり得る。従って、本発明の態様の１つは、そのような癌の治療のための化合物、組成物及び方法を提供する。

【００１３】

ＢＥＴ阻害剤は、良性の軟組織腫瘍、骨腫瘍、脳及び脊髄の腫瘍、まぶた及び眼窩の腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腺腫、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチン分泌腫瘍、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、膵臓の嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、ポリープ及び嚢胞、キャッスルマン病、慢性毛巣病、皮膚線維腫、毛嚢胞、化膿性肉芽腫、若年性ポリープ症候群、特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症及び心臓線維症を含む良性の増殖性及び線維性の障害の治療に有用であり得る。たとえば、Ｔａｎｇ，Ｘら，“Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｂｒｄ４ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｉｎ Ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｆｉｂｒｏｓｉｓ Ｌｕｎｇ Ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔｓ ａｎｄ ｉｎ Ｖｉｖｏ Ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ Ｌｕｎｇ Ｆｉｂｒｏｓｉｓ，”．Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，ｉｎ ｐｒｅｓｓ（２０１３）を参照のこと。従って、本発明の態様の１つはそのような良性の増殖性及び線維性の障害を治療するための化合物、組成物及び方法を提供する。

【００１４】

循環器疾患（ＣＶＤ）は米国では死亡率及び病的状態の主要な原因である。Ｒｏｇｅｒ

, V. L. ら, “Heart disease and stroke statistics−−2012 update: a report from the American Heart Association, ”Circulation, 125(1):e2−e220(2012)。CVDの根底にある原因であるアテローム性動脈硬化症は、脂質異常症及び炎症を特徴とする多因子的な疾患である。BET阻害剤は、前述の抗炎症効果と同様にHDLの主要な構成成分であるApoA−Iの転写を高める能力のために、アテローム性動脈硬化症及び関連する状態にて有効であると予想される。Mirguet, O. ら, “From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition:discovery of I−BET151, ”Bioorg. Med. Chem. Lett. 22(8):2963−7(2012);Chung, C. W. ら, “Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains, ”J. Med. Chem. 54(11):3827−38(2011)。従って、本発明の態様の1つは、アテローム性動脈硬化症を含むが、これらに限定されない循環器疾患を治療するための化合物、組成物及び方法を提供する。

【0015】

ApoA−Iの上方調節はアテローム性動脈硬化症及びCVDの治療における有用な戦略であると見なされる。Degoma, E. M. 及びD. J. Rader, “Novel HDL−directed pharmacotherapeutic strategies, ”Nat. Rev. Cardiol. 8(5):266−77(2011)。BET阻害剤はApoA−Iの転写及びタンパク質発現を高めることが示されている。Mirguet, O. ら, “From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition:discovery of I−BET151, ”Bioorg. Med. Chem. Lett. 22(8):2963−7(2012);Chung, C. W. ら, “Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains, ”J. Med. Chem. 54(11):3827−38(2011)。BET阻害剤がBETタンパク質に直接結合し、ApoA−1プロモータにてアセチル化されたヒストンへのその結合を阻害するということは、ApoA−1プロモータ上でのBETタンパク質抑制複合体の存在を示唆しており、それはBET阻害剤によって機能的に崩壊させられ得ることも示されている。当然、BET阻害剤は、ApoA−I及びHDLの調節を介して、たとえば、高コレステロール血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症(Degoma, E. M. 及びD. J. Rader, “Novel HDL−directed pharmacotherapeutic strategies, ”Nat. Rev. Cardiol. 8(5):266−77(2011))のような脂質代謝の障害、及びアルツハイマー病及び他の神経性障害の治療に有用であり得るということになる。Elliott, D. A. ら, “Apolipoproteins in the brain:implications for neurological and psychiatric disorders, ”Clin. Lipidol. 51(4):555−573(2010)。従って、本発明の態様の1つは、ApoA−1の上方調節によって循環器疾患を治療するための化合物、組成物及び方法を提供する。

【0016】

BET阻害剤は、たとえば、心筋梗塞、心臓発作、急性冠動脈症候群(Prinjha, R. K., J. Witherington及びK. Lee, “Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains, ”Trends Pharmacol. Sci. 33(3):146−53(2012))、腎再潅流傷害、臓器移植、冠動脈バイパス移植、心肺バイパス処置、高血圧症、肺、腎臓、肝臓、消化管又は末梢四肢の塞栓症のような、しかし、これらに

限定されない虚血性再潅流傷害に関連する状態の予防及び治療に有用であり得る。従って、本発明の態様の１つは、虚血性再潅流傷害に関連する本明細書で記載される状態の予防及び治療のための化合物、組成物及び方法を提供する。

【００１７】

肥満に関連する炎症は、ＩＩ型糖尿病、インスリン抵抗性及び他の代謝性障害の顕著な特徴である。Ｂｅｌｋｉｎａ，Ａ．Ｃ．及びＧ．Ｖ．Ｄｅｎｉｓ，“ＢＥＴ ｄｏｍａｉｎ ｃｏ－ｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ ｉｎ ｏｂｅｓｉｔｙ，ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ，”Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，１２（７）：４６５－７７（２０１２）；Ｄｅｎｉｓ，Ｇ．Ｖ．，“Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｃｏａｃｔｉｖａｔｏｒｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ，ｏｂｅｓｉｔｙ，ｔｙｐｅ ２ ｄｉａｂｅｔｅｓ，ａｎｄ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，”Ｄｉｓｃｏｖ．Ｍｅｄ．１０（５５）：４８９－９９（２０１０）。炎症を阻害するＢＥＴ阻害剤の能力に一致して、マウスにおけるＢｒｄ２の遺伝子破壊は炎症を取り除き、肥満誘導のインスリン抵抗性から動物を保護する。Ｗａｎｇ，Ｆ．ら，“Ｂｒｄ２ ｄｉｓｒｕｐｔｉｏｎ ｉｎ ｍｉｃｅ ｃａｕｓｅｓ ｓｅｖｅｒｅ ｏｂｅｓｉｔｙ ｗｉｔｈｏｕｔ Ｔｙｐｅ ２ ｄｉａｂｅｔｅｓ，”Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．４２５（１）：７１－８３（２０１０）。Ｂｒｄ２はＰＰＡＲγと相互作用し、その転写機能を妨害することが示されている。試験管内でのＢｒｄ２のノックダウンは脂質形成を制御するものを含むＰＰＡＲγが調節するネットワークの転写を促進する。Ｄｅｎｉｓ，Ｇ．Ｖ．ら，“Ａｎ ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｒｏｌｅ ｆｏｒ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｉｎ ｃｈｒｏｍａｔｉｎ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ ａｄｉｐｏｇｅｎｅｓｉｓ，”ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．５８４（１５）：３２６０－８（２０１０）。加えて、ＢＲＤ２は膵臓のβ細胞にて高度に発現され、増殖及びインスリンの転写を制御する。Ｗａｎｇ，Ｆ．，ら，“Ｂｒｄ２ ｄｉｓｒｕｐｔｉｏｎ ｉｎ ｍｉｃｅ ｃａｕｓｅｓ ｓｅｖｅｒｅ ｏｂｅｓｉｔｙ ｗｉｔｈｏｕｔ Ｔｙｐｅ ２ ｄｉａｂｅｔｅｓ，”Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．４２５（１）：７１－８３（２０１０）。総合すれば、炎症及び代謝に対するＢＥＴ阻害剤の合わせた効果はインスリン抵抗性を低下させ、前糖尿病及びＩＩ型糖尿病の人々と同様に他の代謝性合併症の患者の治療に有用であり得る。Ｂｅｌｋｉｎａ，Ａ．Ｃ．及びＧ．Ｖ．Ｄｅｎｉｓ，“ＢＥＴ ｄｏｍａｉｎ ｃｏ－ｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ ｉｎ ｏｂｅｓｉｔｙ，ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ，”Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，１２（７）：４６５－７７（２０１２）。従って、本発明の態様の１つは、肥満に関連する炎症、ＩＩ型糖尿病及びインスリン抵抗性を含むが、これらに限定されない代謝性障害の治療及び予防のための化合物、組成物及び方法を提供する。

【００１８】

宿主にコードされたＢＥＴタンパク質はウイルスプロモータの転写の活性化及び抑制に重要であることが示されている。Ｂｒｄ４はヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）のＥ２タンパク質と相互作用し、Ｅ２標的遺伝子のＥ２が介在する転写を可能にする。Ｇａｇｎｏｎ，Ｄ．ら，“Ｐｒｏｔｅａｓｏｍａｌ ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｐａｐｉｌｌｏｍａｖｉｒｕｓ Ｅ２ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｓ ｉｎｈｉｂｉｔｅｄ ｂｙ ｏｖｅｒｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ４，”Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．８３（９）：４１２７－３９（２００９）。同様に、Ｂｒｄ２、Ｂｒｄ３及びＢｒｄ４はすべて、カポジ肉腫関連のヘルペスウイルス（ＫＳＨＶ）によってコードされる潜在性核抗原１（ＬＡＮＡ１）に結合し、ＫＳＨＶが感染した細胞のＬＡＮＡ１依存性の増殖を促進する。Ｙｏｕ，Ｊ．ら，“Ｋａｐｏｓｉ’ｓ ｓａｒｃｏｍａ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｕｓ ｌａｔｅｎｃｙ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｎｕｃｌｅａｒ ａｎｔｉｇｅｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｓ ｗｉｔｈ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎ Ｂｒｄ４ ｏｎ ｈｏｓｔ ｍｉｔｏｔｉｃ ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅｓ，”Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．８０（１８）：８９０９－１９（２００６）。ＢＥＴ阻害剤が、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）ウイルスＣプロモー

タへの転写伸長複合体ｐＴＥＦｂのＢｒｄ４が介在する動員を阻害するということは、ＥＢＶが関連する悪性腫瘍についての治療価値を示唆している。Ｐａｌｅｒｍｏ，Ｒ．Ｄ．ら，“ＲＮＡ ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ ＩＩ ｓｔａｌｌｉｎｇ ｐｒｏｍｏｔｅｓ ｎｕｃｌｅｏｓｏｍｅ ｏｃｃｌｕｓｉｏｎ ａｎｄ ｐＴＥＦｂ ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｔｏ ｄｒｉｖｅ ｉｍｍｏｒｔａｌｉｚａｔｉｏｎ ｂｙ Ｅｐｓｔｅｉｎ－Ｂａｒｒ ｖｉｒｕｓ，”ＰＬｏＳ Ｐａｔｈｏｇ．７（１０）：ｅ１００２３３４（２０１１）。また、ＢＥＴ阻害剤が潜在的なＴ細胞感染及び潜在的な単球感染のモデルにてＨＩＶを再活性化したということは、相補性の抗レトロウイルス療法によるウイルス撲滅を可能にする可能性がある。Ｚｈｕ，Ｊ．ら，“Ｒｅａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ Ｌａｔｅｎｔ ＨＩＶ－１ ｂｙ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＲＤ４，”Ｃｅｌｌ Ｒｅｐ．（２０１２）；Ｂａｎｅｒｊｅｅ，Ｃ．ら，“ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ａｓ ａ ｎｏｖｅｌ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｆｏｒ ｒｅａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ＨＩＶ－１，”Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．（２０１２）；Ｂａｒｔｈｏｌｏｍｅｅｕｓｅｎ，Ｋ．ら，“ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｖｉａ ａ ｔｒａｎｓｉｅｎｔ ｒｅｌｅａｓｅ ｏｆ Ｐ－ＴＥＦｂ ｆｒｏｍ ７ＳＫ ｓｎＲＮＰ，”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（２０１２）；Ｌｉ，Ｚ．ら，“Ｔｈｅ ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ＪＱ１ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ＨＩＶ ｌａｔｅｎｃｙ ｔｈｒｏｕｇｈ ａｎｔａｇｏｎｉｚｉｎｇ Ｂｒｄ４ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ Ｔａｔ－ｔｒａｎｓａｃｔｉｖａｔｉｏｎ，”Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．（２０１２）．

【００１９】

ＢＥＴ阻害剤は、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、エプスタインバーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（Ｂｅｌｋｉｎａ，Ａ．Ｃ及びＧ．Ｖ．Ｄｅｎｉｓ，“ＢＥＴ ｄｏｍａｉｎ ｃｏ－ｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ ｉｎ ｏｂｅｓｉｔｙ，ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ，”Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，１２（７）：４６５－７７（２０１２））、アデノウイルス、ポックスウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス及びＣ型肝炎ウイルスを含むが、これらに限定されないエピソームに基づくＤＮＡウイルスの予防及び治療に有用であり得る。従って、本発明はまた、本明細書で記載されるエピソームに基づくＤＮＡウイルス感染の治療及び予防のための化合物、組成物及び方法も提供する。

【００２０】

一部の中枢神経系（ＣＮＳ）疾患はエピジェネティックな過程における障害を特徴とする。Ｂｒｄ２のハプロ不全はニューロンの欠損及び癲癇に関連している。Ｖｅｌｉｓｅｋ，Ｌ．ら，“ＧＡＢＡｅｒｇｉｃ ｎｅｕｒｏｎ ｄｅｆｉｃｉｔ ａｓ ａｎ ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ ｇｅｎｅｒａｌｉｚｅｄ ｅｐｉｌｅｐｓｙ ｍｅｃｈａｎｉｓｍ：ｔｈｅ ｒｏｌｅ ｏｆ ＢＲＤ２ ｈａｐｌｏｉｎｓｕｆｆｉｃｉｅｎｃｙ ｉｎ ｊｕｖｅｎｉｌｅ ｍｙｏｃｌｏｎｉｃ ｅｐｉｌｅｐｓｙ，”ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ６（８）：ｅ２３６５６（２０１１）。種々のブロモドメイン含有タンパク質におけるＳＮＰは、統合失調症及び双極性障害を含む精神障害にも関連している。Ｐｒｉｎｊｈａ，Ｒ．Ｋ．，Ｊ．Ｗｉｔｈｅｒｉｎｇｔｏｎ，及びＫ．Ｌｅｅ，“Ｐｌａｃｅ ｙｏｕｒ ＢＥＴｓ：ｔｈｅ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｏｆ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．３３（３）：１４６－５３（２０１２）。加えて、ＡｐｏＡ－Ｉの転写を高めるＢＥＴ阻害剤の能力は、高いＡｐｏＡ－Ｉとアルツハイマー病や他の神経障害との間での示唆された関係を考慮してアルツハイマー病の治療法でＢＥＴ阻害剤を有用にし得る。Ｅｌｌｉｏｔｔ，Ｄ．Ａ．ら，“Ａｐｏｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎｓ ｉｎ ｔｈｅ ｂｒａｉｎ：ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｎｅｕｒｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ，”Ｃｌｉｎ．Ｌｉｐｉｄｏｌ．５１（４）：５５５－５７３（２０１０）。従って、本発明の態様の１つは、そのようなＣＮＳの疾患及び障害を治療するための化合物、組

成物及び方法を提供する。

【００２１】

ＢＲＤＴは、精子形成の間でのクロマチンのリモデリングに必須であるＢＥＴタンパク質ファミリーの精巣特異的なメンバーである。Ｇａｕｃｈｅｒ，Ｊ．ら，“Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｓｔａｇｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｍａｌｅ ｇｅｎｏｍｅ ｐｒｏｇｒａｍｍｉｎｇ ｂｙ Ｂｒｄｔ，”ＥＭＢＯ Ｊ．３１（１９）：３８０９－２０（２０１２）；Ｓｈａｎｇ，Ｅ．ら，“Ｔｈｅ ｆｉｒｓｔ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｏｆ Ｂｒｄｔ，ａ ｔｅｓｔｉｓ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｍｅｍｂｅｒ ｏｆ ｔｈｅ ＢＥＴ ｓｕｂ－ｆａｍｉｌｙ ｏｆ ｄｏｕｂｌｅ－ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎｓ，ｉｓ ｅｓｓｅｎｔｉａｌ ｆｏｒ ｍａｌｅ ｇｅｒｍ ｃｅｌｌ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ，”Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，１３４（１９）：３５０７－１５（２００７）。ＢＥＴ阻害剤によるＢＲＤＴの遺伝子枯渇又はアセチル化ヒストンとのＢＲＤＴの相互作用の阻害はマウスにて避妊効果を生じたが、それは小分子のＢＥＴ阻害剤を使用した場合、可逆的だった。Ｍａｔｚｕｋ，Ｍ．Ｍ．ら，“Ｓｍａｌｌ－Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＲＤＴ ｆｏｒ Ｍａｌｅ Ｃｏｎｔｒａｃｅｐｔｉｏｎ，”Ｃｅｌｌ，１５０（４）：６７３－６８４（２０１２）；Ｂｅｒｋｏｖｉｔｓ，Ｂ．Ｄ．ら，“Ｔｈｅ ｔｅｓｔｉｓ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｄｏｕｂｌｅ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ＢＲＤＴ ｆｏｒｍｓ ａ ｃｏｍｐｌｅｘ ｗｉｔｈ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｐｌｉｃｅｏｓｏｍｅ ｃｏｍｐｏｎｅｎｔｓ ａｎｄ ｉｓ ｒｅｑｕｉｒｅｄ ｆｏｒ ｍＲＮＡ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ａｎｄ ３’－ＵＴＲ ｔｒｕｎｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｒｏｕｎｄ ｓｐｅｒｍａｔｉｄｓ，”Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４０（１５）：７１６２－７５（２０１２）。これらのデータは、男性避妊に対する新規で有効なアプローチとしてのＢＥＴ阻害剤の潜在的な有用性を示唆している。従って、本発明の別の態様は、男性避妊のための化合物、組成物及び方法を提供する。

【００２２】

単球走化性タンパク質－１（ＭＣＰ－１、ＣＣＬ２）は循環器疾患で重要な役割を担う。Ｎｉｕ，Ｊ．及びＰ．Ｅ．Ｋｏｌａｔｔｕｋｕｄｙ，“Ｒｏｌｅ ｏｆ ＭＣＰ－１ ｉｎ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅ：ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，”Ｃｌｉｎ．Ｓｃｉ．（Ｌｏｎｄ）１１７（３）：９５－１０９（２００９）。ＭＣＰ－１はその走化性活性によって動脈内腔から内皮細胞下の空間への単球の動員を調節し、その際、それらはマクロファージ泡沫細胞に発達し、アテローム性動脈硬化性プラークに発達することができる脂肪線条の形成を開始する。Ｄａｗｓｏｎ，Ｊ．ら，“Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｍｏｎｏｃｙｔｅ ｃｈｅｍｏａｔｔｒａｃｔａｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ－１ ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ ｉｎ ｄｉｓｅａｓｅ，”Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ，７（１）：３５－４８（２００３）。ＭＣＰ－１（及びその同族受容体ＣＣＲ２）のアテローム性動脈硬化の発症における決定的な役割は、脂質異常症の背景での種々のトランスジェニック及びノックアウトのマウスモデルで調べられている。Ｂｏｒｉｎｇ，Ｌ．ら，“Ｄｅｃｒｅａｓｅｄ ｌｅｓｉｏｎ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｉｎ ＣＣＲ２－／－ ｍｉｃｅ ｒｅｖｅａｌｓ ａ ｒｏｌｅ ｆｏｒ ｃｈｅｍｏｋｉｎｅｓ ｉｎ ｔｈｅ ｉｎｉｔｉａｔｉｏｎ ｏｆ ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ，”Ｎａｔｕｒｅ，３９４（６６９６）：８９４－７（１９９８）；Ｇｏｓｌｉｎｇ，Ｊ．ら，“ＭＣＰ－１ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ ｒｅｄｕｃｅｓ ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ ｔｏ ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ ｉｎ ｍｉｃｅ ｔｈａｔ ｏｖｅｒｅｘｐｒｅｓｓ ｈｕｍａｎ ａｐｏｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ Ｂ，”Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１０３（６）：７７３－８（１９９９）；Ｇｕ，Ｌ．ら，“Ａｂｓｅｎｃｅ ｏｆ ｍｏｎｏｃｙｔｅ ｃｈｅｍｏａｔｔｒａｃｔａｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ－１ ｒｅｄｕｃｅｓ ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ ｉｎ ｌｏｗ ｄｅｎｓｉｔｙ ｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ ｍｉｃｅ，”Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ，２（２）：２

７５－８１（１９９８）；Ａｉｅｌｌｏ，Ｒ．Ｊ．ら，“Ｍｏｎｏｃｙｔｅ ｃｈｅｍｏａｔｔｒａｃｔａｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ－１ ａｃｃｅｌｅｒａｔｅｓ ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ ｉｎ ａｐｏｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ Ｅ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ ｍｉｃｅ，”Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ．Ｂｉｏｌ．１９（６）：１５１８－２５（１９９９）。これらの報告は、ＭＣＰ－１のシグナル伝達の解消が動脈壁へのマクロファージ浸潤の低下及びアテローム性動脈硬化病変の発生の低下を生じることを明らかにしている。

【００２３】

ヒトにおけるＭＣＰ－１と循環器疾患との間の関連性は確立している。Ｎｉｕ，Ｊ．及びＰ．Ｅ．Ｋｏｌａｔｔｕｋｕｄｙ，“Ｒｏｌｅ ｏｆ ＭＣＰ－１ ｉｎ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅ：ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，”Ｃｌｉｎ．Ｓｃｉ．（Ｌｏｎｄ），１１７（３）：９５－１０９（２００９）。ヒトのアテローム性動脈硬化プラークでは、ＭＣＰ－１及びその受容体は、内皮細胞、平滑筋細胞、及び浸潤している単球／マクロファージによって過剰発現される。Ｎｅｌｋｅｎ，Ｎ．Ａ．ら，“Ｍｏｎｏｃｙｔｅ ｃｈｅｍｏａｔｔｒａｃｔａｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ－１ ｉｎ ｈｕｍａｎ ａｔｈｅｒｏｍａｔｏｕｓ ｐｌａｑｕｅｓ，”Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．８８（４）：１１２１－７（１９９１）。さらに、高い循環レベルのＭＣＰ－１はほとんどの循環器疾患のリスク因子、冠状アテローム性動脈硬化負荷の測定値、及び冠動脈心疾患（ＣＨＤ）の発生と正に相関する。Ｄｅｏ，Ｒ．ら，“Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｍｏｎｇ ｐｌａｓｍａ ｌｅｖｅｌｓ ｏｆ ｍｏｎｏｃｙｔｅ ｃｈｅｍｏａｔｔｒａｃｔａｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ－１，ｔｒａｄｉｔｉｏｎａｌ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｒｉｓｋ ｆａｃｔｏｒｓ，ａｎｄ ｓｕｂｃｌｉｎｉｃａｌ ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ，”Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．４４（９）：１８１２－８（２００４）。最高レベルのＭＣＰ－１のＣＨＤ患者は急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）を持つものである。ｄｅ Ｌｅｍｏｓ，Ｊ．Ａ．ら，“Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｂｅｔｗｅｅｎ ｐｌａｓｍａ ｌｅｖｅｌｓ ｏｆ ｍｏｎｏｃｙｔｅ ｃｈｅｍｏａｔｔｒａｃｔａｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ－１ ａｎｄ ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｏｕｔｃｏｍｅｓ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ａｃｕｔｅ ｃｏｒｏｎａｒｙ ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ，”Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，１０７（５）：６９０－５（２００３）。ＣＨＤに関連する根底にある炎症にて役割を担うことに加えて、ＭＣＰ－１はプラーク破裂、虚血／再潅流傷害、再狭窄及び心臓移植拒絶に関与することが示されている。Ｎｉｕ，Ｊ．及びＰ．Ｅ．Ｋｏｌａｔｔｕｋｕｄｙ，“Ｒｏｌｅ ｏｆ ＭＣＰ－１ ｉｎ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅ：ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，”Ｃｌｉｎ．Ｓｃｉ．（Ｌｏｎｄ），１１７（３）：９５－１０９（２００９）。

【００２４】

ＭＣＰ－１はまた、関節リウマチ（ＲＡ）及び多発性硬化症（ＭＳ）を含む自己免疫疾患と関連する組織炎症も促進する。ＭＣＰ－１は、ＲＡにおける関節へのマクロファージ及びリンパ球の浸潤にて役割を担い、ＲＡ患者の滑液にて過剰発現される。Ｋｏｃｈ，Ａ．Ｅ．ら，“Ｅｎｈａｎｃｅｄ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ｍｏｎｏｃｙｔｅ ｃｈｅｍｏａｔｔｒａｃｔａｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ－１ ｉｎ ｒｈｅｕｍａｔｏｉｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ，”Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９０（３）：７７２－９（１９９２）。ＲＡの動物モデルにおけるＭＣＰ－１及びＭＣＰ－１シグナル伝達の遮断は、ＲＡに関連するマクロファージの蓄積及び炎症誘発性サイトカインの発現に対するＭＣＰ－１の重要性も示している。Ｂｒｏｄｍｅｒｋｅｌ，Ｃ．Ｍ．ら，“Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｎｏｖｅｌ ｒｏｄｅｎｔ－ａｃｔｉｖｅ ＣＣＲ２ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ，ＩＮＣＢ３３４４，”Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７５（８）：５３７０－８（２００５）；Ｂｒｕｈｌ，Ｈ．ら，“Ｄｕａｌ ｒｏｌｅ ｏｆ ＣＣＲ２ ｄｕｒｉｎｇ ｉｎｉｔｉａｔｉｏ

n and progression of collagen-induced arthritis: evidence for regulatory activity of CCR2+ T cells,"J. Immunol. 172(2):890-8(2004);Gong, J. H.ら,"An antagonist of monocyte chemoattractant protein 1(MCP-1) inhibits arthritis in the MRL-lpr mouse model,"J. Exp. Med. 186(1):131-7(1997);65. Gong, J. H.ら,"Post-onset inhibition of murine arthritis using combined chemokine antagonist therapy,"Rheumatology,(Oxford43(1):39-42(2004)。

【0025】

脳、脳脊髄液(CSF)及び血液におけるMCP-1の過剰発現は、ヒトにおける慢性の及び急性のMSにも関連している。Mahad, D. J.及びR. M. Ransohoff,"The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE),"Semin. Immunol. 15(1):23-32(2003)。MCP-1は疾患の進行の間に脳において種々の細胞型によって過剰発現され、MSに関連する組織の損傷に介在するマクロファージ及びリンパ球の浸潤に寄与する。ヒトのMSに類似するモデルである実験的脳脊髄炎(EAE)マウスモデルにおけるMCP-1又はCCR2の遺伝子枯渇は、主としてCNSへのマクロファージの浸潤の低下のために疾患への耐性を生じる。Fife, B. T.ら,"CC chemokine receptor 2 is critical for induction of experimental autoimmune encephalomyelitis,"J. Exp. Med. 192(6):899-905(2000);Huang, D. R.ら,"Absence of monocyte chemoattractant protein 1 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and antigen-specific T helper cell type 1 immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis,"J. Exp. Med. 193(6):713-26(2001)。

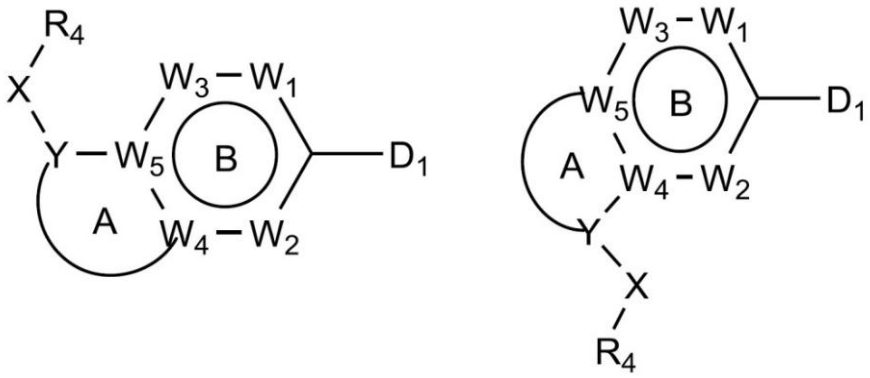
【0026】

前臨床のデータは、MCP-1及びCCR2の小分子及び大分子の阻害剤が炎症性及び自己免疫の適応にて治療剤としての潜在力を有することを示唆している。従って、本発明の態様の1つは、MCP-1及びCCR2に関連する循環器の状態、炎症性の状態及び自己免疫性の状態を治療するための化合物、組成物及び方法を提供する。

【0027】

従って、本発明は、ブロモドメインに結合することによってBETタンパク質の機能を阻害するのに有用である化合物、これら化合物の1以上を含む医薬組成物、及び癌、自己免疫疾患及び循環器疾患を含むが、これらに限定されない疾患及び状態の治療及び予防におけるこれら化合物又は組成物の使用を提供する。本発明の化合物は、式Ia又は式IIa:

【化１】



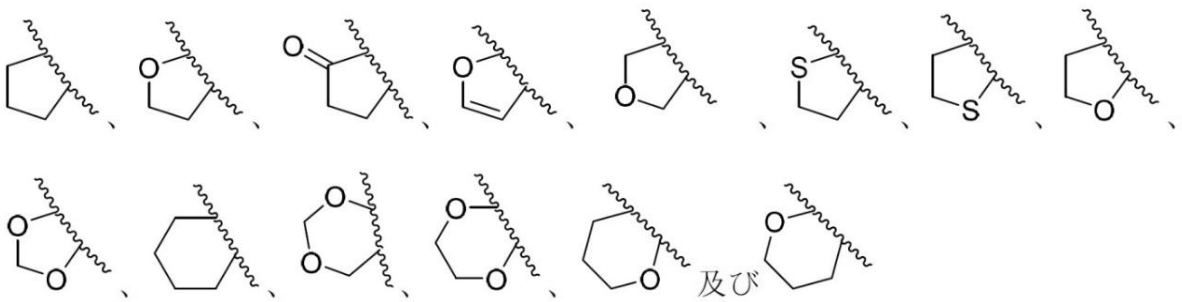
式Ｉａ　　式ＩＩａ

によって定義され、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物であり、

式中、

Ａは、Ａが置換された又は非置換の

【化２】



及び

であることができないという条件で

環Ｂに縮合する５員環又は６員環の単環式複素環から選択され；

Ｂは、６員環芳香族の炭素環又は複素環であり；

ＹはＮ、Ｃ及びＣＨから選択され；

W_1はＮ及びCR_1から選択され；

W_2はＮ及びCR_2から選択され；

W_3はＮ及びCR_3から選択され；

W_4及びW_5は独立してＮ、ＣＨ及びＣから選択され、又は代わりにW_4及びW_5は双方ともＣであり（たとえば、以下の式Ｉｂ及び式ＩＩｂを参照）；

W_1、W_2及びW_3は互いに同一であってもよく又は異なっていてもよく；

R_1及びR_2は独立して水素、重水素、アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－チオアルキル、アルコキシ、ケトン、エステル、カルボン酸、尿素、カルバメート、アミノ、アミド、ハロゲン、炭素環、複素環、スルホン、スルホキシド、スルフィド、スルホンアミド、及び－ＣＮから選択され；

R_3は、水素、$-NH_2$、－ＣＮ、$-N_3$、ハロゲン、及び重水素から選択され；又は代わりに、R_3は、$-NO_2$、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、$NHSO_2Me$、シクロアミノ、シクロアミド、－ＯＨ、$-SO_2Me$、SO_2Et、$-CH_2NH_2$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、及び－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅから選択され；

Ｘは、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-CH_2CH_2NH-$、$-CH_2CH_2S-$、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）CH_2-、－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2-、$-CH_2C(O)-$、$-CH_2CH_2C(O)-$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_2-$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ

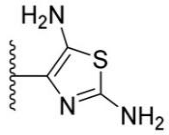
$_2$－、－Ｃ（Ｏ）ＳＣＨ$_2$－から選択され、その際、１以上の水素が独立して重水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、ケトンで置換されてもよく、Ｓがスルホキシド又はスルホンに酸化されてもよく；又は代わりに、Ｘは－ＮＨ－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、及びヒドロキシメチルから選択されてもよく、その際、１以上の水素が独立して重水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、ケトンで置換されてもよく、Ｓがスルホキシド又はスルホンに酸化されてもよく；

Ｒ$_4$は、４～７員環の炭素環及び複素環から選択され；又は代わりに、Ｒ$_4$は３員環の炭素環又は複素環であり；

Ｄ$_1$は、５員環の単環式炭素環及び複素環から選択され；又は代わりに、Ｄ$_1$は単環式複素環であり、その際、Ｄ$_1$は二重結合の一部である炭素原子を介してＢ環に連結され；

Ｒ$_3$が水素であり、Ａが５員環の環であるならば、Ｄ$_1$は

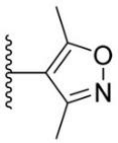
【化３】



であることができないという条件があり；

且つ、Ｄ$_1$が

【化４】



であり、Ｒ$_2$及びＲ$_3$が水素であり、Ｒ$_1$が－ＯＭｅであるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は

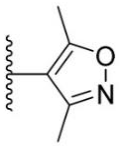
【化５】



ではないという条件があり；

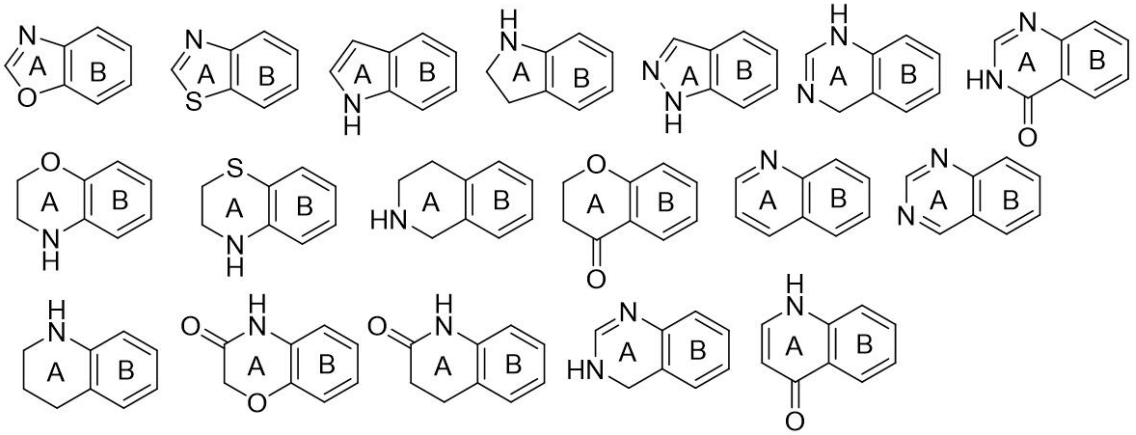
且つ、Ｄ$_1$が

【化６】

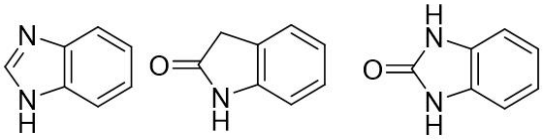


であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$のそれぞれが水素であるならば、Ａ－Ｂ二環式の環はＢ環が置換されない限り、

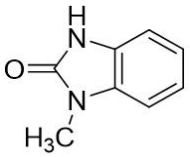
【化７】



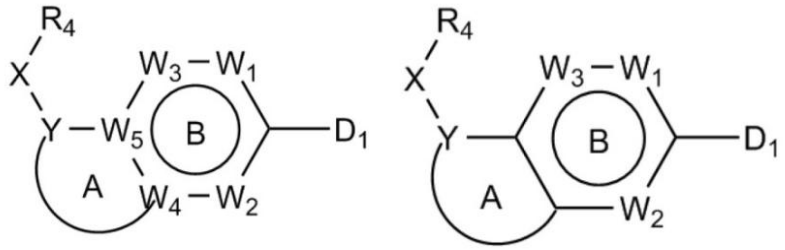
ではないという条件があり；
且つ、R_1、R_2、R_3のそれぞれが水素であるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は
【化８】



ではないという条件があり；
且つ、R_1、R_2、R_3のそれぞれが水素であるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は
【化９】

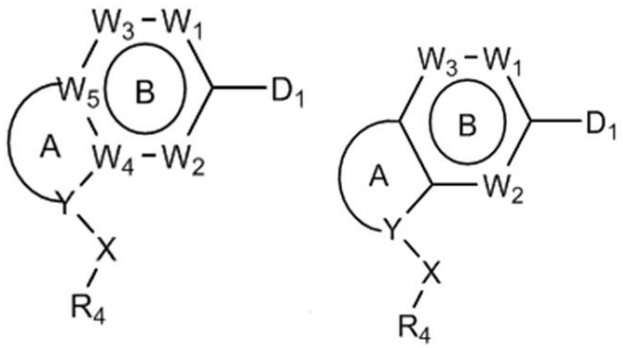


ではないという条件がある。
【００２８】
特定の実施形態では、Ａは５員環の環である。一部の実施形態では、ＹはＮ又はＣである。一部の実施形態では、R_1及びR_2は独立して水素、重水素、アルキル、－ＯＨ、－NH_2、チオアルキル、アルコキシ、ケトン、エステル、カルボン酸、尿素、カルバメート、アミノ、アミド、ハロゲン、スルホン、スルホキシド、スルフィド、スルホンアミド及び－ＣＮから選択される。一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、式Ｉｂの化合物であり、すなわち、式ＩのW_4及びW_5が双方ともＣである。
【化１０】



式Ｉａ　　式Ｉｂ

一部の実施形態では、式ＩＩａの化合物は式ＩＩｂの化合物であり、すなわち、式ＩのW_4及びW_5が双方ともＣである。
【化１１】



式ＩＩａ　　式ＩＩｂ

【００２９】
本発明の別の態様では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び／又は式ＩＩｂの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物と、１以上の薬学上許容

可能なキャリア、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【００３０】

本発明のさらに別の態様では、治療法にて、特にブロモドメイン阻害剤が必要とされる疾患又は状態の治療にて使用するための、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び／又は式ＩＩｂの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物、又はそのような化合物を含む医薬組成物が提供される。

【００３１】

本発明のさらに別の態様では、又はブロモドメイン阻害剤が必要とされる疾患又は状態の治療のための薬物の製造において式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び／又は式ＩＩｂの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物が提供される。

定義

【００３２】

本明細書で使用されるとき、以下の用語、語句及び記号は一般に、それらが使用される文脈が別の面で指示する程度を除いて、以下で述べられる意味を有するように意図される。以下の略語及び用語は全体を通して指示された意味を有する。

【００３３】

本明細書で使用されるとき、「循環器疾患」はＢＥＴの阻害が介在する心臓及び循環系の疾患、障害及び状態を指す。コレステロール又は脂質に関連する障害を含む例となる循環器疾患には、急性冠動脈症候群、狭心症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、頸動脈アテローム性動脈硬化症、脳血管疾患、脳梗塞、鬱血性心不全、先天性心疾患、冠動脈心疾患、冠状動脈疾患、冠動脈プラーク安定化、脂肪異常症、異常リポタンパク血症、内皮機能不全、家族性高コレステロール血症、家族性複合型脂質異常症、低αリポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高βリポタンパク血症、高コレステロール血症、高血圧症、高脂血症、間欠性跛行、虚血、虚血性再潅流傷害、虚血性心疾患、心臓虚血、メタボリックシンドローム、多発梗塞性認知症、心筋梗塞、肥満、末梢血管疾患、再潅流傷害、再狭窄、腎動脈アテローム性動脈硬化症、リウマチ性心疾患、卒中、血栓性障害、一過性虚血性発作、並びにアルツハイマー病、肥満、糖尿病、症候群Ｘ、性的不能、多発性硬化症、パーキンソン病及び炎症性疾患に関連するリポタンパク質の異常が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３４】

本明細書で使用されるとき、「炎症性疾患」は、ＢＥＴの阻害が介在する疾患、障害及び状態を指す。例となる炎症性疾患には、関節炎、喘息、皮膚炎、乾癬、嚢胞性線維症、移植後後期及び慢性の固形臓器拒絶、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性大腸疾患、自己免疫性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性血管障害、眼の炎症、ブドウ膜炎、鼻炎、虚血性再潅流傷害、血管形成後再狭窄、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、糸球体腎炎、グレーブス病、消化管アレルギー、結膜炎、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈疾患、狭心症及び小動脈疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３５】

本明細書で使用されるとき、「癌」はＢＥＴ阻害が介在する疾患、障害及び状態を指す。例となる癌には、慢性リンパ性白血病及び多発性骨髄腫、濾胞性リンパ腫、胚中心表現型を伴うびまん性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫及び活性化異型大細胞リンパ腫、神経膠芽腫及び原発性神経外胚葉性腫瘍、横紋筋肉腫、前立腺癌、乳癌、ＮＭＣ（ＮＵＴ正中線癌）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性Ｂリンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、黒色腫、混合系列白血病、多発性骨髄腫、前骨髄性白血病（ＰＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、神経膠芽腫、髄芽細胞腫、肺癌（ＮＳＣＬＣ、ＳＣＬＣ）及び結腸癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３６】

「対象」は、治療、観察又は実験の目的である又は目的であるであろう哺乳類のような動物を指す。本明細書で記載される方法はヒトの治療法及び獣医学応用の双方に有用であ

り得る。一実施形態では、対象はヒトである。

【００３７】

本明細書で使用されるとき、「治療」又は「治療すること」は、疾患又は障害、又はその少なくとも１つの認識できる症状の改善を指す。別の実施形態では、「治療」又は「治療すること」は、患者によって必ずしも認識できない少なくとも１つの測定可能な身体パラメータの改善を指す。さらに別の実施形態では、「治療」又は「治療すること」は、疾患又は障害の進行を阻害すること、身体的に、たとえば、認識できる症状の安定化又は生理的に身体パラメータの安定化、又はその双方を指す。さらに別の実施形態では、「治療」又は「治療すること」は、疾患又は障害の発症を遅らせることを指す。たとえば、コレステロール障害を治療することは血中コレステロールレベルを低下させることを含み得る。

【００３８】

本明細書で使用されるとき、「予防」又は「予防すること」は所与の疾患又は障害をもたらすリスクの軽減を指す。

【００３９】

２つの文字又は記号の間ではないダッシュ「－」は置換基の連結の点を指し示すのに使用される。たとえば、－ＣＯＮＨ$_2$は炭素原子を介して連結される。

【００４０】

「任意の」又は「任意で」によって、その後に記載される事象又は状況が起きてもよく又は起きなくてもよく、記載は事象が起きる例及び事象が起きない例を含むことを意味する。たとえば、「任意で置換されるアリール」は以下で定義されるような「アリール」及び「置換されたアリール」の双方を包含する。１以上の置換基を含有する基に関して、そのような基は、立体的に実現困難である、合成上実現可能ではない、及び／又は本質的に不安定である置換又は置換パターンを導入するようには意図されないことが当業者によって理解されるであろう。

【００４１】

本明細書で使用されるとき、用語「水和物」は、定比の又は非定比の量の水が結晶構造に組み込まれる結晶形態を指す。

【００４２】

用語「アルケニル」は本明細書で使用されるとき、たとえば、（Ｃ$_2$－Ｃ$_8$）アルケニルと本明細書で呼ばれる２～８の炭素原子の直鎖基又は分枝鎖基のような、少なくとも１つの炭素／炭素二重結合を有する不飽和の直鎖又は分枝鎖の炭化水素を指す。例となるアルケニル基には、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、２－エチルヘキセニル、２－プロピル－２－ブテニル、及び４－（２－メチル－３－ブテン）－ペンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４３】

用語「アルコキシ」は本明細書で使用されるとき、酸素に連結されたアルキル基を指す（－Ｏ－アルキル）。「アルコキシ」基には、酸素に連結されたアルケニル基（「アルケニルオキシ」）又は酸素に連結されたアルキニル基（「アルキニルオキシ」）も含まれる。例となるアルコキシ基には、（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルコキシと本明細書で呼ばれる１～８の炭素原子のアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を伴った基が挙げられるが、これらに限定されない。例となるアルコキシ基にはメトキシ及びエトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４４】

用語「アルキル」は本明細書で使用されるとき、（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルと本明細書で呼ばれる１～８の炭素原子の直鎖基又は分枝鎖基のような飽和の直鎖又は分枝鎖の炭化水素を指す。例となるアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、３メチル－１－ブチル、２－メチル－３－ブチル、２，２－ジメチル－１－プロピル、２－メチル－

１－ペンチル、３メチル－１－ペンチル、４－メチル－１－ペンチル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４メチル－２－ペンチル、２，２－ジメチル－１－ブチル、３，３－ジメチル－１－ブチル、２－エチル－１－ブチル、ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

用語「アルキニル」は本明細書で使用されるとき、たとえば、（C_2－C_8）アルキニルと本明細書で呼ばれる２～８の炭素原子の直鎖基又は分枝鎖基のような、少なくとも１つの炭素／炭素三重結合を有する不飽和の直鎖又は分枝鎖の炭化水素を指す。例となる例となるアルキニルには、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、４－メチル－１－ブチニル、４－プロピル－２－ペンチニル及び４－ブチル－２－ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４６】

用語「アミド」は本明細書で使用されるとき、形態－NR_aC（O）（R_b）－又は－C（O）NR_bR_cを指し、式中、R_a、R_b及びR_cはそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及び水素から選択される。アミドは炭素、窒素、R_b又はR_cを介して別の基に連結することができる。アミドは環状であってもよく、たとえば、R_b及びR_cは連結されて、５員環又は６員環の環のような３～８員環の環を形成してもよい。用語「アミド」は、たとえば、スルホンアミド、尿素、ウレイド、カルバメート、カルバミン酸及びそれらの環状型のような基を包含する。用語「アミド」はまたカルボキシ基に連結されたアミド基、たとえば、－アミド－ＣＯＯＨ又は－アミド－ＣＯＯＮａのような塩、カルボキシ基に連結されたアミノ基（たとえば、－アミノ－ＣＯＯＨ又は－アミノ－ＣＯＯＮａのような塩）も包含する。

【００４７】

用語「アミン」又は「アミノ」は本明細書で使用されるとき、形態－NR_dR_e又は－N（R_d）R_e－を指し、式中、R_d及びR_eは、独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、カルバメート、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、複素環、及び水素から選択される。アミノは窒素を介して親分子基に連結することができる。アミノはまた環状であってもよく、たとえば、R_d及びR_eの２つが一緒に又はＮと共に連結されて３～１２員環の環（たとえば、モルフォリノ又はピペリジニル）を形成してもよい。用語アミノはまた任意のアミノ基の相当する四級アンモニウム塩も含む。例となるアミノ基には、アルキルアミノ基が挙げられ、その際、R_d又はR_eの少なくとも一方がアルキル基である。一部の実施形態では、Ｒｄ及びＲｅはそれぞれヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、エステル又はアミノによって任意で置換され得る。

【００４８】

用語「アリール」は本明細書で使用されるとき、モノ－、ジ－又は他の多重炭素環の芳香族環系を指す。アリール基は、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択される１以上の環に任意で縮合することができる。本開示のアリール基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、及びチオケトンから選択される基で置換することができる。例となるアリール基には、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル及びナフチルと同様に、５，６，７，８－テトラヒドロナフチルのようなベンゾ縮合カルボン酸部分が挙げられるが、これらに限定されない。例となるアリール基には、「（C_6）アリール」と本明細書で呼ばれる、環が６の炭素原子を含む単環式の芳香族環系が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４９】
用語「アリールアルキル」は本明細書で使用されるとき、少なくとも１つのアリール置換基を有するアルキル基（たとえば、－アリール－アルキル－）を指す。例となるアリールアルキルには、「（Ｃ$_{6}$）アリールアルキル」と本明細書で呼ばれる、環が６の炭素原子を含む単環式の芳香族環系を有するアリールアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００５０】
用語「カルバメート」は本明細書で使用されるとき、形態Ｒ$_{g}$ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{h}$）－、－Ｒ$_{g}$ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{h}$）Ｒ$_{i}$－、又は－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_{h}$Ｒ$_{i}$を指し、その際、Ｒ$_{g}$、Ｒ$_{h}$及びＲ$_{i}$はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル及び水素から選択される。例となるカルバメートには、アリールカルバメート又はヘテロアリールカルバメート（たとえば、Ｒ$_{g}$、Ｒ$_{h}$及びＲ$_{i}$の少なくとも１つがアリール又はヘテロアリール、たとえば、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン及びピラジンから独立して選択され）が挙げられるが、これらに限定されない。
【００５１】
用語「炭素環」は本明細書で使用されるとき、アリール基又はシクロアルキル基を指す。
【００５２】
用語「カルボキシ」は本明細書で使用されるとき、－ＣＯＯＨ又はその相当するカルボン酸塩（たとえば、－ＣＯＯＮａ）を指す。用語カルボキシには、「カルボキシカルボニル」、たとえば、カルボニル基に連結されたカルボキシ基、たとえば、－Ｃ（Ｏ）－ＣＯＯＨ又は－Ｃ（Ｏ）－ＣＯＯＮａのような塩も含まれる。
【００５３】
用語「シアノ」は本明細書で使用されるとき、－ＣＮを指す。
【００５４】
用語「シクロアルコキシ」は本明細書で使用されるとき、酸素に連結されたシクロアルキル基を指す。
【００５５】
用語「シクロアルキル」は本明細書で使用されるとき、シクロアルカンに由来する「（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$）シクロアルキル」と本明細書で呼ばれる、３～１２の炭素又は３～８の炭素の飽和又は不飽和の環状、二環式又は架橋二環式の炭化水素基を指す。例となるシクロアルキルには、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン及びシクロペンテンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、及びチオケトンによって置換され得る。シクロアルキル基は、飽和又は不飽和の他のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロシクリル基に縮合することができる。
【００５６】
用語「ジカルボン酸」は本明細書で使用されるとき、飽和及び不飽和の炭化水素ジカルボン酸及びその塩のような少なくとも２つのカルボン酸基を含有する基を指す。例とナウジカルボン酸にはアルキルジカルボン酸が挙げられる。ジカルボン酸は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、及びチオケトンによって置換され得る。ジカルボン酸には、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スベリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、マレイン酸、フタ

ル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、フマル酸、（＋）（－）－リンゴ酸、（＋）（－）酒石酸、イソフタル酸、及びテレフタル酸が挙げられるが、これらに限定されない。ジカルボン酸にはさらに、たとえば、無水物、イミド、ヒドラジド（たとえば、無水コハク酸及びスクシンイミド）のようなカルボン酸誘導体が含まれる。

【００５７】

用語「エステル」は構造Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{j}$－、－Ｒ$_{k}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ$_{j}$－又は－Ｒ$_{k}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－を指し、その際、Ｏは水素に結合せず、Ｒ$_{j}$及びＲ$_{k}$は独立してアルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、エーテル、ハロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択される。Ｒ$_{k}$は水素であることができるが、Ｒ$_{j}$は水素であることができない。エステルは環状であってもよく、たとえば、炭素原子とＲ$_{j}$、酸素原子とＲ$_{k}$、又はＲ$_{j}$とＲ$_{k}$は連結されて３～１２員環の環を形成し得る。例となるエステルには、Ｒｊ又はＲｋの少なくとも一方が、たとえば、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－アルキル－、及びアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－アルキル－のようなアルキルであるアルキルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。例となるエステルには、アリールエステル、又はたとえば、Ｒｊ又はＲｋの少なくとも一方が、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン及びピラジンのようなヘテロアリール基であるヘテロアリールエステル、たとえば、ニコチン酸エステルも挙げられる。例となるエステルには、酸素が親分子と結合する構造－Ｒ$_{k}$Ｃ（Ｏ）Ｏ－を有する逆エステルも挙げられる。例となる逆エステルには、スクシネート、Ｄ－アルギニネート、Ｌ－アルギニネート、Ｌ－リジネート及びＤ－リジネートが挙げられる。エステルには無水カルボン酸及び酸ハロゲン化合物も含まれる。

【００５８】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は本明細書で使用されるとき、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを指す。

【００５９】

用語「ハロアルキル」は本明細書で使用されるとき、１以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。「ハロアルキル」はまた１以上のハロゲン原子で置換されたアルケニル基又はアルキニル基も包含する。

【００６０】

用語「ヘテロアリール」は本明細書で使用されるとき、１以上のヘテロ原子、たとえば、１～３の窒素、酸素及びイオウのようなヘテロ原子を含有する単環式、二環式又は多環式の芳香族環系を指す。ヘテロアリールは、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、及びチオケトンを含む１以上の置換基で置換することができる。ヘテロアリールはまた非芳香族環にも縮合することができる。ヘテロアリール基の説明に役立つ例には、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、（１，２，３）－及び（１，２，４）－トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、フェニル、イソオキサゾリル、及びオキサゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。例となるヘテロアリール基には、環が２～５の炭素原子と１～３のヘテロ原子を含み、「（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$）ヘテロアリール」と呼ばれる単環式芳香族環が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６１】

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環状」は本明細書で使用されるとき、窒素、酸素及びイオウから独立して選択される１、２又は３のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和の３、４、５、６又は７員環の環を指す。複素環は芳香族（ヘテロアリール

）であることができ、又は非芳香族であることができる。複素環はアルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、及びチオケトンを含む１以上の置換基で置換することができる。複素環には、上記複素環の環のいずれかがアリール、シクロアルキル及び複素環から独立して選択される１又は２の環に縮合される二環式、三環式及び四環式の基も含まれる。例となる複素環には、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ビオチニル、シンノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルフォリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン－２－オニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルフォリニル、チオピラニル、及びトリアゾリルが挙げられる。

【００６２】

用語「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」は本明細書で使用されるとき、－ＯＨを指す。

【００６３】

用語「ヒドロキシアルキル」は本明細書で使用されるとき、アルキル基に連結されたヒドロキシを指す。

【００６４】

用語「ヒドロキシアリール」は本明細書で使用されるとき、アリール基に連結されたヒドロキシを指す。

【００６５】

用語「ケトン」は本明細書で使用されるとき、構造－Ｃ（Ｏ）－Ｒｎ（たとえば、アセチル又は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$）又は－Ｒ$_n$－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_o$－を指す。ケトンは、Ｒ$_n$又はＲ$_o$を介して別の基に連結することができる。Ｒ$_n$又はＲ$_o$はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリールであることができ、又はＲ$_n$又はＲ$_o$は連結されて３～１２員環の環を形成することができる。

【００６６】

用語「モノエステル」は本明細書で使用されるとき、カルボン酸の一方がエステルとして官能化され、カルボン酸の他方が遊離のカルボン酸又はカルボン酸の塩であるジカルボン酸の類似体を指す。モノエステルの例には、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スベリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、シュウ酸及びマレイン酸のモノエステルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６７】

用語「フェニル」は本明細書で使用されるとき、６員環の炭素環芳香族の環を指す。フェニル基はシクロヘキサン環又はシクロペンタン環に縮合することができる。フェニルは、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、及びチオケトンを含む１以上の置換基で置換することができる。

【００６８】
用語「チオアルキル」は本明細書で使用されるとき、イオウに連結されたアルキル基を指す（－Ｓ－アルキル）。
【００６９】
「アルキル」基、「アルケニル」基、「アルキニル」基、「アルコキシ」基、「アミノ」基及び「アミド」基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボニル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、チオケトン、ウレイド及びＮから選択される少なくとも１つの基によって任意で置換し、又は中断し、又は分岐させることができる。置換基を分岐させて置換された又は非置換の複素環又はシクロアルキルを形成してもよい。
【００７０】
本明細書で使用されるとき、任意で置換された置換基上での好適な置換は、本開示の化合物又はそれを調製するのに有用な中間体の合成上又は薬学上の有用性を無効にしない基を指す。好適な置換の例には、C_{1-8}アルキル、アルケニル又はアルキニル；C_{1-6}アリール、C_{2-5}ヘテロアリール；C_{3-7}シクロアルキル；C_{1-8}アルコキシ；C_{6}アリールオキシ；－ＣＮ；－ＯＨ；オキソ；ハロ、カルボキシ；アミノ、たとえば、－ＮＨ（C_{1-8}アルキル）、－Ｎ（C_{1-8}アルキル）$_2$、－ＮＨ（（C_{6}）アリール）、又は－Ｎ（（C_{6}）アリール）$_2$；ホルミル；ケトン、たとえば、－ＣＯ（C_{1-8}アルキル）、－ＣＯ（（C_{6}アリール）エステル、たとえば、－CO_2（C_{1-8}アルキル）及び－CO_2（C_{6}アリール）が挙げられるが、これらに限定されない。当業者は、本開示の化合物の安定性及び薬学上や合成上の活性に基づいて好適な置換を容易に選択することができる。
【００７１】
用語「薬学上許容可能なキャリア」は本明細書で使用されるとき、医薬投与に適合する任意の及びすべての溶媒、分散媒、コーティング、等張剤及び吸収遅延剤等を指す。薬学上活性のある物質のためのそのような媒体及び剤の使用は当該技術で周知である。組成物はまた補完的な、追加の又は向上した治療機能を提供する他の活性化合物も含有し得る。
【００７２】
用語「薬学上許容可能な組成物」は本明細書で使用されるとき、１以上の薬学上許容可能なキャリアと一緒に製剤化される、本明細書で開示される少なくとも１つの化合物を含む組成物を指す。
【００７３】
用語「薬学上許容可能なプロドラッグ」は本明細書で使用されるとき、健全な医学判断の範囲内にあり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応を伴わずにヒト及び低級動物の組織との接触での使用に好適であり、理に適った利益／リスクの比に釣り合う、可能であれば本開示の化合物の両性イオン形態と同様に、意図される使用に有効である、本開示の化合物のプロドラッグを表す。議論は、双方とも参照によって本明細書に組み入れられるＨｉｇｕｃｈｉら，“Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，” ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，第１４巻，及びＲｏｃｈｅ，Ｅ．Ｂ．編．Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７にて提供されている。
【００７４】
用語「薬学上許容可能な塩」は本組成物で使用される化合物に存在し得る酸性基又は塩基性基の塩を指す。本来塩基性である本組成物に含まれる化合物は種々の無機酸及び有機酸との多種多様な塩を形成することが可能である。そのような塩基性化合物の薬学上許容可能な酸付加塩を調製するのに使用され得る酸は、硫酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酢

酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチアニン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩（１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエ酸塩）を含むが、これらに限定されない非毒性の酸付加塩、すなわち、薬学上許容可能なアニオンを含有する塩を形成するものである。アミノ部分を含む本組成物に含まれる化合物は、上述の酸に加えて種々のアミノ酸との薬学上許容可能な塩を形成し得る。本来酸性である、本組成物に含まれる化合物は、種々の薬学上許容可能なカチオンとの塩基塩を形成することが可能である。そのような塩の例には、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、特にカルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩及び鉄塩が挙げられる。

【００７５】

本開示の化合物は１以上のキラル中心及び／又は二重結合を含有し得るので、たとえば、幾何異性体、エナンチオマー又はジアステレオマーのような立体異性体として存在し得る。用語「立体異性体」は本明細書で使用されるとき、幾何異性体、エナンチオマー又はジアステレオマーすべてから成る。これらの化合物は、立体異性を持ち得る炭素原子のまわりの置換基の構成に応じて記号「Ｒ」又は「Ｓ」によって指名され得る。本開示はこれらの化合物の種々の立体異性体及びそれらの混合物を包含する。立体異性体にはエナンチオマー及びジアステレオマーが含まれる。エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物は命名法にて「（±）」で指名され得るが、技量のある熟練者は構造が暗にキラル中心を示し得ることを認識するであろう。

【００７６】

本開示の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心又は立体異性のある中心を含有する市販の出発物質から合成で調製することができ、又はラセミ混合物を調製した後、当業者に周知の分割方法によって調製することができる。これらの分割方法は、（１）エナンチオマー混合物のキラル補助剤への連結、得られるジアステレオマー混合物の再環化又はクロマトグラフィによる分離及び補助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、（２）光学的に活性のある分割剤を採用する塩形成、又は（３）キラルクロマトグラフィカラムにおける光学エナンチオマーの混合物の直接分離によって例示される。立体異性体混合物は、たとえば、キラル相ガスクロマトグラフィ、キラル相高速液体クロマトグラフィ、キラル塩複合体として化合物を結晶化すること、又はキラル溶媒にて化合物を結晶化することのような周知の方法によってその構成成分の立体異性体に分割することもできる。立体異性体は、周知の不斉合成法によって立体異性体的に純粋な中間体、試薬及び触媒からも得ることができる。

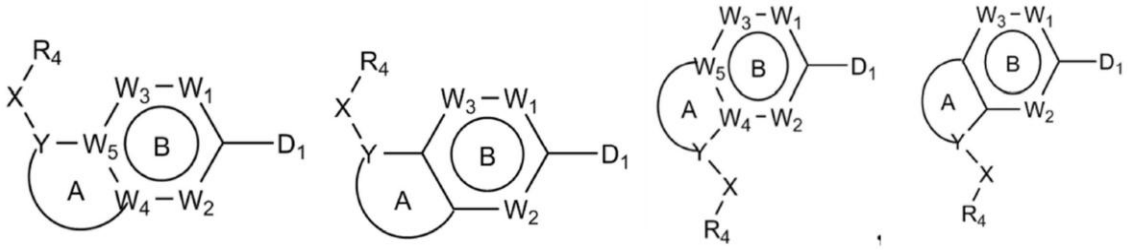
【００７７】

幾何異性体も本開示の化合物に存在することができる。本開示は、炭素／炭素二重結合の周辺での置換基の配置又は炭素環の周辺での置換基の配置の結果生じる種々の幾何異性体及びそれらの混合物を包含する。炭素／炭素二重結合の周辺での置換基は「Ｚ」又は「Ｅ」構成で存在するとして指名されるが、その際、用語「Ｚ」及び「Ｅ」はＩＵＰＡＣ標準に従って使用される。特に特定されない限り、二重結合を描く構造はＥ異性体及びＺ異性体の双方を包含する。

【００７８】

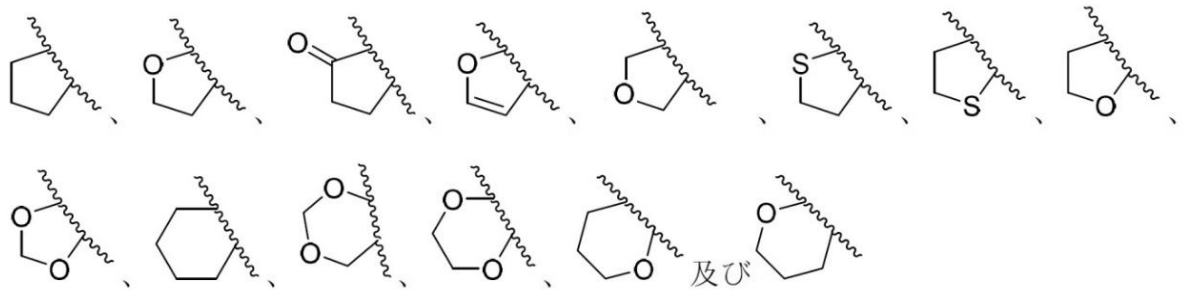
炭素／炭素二重結合の周辺の置換基は代わりに「シス」又は「トランス」と呼ぶことができ、その際、「シス」は二重結合と同側における置換基を表し、「トランス」は二重結合とは反対側における置換基を表す。炭素環の周辺の置換基の配置は「シス」又は「トランス」として指名される。用語「シス」は環の面と同側における置換基を表し、用語「トランス」は環の面とは反対側における置換基を表す。置換基が環の面の同側と反対側の双方に配置される化合物の混合物は「シス／トランス」と指名される。

【００７９】
本明細書で開示される化合物は互変異性体として存在してもよく、双方の互変異性体形態は一方のみの互変異性体構造が描かれるとしても本開示の範囲によって包含されるように意図される。
【発明を実施するための形態】
【００８０】
本発明は、化合物の構造が式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び／又は式ＩＩｂ：
【化１２】



式Ｉａ　式Ｉｂ　式ＩＩａ　式ＩＩｂ

によって定義される、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物である化合物及びそれら化合物の１以上を含む医薬組成物を提供するが、
式中、
Ａは、Ａが置換された又は非置換の
【化１３】



であることができないという条件で
環Ｂに縮合する任意で置換される５員環又は６員環の単環式複素環から選択され；
Ｂは、６員環芳香族の炭素環又は複素環であり；
ＹはＮ及びＣから選択され；
W_1はＮ及びCR_1から選択され；
W_2はＮ及びCR_2から選択され；
W_3はＮ及びCR_3から選択され；
W_4及びW_5は存在するならばＮ、ＣＨ及びＣから独立して選択され；
W_1、W_2及びW_3は互いに同一であってもよく又は異なっていてもよく；
Ｘは、－ＮＨ－、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-CH_2CH_2NH-$、$-CH_2CH_2S-$、－Ｃ（Ｏ）－、$-C(O)CH_2-$、$-C(O)CH_2CH_2-$、$-CH_2C(O)-$、$-CH_2CH_2C(O)-$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、$-C(O)NHCH_2-$、$C(O)OCH_2-$、$-C(O)SCH_2-$、－ＣＨ（ＯＨ）－、及び$-CH(CH_3)-$から選択され、その際、１以上の水素は独立して重水素、ヒドロキシメチル、ハロゲン、$-CF_3$、ケトンで置き換えられてもよく、Ｓはスルホキシド又はスルホンに酸化されてもよく；
R_4は、３～７員環の炭素環及び複素環から選択され；
D_1は、D_1がD_1環の中で二重結合の一部である炭素原子を介してＢ環に連結される

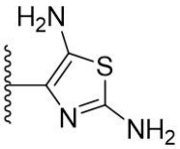
５員環の単環式複素環から選択され；

R_1及びR_2は独立して水素、重水素、アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－チオアルキル、アルコキシ、ケトン、エステル、カルボン酸、尿素、カルバメート、アミノ、アミド、ハロゲン、スルホン、スルホキシド、スルフィド、スルホンアミド、及び－ＣＮから選択され；

R_3は、水素、－NH_2、－ＣＮ、－N_3、ハロゲン、重水素、－NO_2、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、$NHSO_2Me$、シクロアミノ、シクロアミド、－ＯＨ、－SO_2Me、SO_2Et、－CH_2NH_2、－Ｃ（Ｏ）NH_2、及び－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅから選択され；

R_3が水素であり、Ａが５員環の環であるならば、D_1は

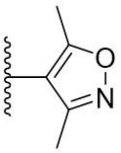
【化１４】



であることができないという条件があり；

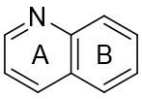
且つ、D_1が

【化１５】



であり、R_2及びR_3が水素であり、R_1が－ＯＭｅであるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は

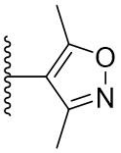
【化１６】



ではないという条件があり；

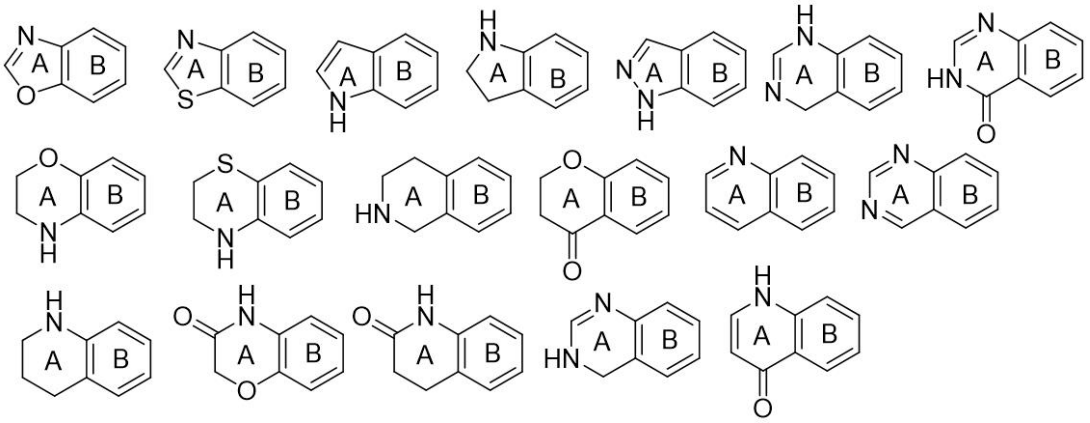
且つ、D_1が

【化１７】



であり、R_1、R_2、R_3のそれぞれが水素であるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は、Ｂ環が置換されない限り、

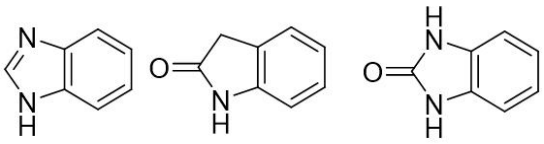
【化１８】



ではないという条件があり；

且つ、R_1、R_2、R_3のそれぞれが水素であるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は

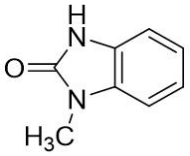
【化１９】



ではないという条件があり；

且つ、R_1、R_2、R_3のそれぞれが水素であるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は

【化２０】



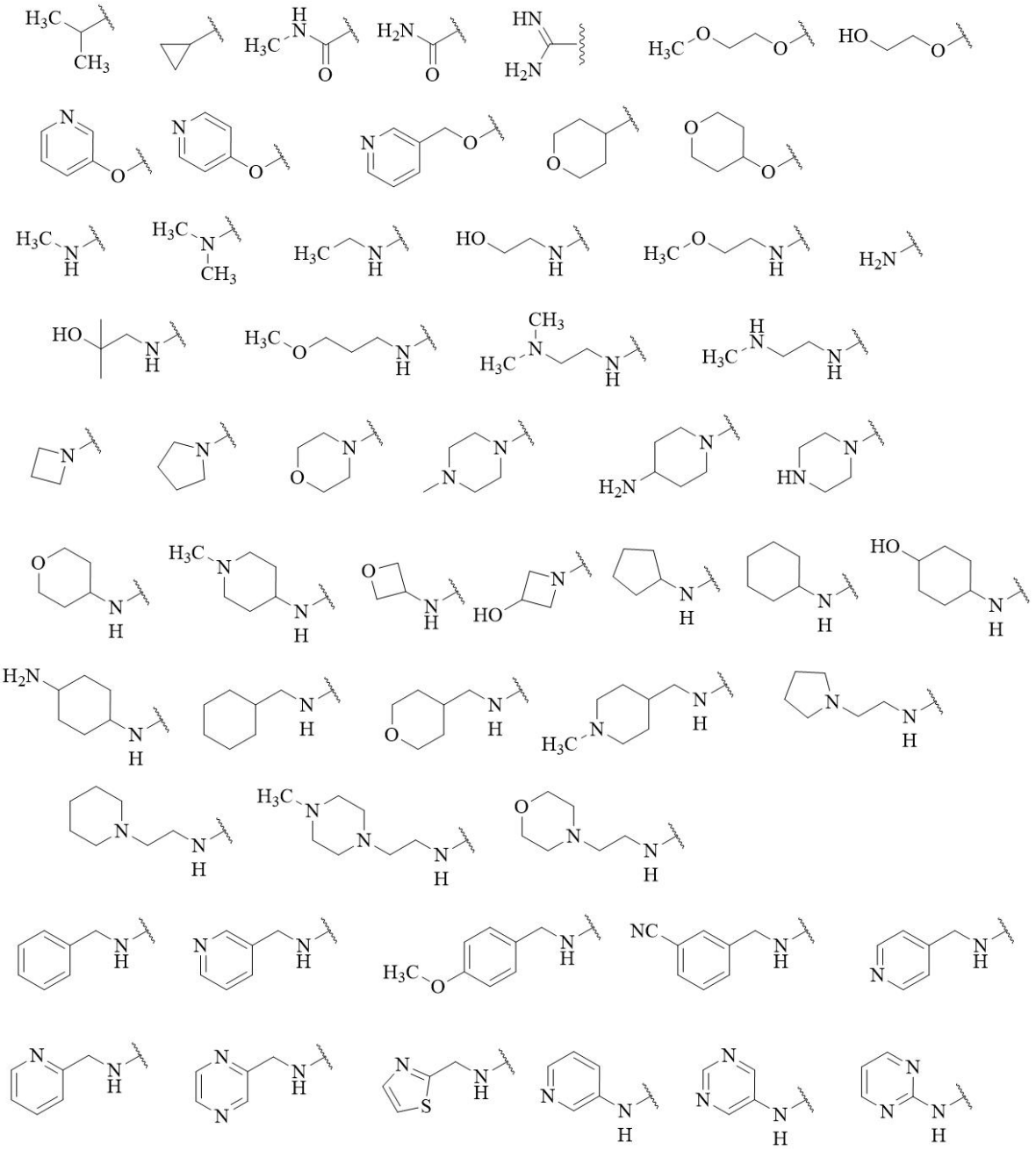
ではないという条件がある。

【００８１】

一部の実施形態では、Ａ環、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ又はＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物は、任意でＺによって置換され、その際、Ｚは水素、重水素、－NH_2、アミノ（たとえば、－NH（C_1－C_5）、－N（C_1－C_5）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（C_4－C_6）、－ＮＨ炭素環（C_4－C_6））、アルキル（C_1－C_6）、チオアルキル（C_1－C_6）、アルケニル（C_1－C_6）、及びアルコキシ（C_1－C_6）から選択される。一部の実施形態では、Ｚは、

【化２１】

-Me, -CF_3, -Et, CH_3CH_2O-, CF_3CH_2-, -SMe, -SOMe, -SO_2Me, -CN,

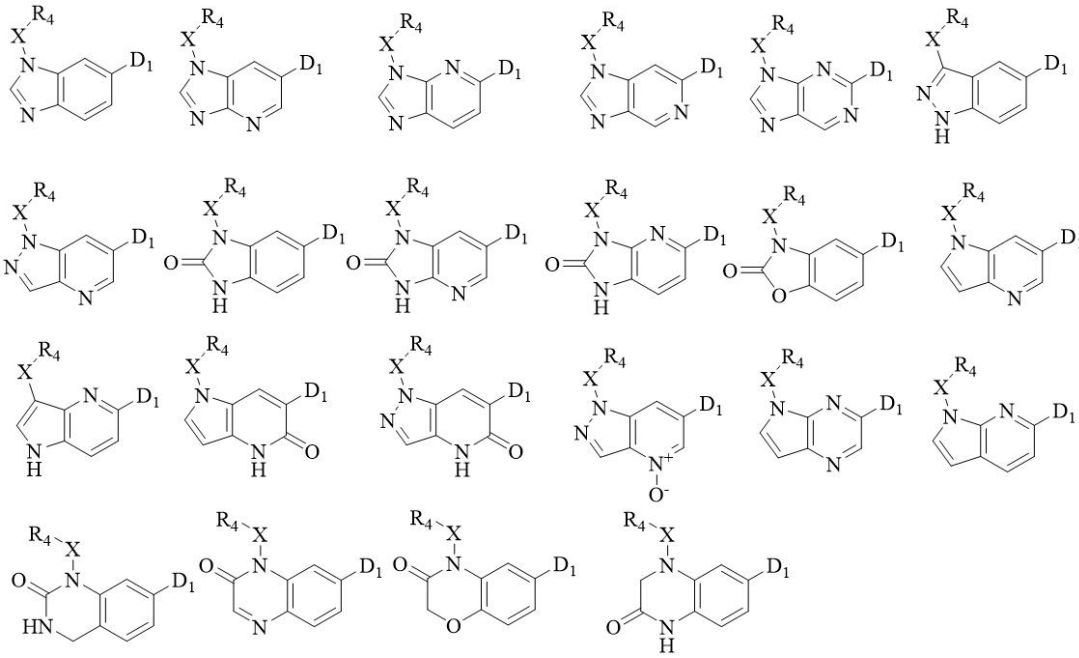


から選択される。

【００８２】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ又はＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物は、水素、重水素、－NH_2、アミノ（たとえば、ＮＨ（C_1－C_5）、炭素環（C_1－C_5）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（C_4－C_6）、－ＮＨ炭素環（C_4－C_6））、複素環（C_4－C_6）、炭素環（C_4－C_6）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－CF_3、アルキル（C_1－C_6）、チオアルキル（C_1－C_6）、アルケニル（C_1－C_6）、及びアルコキシ（C_1－C_6）から独立して選択される基によって任意で置換され得る

【化２２】

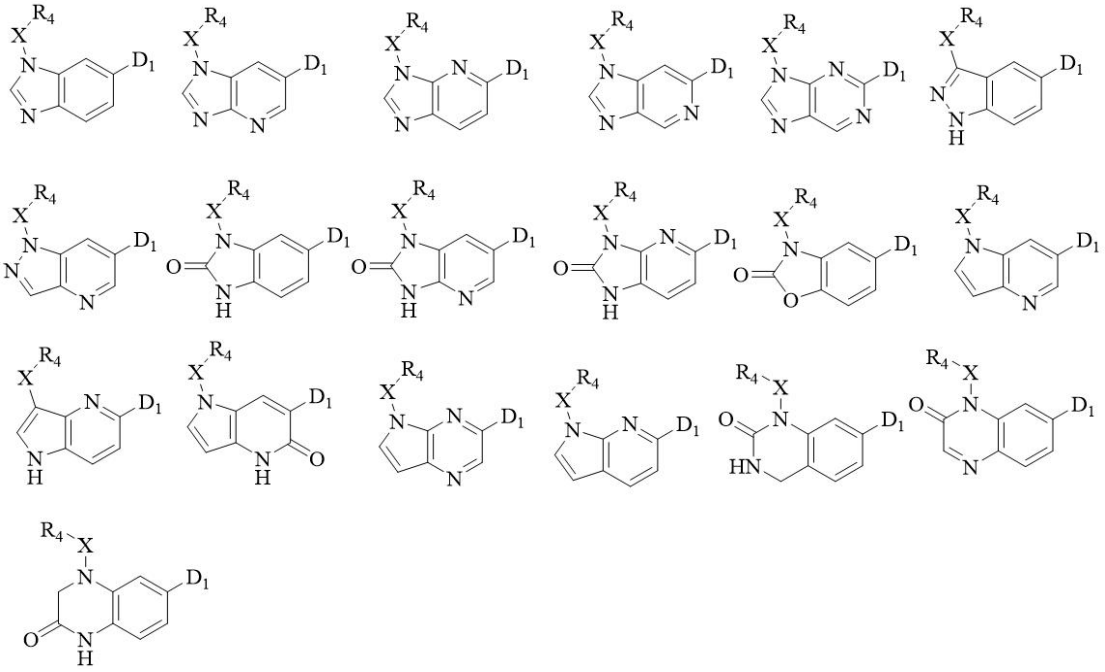


から選択され、その際、Ｘ、Ｒ$_4$及びＤ$_1$は本明細書で開示される実施形態について定義されたとおりである。

【００８３】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ又はＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物は、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）から独立して選択される基によって任意で置換され得る

【化２３】

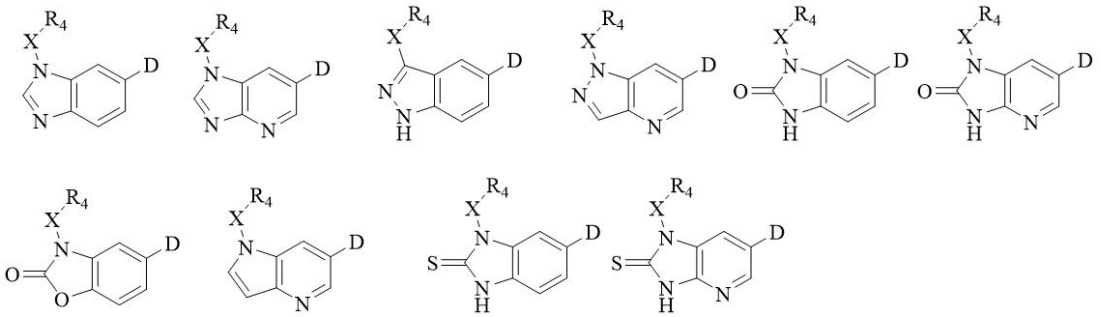


から選択され、その際、Ｘ、Ｒ$_4$及びＤ$_1$は本明細書で開示される実施形態について定義されたとおりである。

【００８４】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ又はＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物は、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）から独立して選択される基によって任意で置換され得る

【化２４】

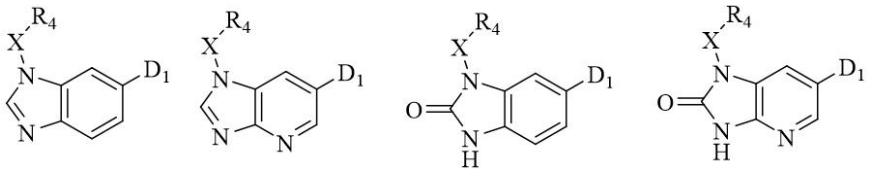


から選択され、その際、Ｘ、Ｒ$_4$及びＤ$_1$は本明細書で開示される実施形態について定義されたとおりである。

【００８５】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ又はＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物は、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）から独立して選択される基によって任意で置換され得る

【化２５】

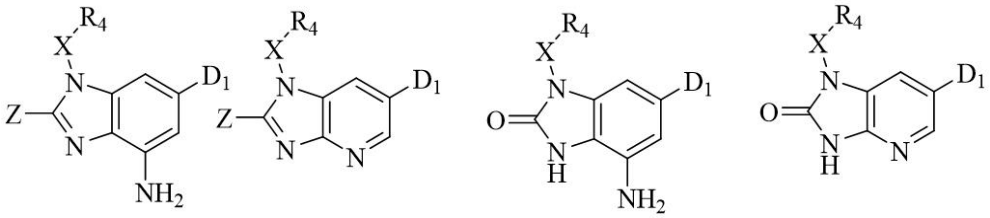


から選択され、Ｘ、Ｒ$_4$及びＤ$_1$の定義は本明細書で開示される実施形態について定義されたとおりである。

【００８６】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ又はＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物は、

【化２６】

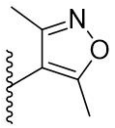


から選択され、その際、Ｚは水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複

素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）；カルボキシルから選択され；

Ｄ$_1$は

【化２７】



であり；

Ｘは－ＣＨ$_2$－及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され；

Ｒ$_4$は、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、ＣＮ、及び－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）から独立して選択される１以上の基と共に独立して選択される基によって任意で置換されるフェニル環であり、その際、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルはＦ、Ｃｌ又はＢｒによって任意で置換され得る。

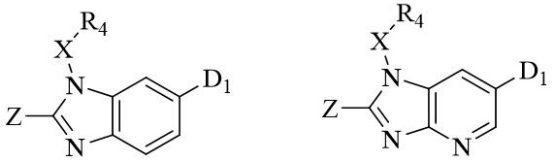
【００８７】

特定の実施形態では、Ｒ$_4$は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びブチルから選択される１以上のアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）；メトキシ、エトキシ及びイソプロポキシから選択されるアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）；Ｆ及びＣｌから選択されるハロゲン；及び－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ及び－Ｓｂｕから選択されるチオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）によって任意で置換されるフェニル環である。

【００８８】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ又はＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＡ－Ｂ二環式の環は、

【化２８】

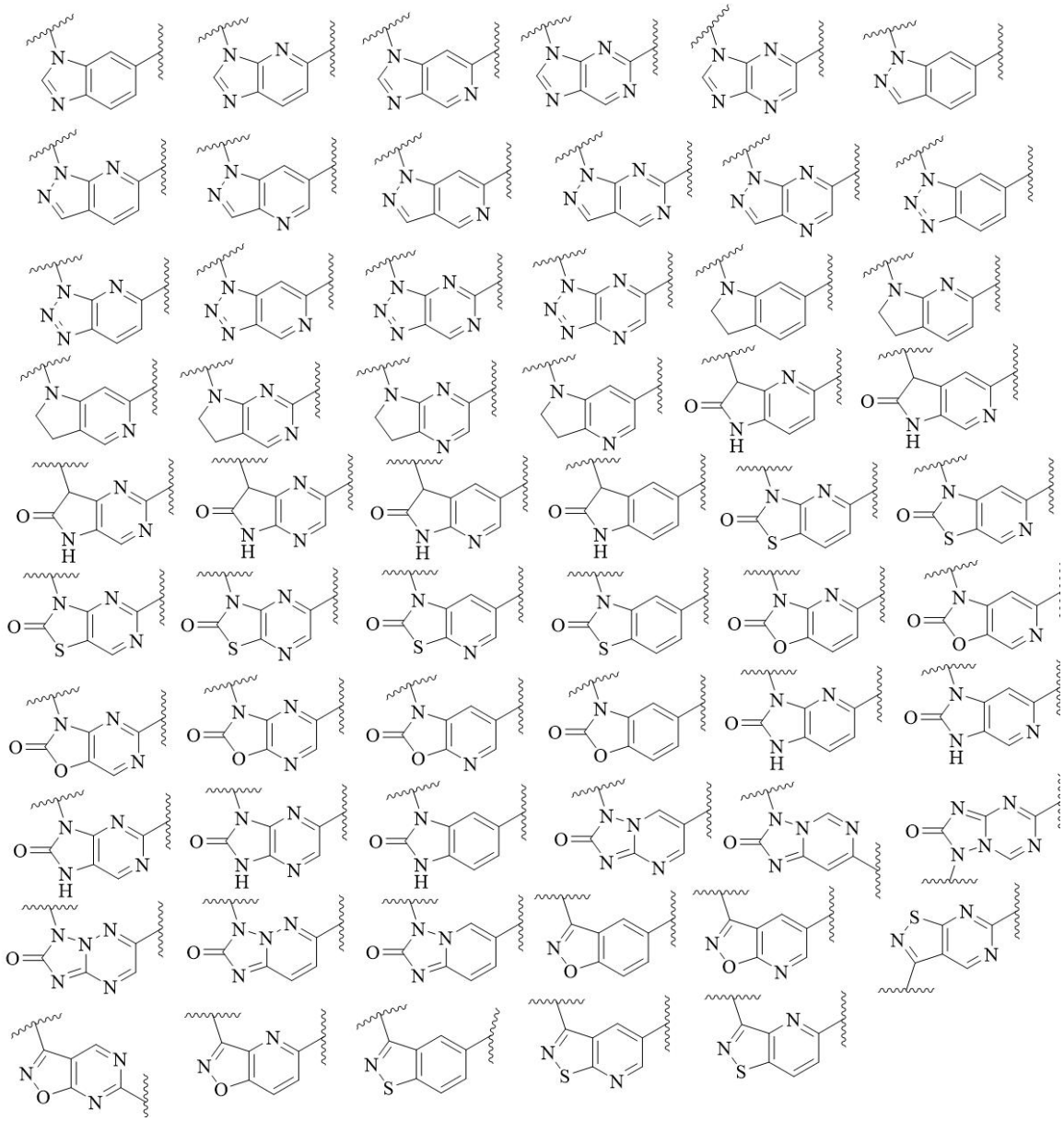


から選択され、その際、Ｚは水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）から選択される。

【００８９】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＡ－Ｂ二環式の環は、

【化２９】

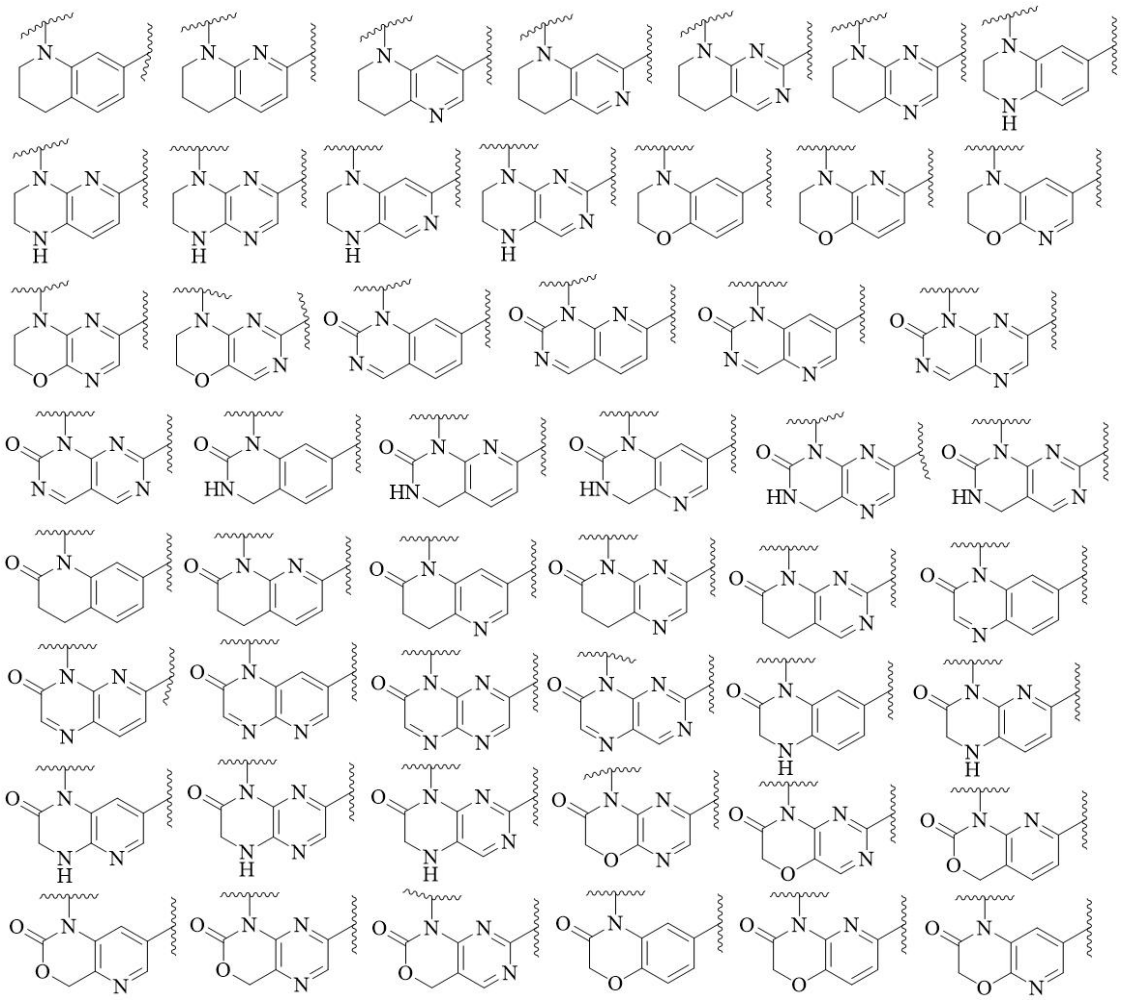


から選択される。

【００９０】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＡ－Ｂ二環式の環は、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、スルホン、スルホキシド、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、ケトン（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、エステル、尿素、カルボン酸、カルバメート、アミド（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、オキソ及びチオ－オキソから独立して選択される基によって任意で置換され得る

【化３０】

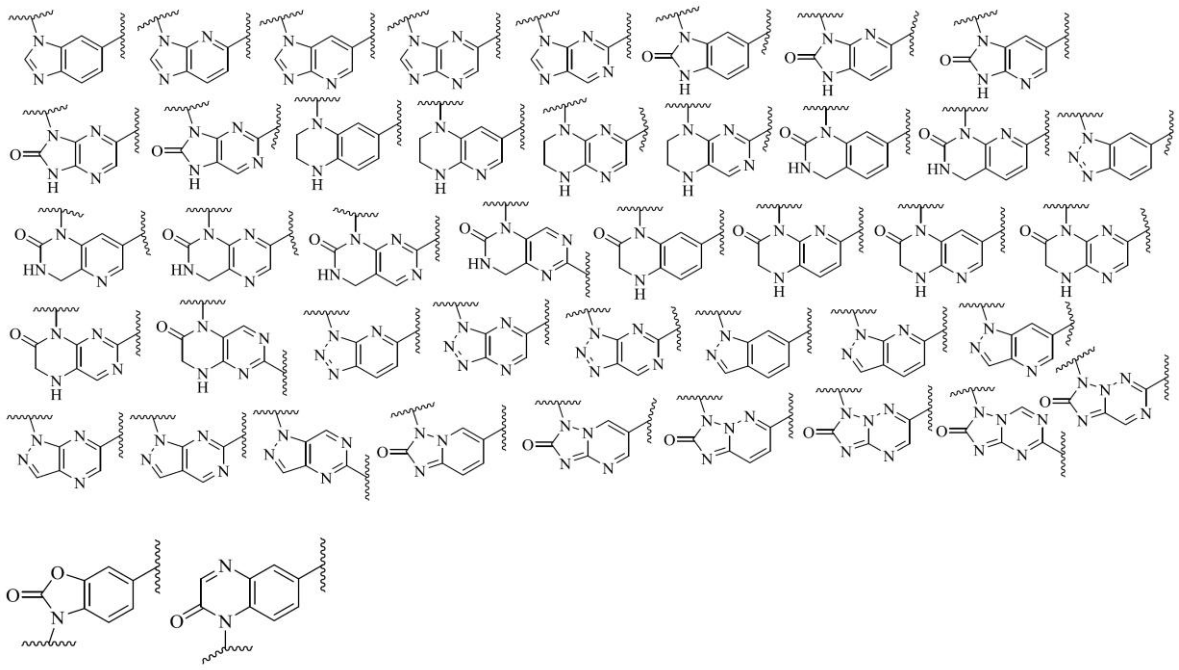


から選択されるが、これらに限定されない。

【００９１】

式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂ、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物のいずれかの一部の実施形態では、Ａ－Ｂ二環式の環は、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、スルホン、スルホキシド、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、ケトン（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、エステル、尿素、カルボン酸、カルバメート、アミド（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、オキソ及びチオ－オキソから独立して選択される基によって任意で置換され得る

【化３１】

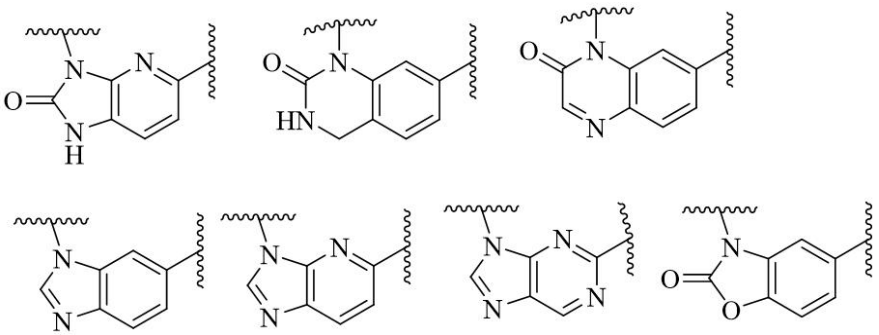


から選択される。

【００９２】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＡ－Ｂ二環式の環は、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、スルホン、スルホキシド、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、ケトン（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、エステル、尿素、カルボン酸、カルバメート、アミド（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、オキソ及びチオ－オキソから独立して選択される基によって任意で置換され得る

【化３２】



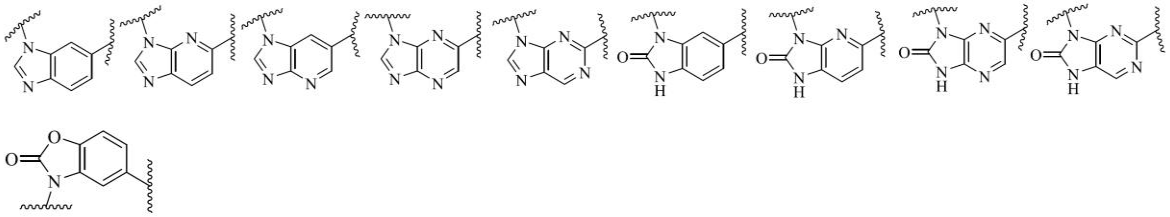
から選択される。

【００９３】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＡ－Ｂ二環式の環は、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、スルホン、スルホキシド、スルホンアミド、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルコ

キシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、ケトン（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、エステル、尿素、カルボン酸、カルバメート、アミド（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、オキソ及びチオ－オキソから独立して選択される基によって任意で置換され得る

【化３３】

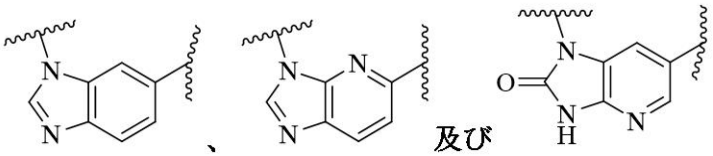


から選択される。

【００９４】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＡ－Ｂ二環式の環は、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_7$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、スルホン、スルホキシド、スルホンアミド、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、ケトン（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、エステル、尿素、カルボン酸、カルバメート、アミド（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、オキソ及びチオ－オキソから独立して選択される基によって任意で置換され得る

【化３４】



から選択される。

【００９５】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＡ環は、Ｂ環に縮合される５員環の複素環から選択される。

【００９６】

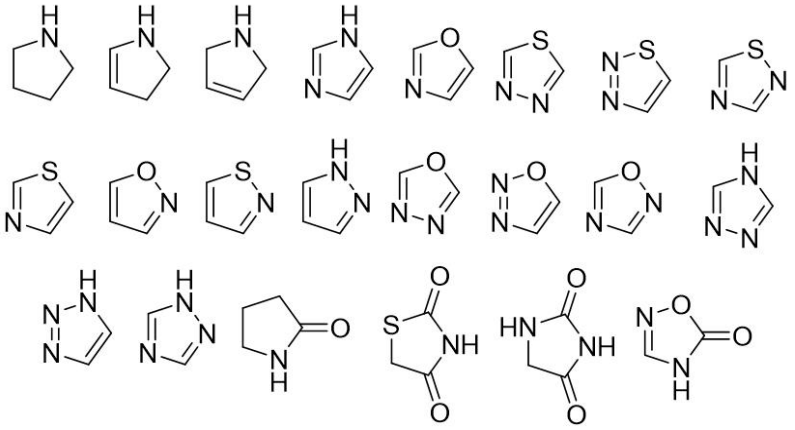
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＹは窒素である。

【００９７】

一部の実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ又は式ＩＩのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物におけるＤ$_1$は、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－ＮＭｅ$_2$、ＮＭｅＥｔ、－ＮＥｔ$_2$、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＮＥｔ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－ＣＦ$_3$、ＣＮ、－Ｎ$_3$、ケトン（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキ

ル（C_1－C_4）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Ｍｅ、－SO_2Ｅｔ、－SO_2Ｐｒ）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、－ＣＯＯＨ、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）によって任意で置換される

【化３５】



のような、しかし、これらに限定されない５員環の単環式複素環から選択される。

【００９８】

一部の実施形態では、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ又はＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるD_1は、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－NMe_2、ＮＭｅＥｔ、－NEt_2、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）NEt_2、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－CF_3、ＣＮ、－N_3、ケトン（C_1－C_4）たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Ｍｅ、－SO_2Ｅｔ、－SO_2Ｐｒ）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、－ＣＯＯＨ、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）によって任意で置換される単環式の複素環である。

【００９９】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるD_1は、酸素原子１つと１又は２の窒素原子を含有する５員環の単環式複素環から選択され、その際、該複素環は、炭素／炭素結合を介して分子の残りに接続され、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－NMe_2、ＮＭｅＥｔ、－NEt_2、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）NEt_2、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－CF_3、ＣＮ、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（

C_1－C_4）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Ｍｅ、－SO_2Ｅｔ、－SO_2Ｐｒ）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、－ＣＯＯＨ、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）によって任意で置換される。

【０１００】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるD_1は、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－NMe_2、ＮＭｅＥｔ、－NEt_2、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）NEt_2、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－CF_3、ＣＮ、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Ｍｅ、－SO_2Ｅｔ、－SO_2Ｐｒ）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、－ＣＯＯＨ、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）によって任意で置換されるイソオキサゾールである。

【０１０１】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるD_1は、そのそれぞれが水素、－ＯＨ、－Ｆ及び－ＮＨ２によって任意で置換され得る水素、重水素、アルキル（Ｃ１－Ｃ４）（たとえば、メチル、エチル、プロピル）によって任意で置換される５員環の単環式複素環から選択される。

【０１０２】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるD_1は、酸素１つと１又は２の窒素を含有する５員環の単環式複素環から選択され、該複素環は炭素／炭素結合を介して分子の残りに接続され、そのそれぞれが水素、－ＯＨ、－Ｆ及び－NH_2によって任意で置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル）によって任意で置換される。

【０１０３】

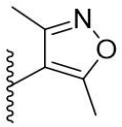
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるD_1は、そのそれぞれが水素、－ＯＨ、－Ｆ及び－NH_2によって任意で置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル）によって任意で置換されるイソオキサゾール又はピラゾールである。

【０１０４】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物のいずれか１つの化合物におけるD_1は、である。

【０１０５】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物におけるD_1は、である。一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるD_1

は、
【化３６】

である。
【０１０６】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_1は、CR_1である。
【０１０７】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_2は、CR_2である。
【０１０８】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_1及びW_2の少なくとも一方は窒素である。
【０１０９】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_1は、ＣＨである。
【０１１０】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_2は、CR_2であり、R_2は水素、重水素、－ＯＨ、$-NH_2$、メチル、ハロゲン及び－ＣＮから選択される。
【０１１１】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_2は、ＣＨである
【０１１２】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_4及びW_5は炭素である。
【０１１３】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_4及びW_5の少なくとも一方は窒素である。
【０１１４】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_3は窒素である。
【０１１５】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるW_3はCR_3であり、その際、R_3は水素、$-NH_2$及びハロゲンから選択される。
【０１１６】
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物

、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_3は水素及び－NH_2及から選択される。

【０１１７】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_3は－NH_2である。

【０１１８】

一部の実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ、又は式ＩＩのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＸは、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－CH_2CH_2O－、－CH_2CH_2NH－、－CH_2CH_2S－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－から選択され、その際、１以上の水素は独立して重水素、ハロゲンによって置き換えられてもよく、Ｓはスルホキシド又はスルホンに酸化されてもよい。

【０１１９】

一部の実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ、又は式ＩＩのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＸは、－CH_2－及び－Ｃ（Ｏ）－から選択される。

【０１２０】

一部の実施形態では、Ｘは－CH_2－、－ＣＨ（ＣＨ３）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－ＮＨ－、CH_2CH_2－から選択され、その際１以上の水素は独立して重水素又はハロゲンによって置き換えられ得る。

【０１２１】

一部の実施形態では、Ｘは－CH_2－、－ＣＨ（CH_3）－及び－ＮＨ－から選択され、その際１以上の水素は独立して重水素又はハロゲンによって置き換えられ得る。

【０１２２】

一部の実施形態では、Ｘは－CH_2－、－ＣＨ（CH_3）－から選択され、その際１以上の水素は独立して重水素又はハロゲンによって置き換えられ得る。

【０１２３】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＸは－CH_2－である。

【０１２４】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_1は、水素、重水素、アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－チオアルキル、アルコキシ、ケトン、エステル、カルボン酸、尿素、カルバメート、アミノ、アミド、ハロゲン、炭素環、複素環、スルホン、スルホキシド、スルフィド、スルホンアミド、及び－ＣＮから選択される。

【０１２５】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_2は、水素、重水素、アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－チオアルキル、アルコキシ、ケトン、エステル、カルボン酸、尿素、カルバメート、アミノ、アミド、ハロゲン、炭素環、複素環、スルホン、スルホキシド、スルフィド、スルホンアミド、及び－ＣＮから選択される。

【０１２６】

一部の実施形態では、式Ｉ、式Ｉａのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_1及びR_2は、水素、重水素、アルキル、－NH_2、－チオアルキル、アルコキシ、アミノ、アミド、ハロゲン、炭素環、複素環、及び－ＣＮから独立して選択される。

【０１２７】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物

、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_1及びR_2は、水素、重水素、アルキル（C_1－C_6）、－NH_2、－チオアルキル（C_1－C_6）、アルコキシ（C_1－C_6）、アミノ及びアミドから独立して選択される。

【０１２８】

一部の実施形態では、R_1及びR_2は水素である。

【０１２９】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物におけるR_1、R_2及びR_3の少なくとも１つは水素ではない。

【０１３０】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は５～６員環の炭素環及び複素環から選択される。

【０１３１】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は５～６員環の複素環から選択される。

【０１３２】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物におけるR_4は、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－NMe_2、ＮＭｅＥｔ、－NEt_2、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）NEt_2、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－CF_3、ＣＮ、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Ｍｅ、－SO_2Ｅｔ、－SO_2Ｐｒ）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、カルボキシル（たとえば、－ＣＯＯＨ）、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）から独立して選択される基によって任意で置換される、非置換の及び置換されたピリミジル環のような、１又は２の窒素を含有する５～６員環の複素環から選択される。

【０１３３】

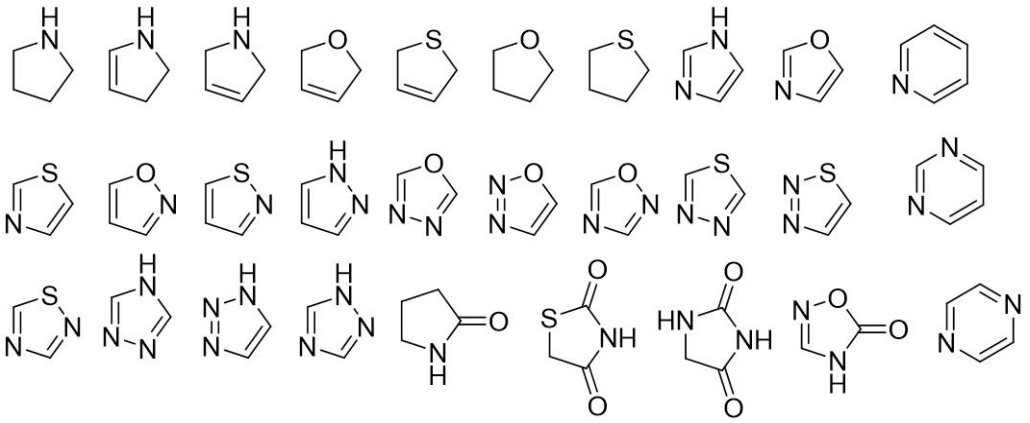
一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－NMe_2、ＮＭｅＥｔ、－NEt_2、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）NEt_2、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－CF_3、ＣＮ、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Ｍｅ、－SO_2Ｅｔ、－SO_2Ｐｒ

）、－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、カルボキシル（たとえば、－ＣＯＯＨ）、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）から独立して選択される基によって任意で置換される、非置換の及び置換されたピリジル環のような少なくとも１つの窒素を含有する６員環の複素環から選択される。

【０１３４】

一部の実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ、又は式ＩＩのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＲ$_4$は、

【化３７】



から選択される。

【０１３５】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＲ$_4$は、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－ＮＭｅ$_2$、ＮＭｅＥｔ、－ＮＥｔ$_2$、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＮＥｔ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－ＣＦ$_3$、ＣＮ、－Ｎ$_3$、ケトン（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－ＳＯ$_2$アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＳＯ$_2$Ｅｔ、－ＳＯ$_2$Ｐｒ）、－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、カルボキシル（たとえば、－ＣＯＯＨ）、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）から独立して選択される基によって任意で置換されるイソオキサゾール又はピラゾールである。

【０１３６】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＲ$_4$は、１又は２の窒素を含有する５員環の複素環から選択される。

【０１３７】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるＲ$_4$は、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（

たとえば、－NH_2、－NHMe、－NHEt、－NHiPr、－NHBu－NMe_2、NMeEt、－NEt_2、－NEtBu、－NHC（O）NHアルキル）、ハロゲン（たとえば、F、Cl）、アミド（たとえば、－NHC（O）Me、－NHC（O）Et、－C（O）NHMe、－C（O）NEt_2、－C（O）NiPr）、－CF_3、CN、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－C（O）Et、－C（O）Pr）、－S（O）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－S（O）Me、－S（O）Et）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Me、－SO_2Et、－SO_2Pr）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SMe、－SEt、－SPr、－SBu）、カルボキシル（たとえば、－COOH）、及び／又はエステル（たとえば、－C（O）OMe、－C（O）OEt、－C（O）OBu）から独立して選択される基によって任意で置換されるフェニル環のような５～６員環の炭素環から選択される。

【０１３８】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は、そのそれぞれが任意で水素、F、Cl、Br、－OH、－NH_2、－NHMe、－OMe、－SMe、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－NHMe、－NHEt、－NHiPr、－NHBu－NMe_2、NMeEt、－NEt_2、－NEtBu、－NHC（O）NHアルキル）、ハロゲン（たとえば、F、Cl）、アミド（たとえば、－NHC（O）Me、－NHC（O）Et、－C（O）NHMe、－C（O）NEt_2、－C（O）NiPr）、－CF_3、CN、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－C（O）Et、－C（O）Pr）、－S（O）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－S（O）Me、－S（O）Et）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Me、－SO_2Et、－SO_2Pr）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SMe、－SEt、－SPr、－SBu）、カルボキシル（たとえば、－COOH）、及び／又はエステル（たとえば、－C（O）OMe、－C（O）OEt、－C（O）OBu）から独立して選択される基によって任意で置換されるフェニル環である。

【０１３９】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は、そのそれぞれが任意で水素、F、Cl、Br、－OH、－NH_2、－NHMe、－OMe、－SMe、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－NHMe、－NHEt、－NHiPr、－NHBu－NMe_2、NMeEt、－NEt_2、－NEtBu、－NHC（O）NHアルキル）、ハロゲン（たとえば、F、Cl）、アミド（たとえば、－NHC（O）Me、－NHC（O）Et、－C（O）NHMe、－C（O）NEt_2、－C（O）NiPr）、－CF_3、CN、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－C（O）Et、－C（O）Pr）、－S（O）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－S（O）Me、－S（O）Et）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Me、－SO_2Et、－SO_2Pr）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SMe、－SEt、－SPr、－SBu）、カルボキシル（たとえば、－COOH）、及び／又はエステル（たとえば、－C（O）OMe、－C（O）OEt、－C（O）OBu）から独立して選択される基によって任意で置換されるアリールから選択される。

【０１４０】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物では、－X－R_4は

－CH_2アリールから選択される。

【０１４１】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－NMe_2、ＮＭｅＥｔ、－NEt_2、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）NEt_2、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－CF_3、ＣＮ、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Ｍｅ、－SO_2Ｅｔ、－SO_2Ｐｒ）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、カルボキシル（たとえば、－ＣＯＯＨ）、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）から独立して選択される基によって任意で置換されるピリジルから選択される。

【０１４２】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は、そのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－NMe_2、ＮＭｅＥｔ、－NEt_2、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）NEt_2、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－CF_3、ＣＮ、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Ｍｅ、－SO_2Ｅｔ、－SO_2Ｐｒ）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、カルボキシル（たとえば、－ＣＯＯＨ）、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）から独立して選択される基によって任意で置換される。

【０１４３】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は、５～６員環の炭素環から選択される。

【０１４４】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、及びイソプロポキシ）、ハロゲン（たとえば、Ｆ及びＣｌ）、－CF_3、ＣＮ及び－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ及び－ＳＢｕ）から独立して選択される１以上の基によって任意で置換される小分子シクロアルキル（C_3－C_6）及びフェニル環から選択され、その際、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルはＦ、Ｃ

ｌ又はＢｒによって任意で置換され得る。

【０１４５】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂ、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物のいずれか１つの化合物におけるR_4は、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、及びイソプロポキシ）、ハロゲン（たとえば、Ｆ及びＣｌ）、－CF_3、ＣＮ及び－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ及び－ＳＢｕ）から独立して選択される１以上の基によって任意で置換されるフェニル環であり、その際、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルはＦ、Ｃｌ又はＢｒによって任意で置換され得る。

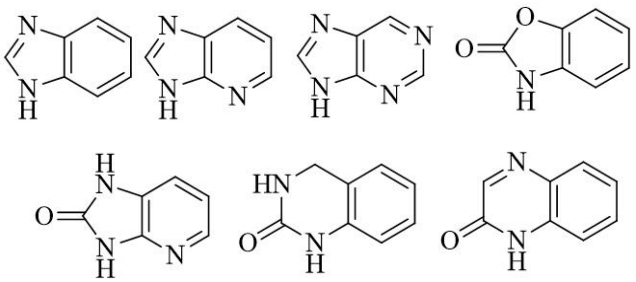
【０１４６】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物におけるR_4は、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、及びイソプロポキシ）、ハロゲン（たとえば、Ｆ及びＣｌ）、－CF_3、ＣＮ及び－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ及び－ＳＢｕ）から独立して選択される１以上の基によって任意で置換されるアリールであり、その際、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルはＦ、Ｃｌ又はＢｒによって任意で置換され得る。

【０１４７】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物において、Ａ－Ｂ二環式の環は、水素、重水素、－NH_2、アミノ（たとえば、－ＮＨ（C_1－C_5）、－Ｎ（C_1－C_5）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（C_4－C_7）、－ＮＨ炭素環（C_4－C_7））、複素環（C_4－C_7）、炭素環（C_4－C_7）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－CF_3、スルホン、スルホキシド、アルキル（C_1－C_6）、チオアルキル（C_1－C_6）、アルケニル（C_1－C_6）、アルコキシ（C_1－C_6）、ケトン（C_1－C_6）、エステル、尿素、カルボン酸、カルバメート、アミド（C_1－C_6）、オキソ及びチオ－オキソから独立して選択される基によって任意で置換され得る

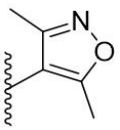
【化３８】



から選択され；

D_1は

【化３９】



であり；

Ｘは－CH_2－及び－Ｃ（Ｏ）－から選択され；

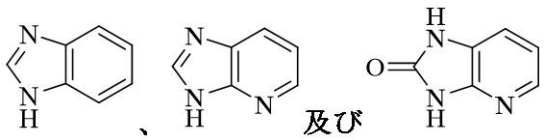
R_4はそのそれぞれが任意で水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、

アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－NHMe、－NHEt、－NHiPr、－NHBu－NMe_2、NMeEt、－NEt_2、－NEtBu、－NHC（O）NHアルキル）、ハロゲン（たとえば、F、Cl）、アミド（たとえば、－NHC（O）Me、－NHC（O）Et、－C（O）NHMe、－C（O）NEt_2、－C（O）NiPr）、－CF_3、CN、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－C（O）Et、－C（O）Pr）、－S（O）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－S（O）Me、－S（O）Et）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Me、－SO_2Et、－SO_2Pr）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SMe、－SEt、－SPr、－SBu）、カルボキシル（たとえば、－COOH）、及び／又はエステル（たとえば、－C（O）OMe、－C（O）OEt、－C（O）OBu）から独立して選択される基によって任意で置換されるフェニル環である。

【０１４８】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物において、Ａ－Ｂ二環式の環は、水素、重水素、－NH_2、アミノ（たとえば、－NH（C_1－C_5）、－N（C_1－C_5）$_2$、－NHPh、－NHBn、－NHピリジル、－NH複素環（C_4－C_7）、－NH炭素環（C_4－C_7））、複素環（C_4－C_7）、炭素環（C_4－C_7）、ハロゲン、－CN、－OH、－CF_3、スルホン、スルホキシド、スルホンアミド、アルキル（C_1－C_6）、チオアルキル（C_1－C_6）、アルケニル（C_1－C_6）、アルコキシ（C_1－C_6）、ケトン（C_1－C_6）、エステル、尿素、カルボン酸、カルバメート、アミド（C_1－C_6）、オキソ及びチオ－オキソから独立して選択される基によって任意で置換され得る

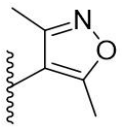
【化４０】



から選択される。

D_1は

【化４１】



であり；

Xは、－CH_2－、－CH（CH_3）－、－CH（OH）－、及び－NH－から選択され；

R_4は、そのそれぞれが任意で水素、F、Cl、Br、－OH、－NH_2、－NHMe、－OMe、－SMe、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換され得る水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－NHMe、－NHEt、－NHiPr、－NHBu－NMe_2、NMeEt、－NEt_2、－NEtBu、－NHC（O）NHアルキル）、ハロゲン（たとえば、F、Cl）、アミド（たとえば、－NHC（O）Me、－NHC（O）Et、－C（O）NHMe、－C（O）NEt_2、－C（O）NiPr）、－CF_3、CN、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－C（O）Et、－C（O）Pr）、－S（O）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－S（O）Me、－S（O）Et）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Me、－SO_2Et、－S

Ｏ$_2$Ｐｒ）、－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、カルボキシル（たとえば、－ＣＯＯＨ）、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）から独立して選択される基によって任意で置換されるフェニル環である。

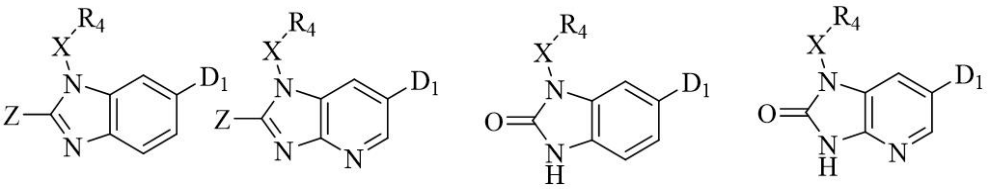
【０１４９】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物における－Ｘ－Ｒ$_4$は－ＣＨ$_2$アリールである。

【０１５０】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物において、Ａ－Ｂ二環式の環は、

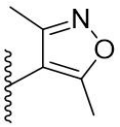
【化４２】



から選択され、その際、Ｚは、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、カルボキシルから選択され；

Ｄ$_1$は

【化４３】



であり；

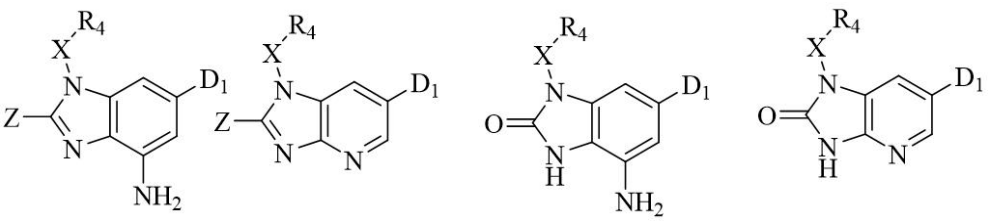
Ｘは、－ＣＨ$_2$－及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され；

Ｒ$_4$は、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、ＣＮ及びチオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）から独立して選択される１以上の基と共に独立して選択される基によって任意で置換されるフェニル環であり、その際、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルはＦ、Ｃｌ又はＢｒによって任意で置換され得る。

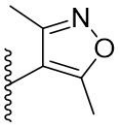
【０１５１】

一部の実施形態では、式Ｉａ、式Ｉｂ、式ＩＩａ及び式ＩＩｂのいずれか１つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物において、Ａ－Ｂ二環式の環は、

【化４４】



から選択され、その際、Ｚは、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、

カルボキシルから選択され；
D_1は
【化４５】

であり；
Ｘは、－ＣＨ$_2$－及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され；
R_4は、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、及びイソプロポキシ）、ハロゲン（たとえば、Ｆ及びＣｌ）、－ＣＦ$_3$、ＣＮ及び－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、及び－ＳＰｒ、－Ｓｂｕ）から独立して選択される１以上の基によって任意で置換されるフェニル環であり、その際、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルはＦ、Ｃｌ又はＢｒによって任意で置換され得る。
【０１５２】
本発明の特定の実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ又は式ＩＩの化合物は、
９－ベンジル－２－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
４－（３－ベンジル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－アミン；
Ｎ，１－Ｄｉベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－７－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）キノキサリン－２（１Ｈ）－オン；及び
１－ベンジル－７－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－２（１Ｈ）－オン
から選択される。
【０１５３】
本発明の特定の実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ又は式ＩＩの化合物は、
９－ベンジル－２－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダ

ゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
４－（３－ベンジル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－アミン；
Ｎ，１－ｄｉベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－７－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）キノキサリン－２（１Ｈ）－オン；
１－ベンジル－７－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－２（１Ｈ）－オン；
４－（１－ベンジル－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（シクロプロピルメチル）－２－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－エトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ｄｉアミン；
メチル　１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボキシレート；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボキサミド
４－（アミノメチル）－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－フェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－アミン
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン　４－オキシド
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５（４Ｈ）－オン
４－（３－ベンジル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル

）－Ｎ－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
３，５－ジメチル－４－（１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
４－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン　５－オキシド
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン
４－（１－ベンジル－３－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボアルデヒド
１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）エタノン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル　ホルメート
４－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）ベンズアミド
４－（１－ベンジル－３－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
３，５－ジメチル－４－（３－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
３，５－ジメチル－４－（１－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
４－（３－（４－クロロベンジル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（４－クロロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（３－（４－フルオロベンジル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
３，５－ジメチル－４－（３－（ピリジン－２－イルメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
３，５－ジメチル－４－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
４－（１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（５－（４－フルオロベンジル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン
４－（１－（４－フルオロベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピ

リジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－４－アミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５（４Ｈ）－オン
３－（（５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）アミノ）ベンゾニトリル
４－（１－（４－フルオロベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－ベンジル－２－エトキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（４－メトキシベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（シクロプロピルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）エタンスルホンアミド
４－（１－ベンジル－４－メトキシ２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
７－アミノ－３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（チオフェン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
４－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）ベンゾニトリル
４－（１－ベンジル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（（５－メチルチオフェン－２－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
４－（１－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール

５－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）チオフェン－２－カルボニトリル
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン　４－オキシド
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル　アセテート
１－ベンジル－６－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール
１－ベンジル－６－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
４－（１－（４－クロロベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）フェノール
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボニトリル
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボニトリル
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－モルフォリノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル
４－（１－ベンジル－３－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－アミノ－１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
４－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（４－クロロベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－ベンジル－２－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
４－（１－（３，４－ジクロロベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
２－（アゼチジン－１－イル）－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
３，５－ジメチル－４－（１－（チオフェン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）アセトアミド
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－アミン
１－（３，４－ジクロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）

－１Ｈ－インダゾール－４－アミン
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－メトキシベンジル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（チオフェン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ｄｉアミン
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
４－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン
４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
４－（１－（シクロブチルメチル）－２－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（シクロペンチルメチル）－２－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－（エチルアミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－エトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド
４－（１－ベンジル－４－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
４－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
（Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２－メチル－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）イソオキサゾール
（Ｒ）－３，５－ジメチル－４－（２－メチル－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）イソオキサゾール

６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン
４－（１－ベンジル－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－ヒドロキシベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
Ｎ－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－エチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン
４－（１－ベンジル－４－ニトロ－２－（ピロリジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－ベンジル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン
４－（１－ベンジル－２－シクロプロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
１－ベンジル－Ｎ６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４，６－ジアミン
（Ｓ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
（Ｒ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
Ｎ，１－ｄｉベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン

Ｎ２，１－ｄｉベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン
Ｎ，１－ｄｉベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
１－ベンジル－２－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン
Ｎ－（１－ベンジル－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン
４－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－２（１Ｈ）－オン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン
４－（１－ベンジル－４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン
４－アミノ－１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－フルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド
４－（１－ベンジル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－２（１Ｈ）－オン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
４－（１－ベンジル－２－メチル－４－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
１－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
（Ｓ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－オール
（Ｒ）－４－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－２（１Ｈ）－オン
４－（１－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン

１－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－チオン
（Ｓ）－４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
（Ｒ）－４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
４－（１－ベンジル－２，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）モルフォリン
１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アゼチジン－２－オン
１－ベンジル－２－メチル－６－（１，３，５－トリメチル１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
４－（４－ブロモ－２－メチル－１－フェネチル１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（４－ブロモ－２－メチル－１－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（７－ブロモ－２－メチル－１－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（４－ブロモ－２－メチル－１－（２－フェノキシエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（７－ブロモ－２－メチル－１－（２－フェノキシエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（シクロヘキシルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（シクロペンチルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（シクロブチルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
４－（１－ベンジル－２－（ピロリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
２－（（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アミノ）エタノール
１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アゼチジン－３－オール
１－ベンジル－３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
４－アミノ－１－ベンジル－３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン
（４－ブロモ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）（フェニル）メタノン

１－ベンジル－２－メチル－６－（５－メチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン
１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン
Ｎ－（１－ベンジル－３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
１－ベンジル－２－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン
４－（（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アミノ）シクロヘキサノール
４－（１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン
４－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－（シクロペンチルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
４－（１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン
４－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
Ｎ１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン
４－（１－ベンジル－２－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール
１－ベンジル－Ｎ－シクロペンチル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－モルフォリノエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
３－（（（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アミノ）メチル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
（Ｓ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
４－（１－ベンジル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；

Ｎ１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン；
１－ベンジル－Ｎ－（シクロヘキシルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（３－メトキシプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピラジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－Ｎ－シクロヘキシル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
４－（１－ベンジル－２－（ピリジン－３－イルオキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－（（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アミノ）－２－メチルプロパン－２－オール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
（Ｒ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－（１－ベンジル－７－メトキシ２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキシイミドアミド；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキサミド；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；

１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－オール；
４－（１－ベンジル－２－（ピリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；及び
３－（１－ベンジル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン；
又はそれらの立体異性体、互変異性体、塩、又は水和物から選択される。

【０１５４】

本発明の別の態様は、ブロモドメインに結合することによってＢＥＴタンパク質の機能を阻害する方法、及び治療上有効な量の式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩの化合物を投与することを含む、哺乳類（たとえば、ヒト）における疾患及び状態の治療及び予防におけるその使用を提供する。

【０１５５】

一実施形態では、ＩＬ－６及びＩＬ－１７の転写に対する試験管内でのＢＥＴ阻害剤の強力な効果の故に、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物は、ＩＬ－６及び／又はＩＬ－１７が疾患に関与するとされている炎症性障害のための治療剤として使用され得る。ＩＬ－６及びＩＬ－１７の顕著な役割の故に、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩの化合物又は式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩの立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物の投与によるＢＥＴ阻害の治療上の使用に以下の自己免疫疾患が適する：:急性散在性脳脊髄炎（Ｉｓｈｉｚｕ，Ｔ．ら，“ＣＳＦ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ａｎｄ ｃｈｅｍｏｋｉｎｅ ｐｒｏｆｉｌｅｓ ｉｎ ａｃｕｔｅ ｄｉｓｓｅｍｉｎａｔｅｄ ｅｎｃｅｐｈａｌｏｍｙｅｌｉｔｉｓ，”Ｊ．Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ．１７５（１－２）：５２－８（２００６））、無ガンマグロブリン血症（Ｇｏｎｚａｌｅｚ－Ｓｅｒｒａｎｏ，Ｍ．Ｅ．ら，”Ｉｎｃｒｅａｓｅｄ Ｐｒｏ－ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ａｆｔｅｒ Ｌｉｐｏｐｏｌｙｓａｃｃｈａｒｉｄｅ Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ ｉｎ Ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ｘ－ｌｉｎｋｅｄ Ａｇａｍｍａｇｌｏｂｕｌｉｎｅｍｉａ，”Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３２（５）：９６７－７４（２０１２））、アレルギー性疾患（ＭｃＫｉｎｌｅｙ，Ｌ．ら，“ＴＨ１７ ｃｅｌｌｓ ｍｅｄｉａｔｅ ｓｔｅｒｏｉｄ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ａｉｒｗａｙ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ａｉｒｗａｙ ｈｙｐｅｒｒｅｓｐｏｎｓｉｖｅｎｅｓｓ ｉｎ ｍｉｃｅ，”Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８１（６）：４０８９－９７（２００８））、強直性脊椎炎（Ｔａｙｌａｎ，Ａ．ら，“Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｔ ｈｅｌｐｅｒ １７ ａｘｉｓ ｉｎ ａｎｋｙｌｏｓｉｎｇ ｓｐｏｎｄｙｌｉｔｉｓ，”Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．Ｉｎｔ．３２（８）：２５１１－５（２０１２））、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎（Ｉｔｏ，Ｙ．ら，“Ｐａｔｈｏｇｅｎｉｃ ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｃｅ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｉｎ ａ ｐａｔｉｅｎｔ ｗｉｔｈ ａｎｔｉｇｌｏｍｅｒｕｌａｒ ｂａｓｅｍｅｎｔ ｍｅｍｂｒａｎｅ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｎｅｐｈｒｉｔｉｓ ｗｉｔｈ ｍｕｌｔｉｎｕｃｌｅａｔｅｄ ｇｉａｎｔ ｃｅｌｌｓ，”Ａｍ．Ｊ．Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓ．２６（１）：７２－９（１９９５））、抗リン脂質症候群（Ｓｏｌｔｅｓｚ，Ｐ．ら，“Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｆｅａｔｕｒｅｓ ｏｆ ｐｒｉｍａｒｙ ａｎｔｉ－ｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐｉｄ ｓｙｎｄｒｏｍｅ ｉｎ ｃｏｎｎｅｃｔｉｏｎ ｗｉｔｈ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｄｙｓｆｕｎｃｔｉｏｎ，”Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ，（Ｏｘｆｏｒｄ）４７（１１）：１６２８－３４（２００８））、自己免疫性再生不良性貧血（Ｇｕ，Ｙ．ら，“Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ（ＩＬ）－１７ ｐｒｏｍｏｔｅｓ ｍａｃｒｏｐｈａｇｅｓ ｔｏ ｐｒｏｄｕｃｅ ＩＬ－８，ＩＬ－６ ａｎｄ ｔｕｍｏｕｒ ｎｅｃｒｏｓｉｓ ｆａｃｔｏｒ－ａｌｐｈａ ｉｎ ａｐｌａｓｔｉｃ ａｎａｅｍｉａ，”Ｂｒ．Ｊ．Ｈａｅｍａｔｏｌ．１４２（１）：１０９－１４（２００８））

、自己免疫性肝炎（Ｚｈａｏ，Ｌ．ら，“Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１７ ｃｏｎｔｒｉｂｕｔｅｓ ｔｏ ｔｈｅ ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ ｏｆ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ ｔｈｒｏｕｇｈ ｉｎｄｕｃｉｎｇ ｈｅｐａｔｉｃ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，”ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，６（４）：ｅ１８９０９（２０１１））、自己免疫性内耳疾患（Ｇｌｏｄｄｅｋ，Ｂ．ら，“Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｆｌｕｅｎｃｅ ｏｎ ｉｎｎｅｒ ｅａｒ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｒｅｌａｔｉｏｎ ｔｏ ｔｈｅ ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ ｏｆ ｓｅｎｓｏｒｉｎｅｕｒａｌ ｈｅａｒｉｎｇ ｌｏｓｓ，”Ａｄｖ．Ｏｔｏｒｈｉｎｏｌａｒｙｎｇｏｌ．５９：７５－８３（２００２））、自己免疫性心筋炎（Ｙａｍａｓｈｉｔａ，Ｔ．ら，“ＩＬ－６－ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｔｈ１７ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ ｔｈｒｏｕｇｈ ＲＯＲｇａｍｍａｔ ｉｓ ｅｓｓｅｎｔｉａｌ ｆｏｒ ｔｈｅ ｉｎｉｔｉａｔｉｏｎ ｏｆ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｍｙｏｃａｒｄｉｔｉｓ，”Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｒｅｓ．９１（４）：６４０－８（２０１１））、自己免疫性膵炎（Ｎｉ，Ｊ．ら，”Ｉｎｖｏｌｖｅｍｅｎｔ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１７Ａ ｉｎ Ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ Ｄａｍａｇｅ ｉｎ Ｒａｔ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ａｃｕｔｅ Ｎｅｃｒｏｔｉｚｉｎｇ Ｐａｎｃｒｅａｔｉｔｉｓ，”Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，（２０１２））、自己免疫性網膜症（Ｈｏｈｋｉ，Ｓ．ら，“Ｂｌｏｃｋａｄｅ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｓｕｐｐｒｅｓｓｅｓ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｕｖｅｏｒｅｔｉｎｉｔｉｓ ｂｙ ｔｈｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ｔｈ１７ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ，”Ｅｘｐ．Ｅｙｅ Ｒｅｓ．９１（２）：１６２－７０（２０１０））、自己免疫性血小板減少性紫斑病（Ｍａ，Ｄ．ら，“Ｐｒｏｆｉｌｅ ｏｆ Ｔｈ１７ ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ（ＩＬ－１７，ＴＧＦ－ｂｅｔａ，ＩＬ－６）ａｎｄ Ｔｈ１ ｃｙｔｏｋｉｎｅ（ＩＦＮ－ｇａｍｍａ）ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｉｍｍｕｎｅ ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉｃ ｐｕｒｐｕｒａ，”Ａｎｎ．Ｈｅｍａｔｏｌ．８７（１１）：８９９－９０４（２００８））、ベーチェット病（Ｙｏｓｈｉｍｕｒａ，Ｔ．ら，“Ｉｎｖｏｌｖｅｍｅｎｔ ｏｆ Ｔｈ１７ ｃｅｌｌｓ ａｎｄ ｔｈｅ ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ ａｎｔｉ－ＩＬ－６ ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｕｖｅｉｔｉｓ，”Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ，（Ｏｘｆｏｒｄ）４８（４）：３４７－５４（２００９））、水疱性類天疱瘡（Ｄ’Ａｕｒｉａ，Ｌ．，Ｐ．ら，“Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ ｂｕｌｌｏｕｓ ｐｅｍｐｈｉｇｏｉｄ，”Ｅｕｒ．Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｎｅｔｗ，１０（２）：１２３－３４（１９９９））、キャッスルマン病（Ｅｌ－Ｏｓｔａ，Ｈ．Ｅ．及びＲ．Ｋｕｒｚｒｏｃｋ，“Ｃａｓｔｌｅｍａｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ：ｆｒｏｍ ｂａｓｉｃ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ｔｏ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，”Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ，１６（４）：４９７－５１１（２０１１））、セリアック病（Ｌａｈｄｅｎｐｅｒａ，Ａ．Ｉ．ら，“Ｕｐ－ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１７ ｉｍｍｕｎｉｔｙ ｉｎ ｕｎｔｒｅａｔｅｄ ｃｏｅｌｉａｃ ｄｉｓｅａｓｅ ｂｕｔ ｎｏｔ ｉｎ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｃｏｅｌｉａｃ ｄｉｓｅａｓｅ ｏｒ ｉｎ ｔｙｐｅ １ ｄｉａｂｅｔｅｓ，”Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６７（２）：２２６－３４（２０１２））、チャーグ・ストラウス症候群（Ｆｕｊｉｏｋａ，Ａ．ら，“Ｔｈｅ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｍＲＮＡ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ｆｒｏｍ ｓｋｉｎ ｌｅｓｉｏｎｓ ｉｎ Ｃｈｕｒｇ－Ｓｔｒａｕｓｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ，”Ｊ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２５（３）：１７１－７（１９９８））、クローン病（Ｈｏｌｔｔａ，Ｖ．ら，“ＩＬ－２３／ＩＬ－１７ ｉｍｍｕｎｉｔｙ ａｓ ａ ｈａｌｌｍａｒｋ ｏｆ Ｃｒｏｈｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ，”Ｉｎｆｌａｍｍ．Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ．１４（９）：１１７５－８４（２００８））、コーガン症候群（Ｓｈｉｂｕｙａ，Ｍ．ら，“Ｓｕｃｃｅｓｓｆｕｌ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｗｉｔｈ ｔｏｃｉｌｉｚｕｍａｂ ｉｎ ａ ｃａｓｅ ｏｆ Ｃｏｇａｎ’ｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ ｃｏｍｐｌｉｃａｔｅｄ ｗｉｔｈ ａｏｒｔ

itis,”Mod.Rheumatol.（２０１２））、ドライアイ症候群（DePaiva,C.S.ら,“IL－17 disrupts corneal barrier following desiccating stress,”Mucosal.Immunol.２（３）：２４３－５３（２００９））、本態性混合型クリオグロブリン血症（Antonelli,A.ら,“Serum levels of proinflammatory cytokines interleukin－1beta,interleukin－6,and tumor necrosis factor alpha in mixed cryoglobulinemia,”Arthritis Rheum.６０（１２）：３８４１－７（２００９））、皮膚筋炎（Chevrel,G.ら,“Interleukin－17 increases the effects of IL－1 beta on muscle cells:arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis,”J.Neuroimmunol.１３７（１－２）：１２５－３３（２００３））、デビック病（Linhares,U.C.ら,“The Ex Vivo Production of IL－６ and IL－２１ by CD４（＋）T Cells is Directly Associated with Neurological Disability in Neuromyelitis Optica Patients,”J.Clin.Immunol.（２０１２））、脳炎（Kyburz,D.及びM.Corr,“Th１７ cells generated in the absence of TGF－beta induce experimental allergic encephalitis upon adoptive transfer,”Expert Rev.Clin.Immunol.７（３）：２８３－５（２０１１））、好酸球性食道炎（Dias,P.M.及びG.Banerjee,“The Role of Th１７／IL－１７ on Eosinophilic Inflammation,”J.Autoimmun.（２０１２））、好酸球性筋膜炎（Dias,P.M.及びG.Banerjee,“The Role of Th１７／IL－１７ on Eosinophilic Inflammation,”J.Autoimmun.（２０１２））、結節性紅斑（Kahawita,I.P.及びD.N.Lockwood,“Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum,”Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.１０２（４）：３２９－３７（２００８））、巨細胞性動脈炎（Deng,J.ら,“Th１７ and Th１ T－cell responses in giant cell arteritis,”Circulation,１２１（７）：９０６－１５（２０１０））、糸球体腎炎（Ooi,J.D.ら,“Review:T helper １７ cells:their role in glomerulonephritis,”Nephrology（Carlton）,１５（５）：５１３－２１（２０１０））、グッドパスチャー症候群（Ito,Y.ら,“Pathogenic significance of interleukin－６ in a patient with antiglomerular basement membrane antibody－induced glomerulonephritis with multinucleated giant cells,”Am.J.Kidney Dis.２６（１）：７２－９（１９９５））、多発血管性肉芽腫症（Wegener’
s）（Nakahama,H.ら,“Distinct responses of interleukin－６ and other laboratory parameters to treatment in a patient with Wegener’s granulomatosis,”Intern.Med.３２（２）：１８９－９２（１９９３））、グレーブス病（Kim,S.E.ら,“Increased serum interleukin－１７ in Graves’ ophtha

lmopathy,”Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.250(10):1521-6(2012))、ギラン.バレー症候群(Lu,M.O.及びJ.Zhu,“The role of cytokines in Guillain-Barre syndrome,”J.Neurol.258(4):533-48(2011))、ハシモト甲状腺炎(Figueroa-Vega,N.ら,“Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto’s thyroiditis,”J.Clin.Endocrinol.Metab.95(2):953-62(2009))、溶血性貧血(Xu,L.ら,“Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia,”Exp.Hematol.(2012))、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(Jen,H.Y.ら,“Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schonlein purpura,”Pediatr.Allergy Immunol.22(8):862-8(2011))、IgA腎症(Lin,F.J.ら,“Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy,”Scand.J.Clin.Lab.Invest.72(3):221-9(2012))、封入体筋炎(Baron,P.ら,“Production of IL-6 by human myoblasts stimulated with Abeta:relevance in the pathogenesis of IBM,”Neurology,57(9):1561-5(2001))、I型糖尿病(Belkina,A.C.及びG.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”Nat.Rev.Cancer,12(7):465-77(2012))、間質性膀胱炎(Lamale,L.M.ら,“Interleukin-6,histamine,and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis,”Urology,68(4):702-6(2006))、カワサキ病(Jia,S.ら,“The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease,”Clin.Exp.Immunol.162(1):131-7(2010))、白血球破砕性血管炎(Min,C.K.ら,“Cutaneous leucoclastic vasculitis(LV)following bortezomib therapy in a myeloma patient;association with pro-inflammatory cytokines,”Eur.J.Haematol.76(3):265-8(2006))、扁平苔癬(Rhodus,N.L.ら,“Pro inflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of(erosive)oral lichen planus with dexamethasone,”Oral Dis.12(2):112-6(2006))、ループス(SLE)(Mok,M.Y.ら,“The relation of interleukin 17(IL-17)and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus,”J.Rheumatol.37(10):2046-52(2010))、微視的多発性血管炎(Muller Kobold,A.C.ら,“In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener’s granulo

matosis and microscopic polyangiitis,”Clin. Exp. Rheumatol. 17（4）：433－40（1999））、多発性硬化症（Jadidi－Niaragh, F. 及びMirshafiey, A.,“Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis,”Scand. J. Immunol. 74（1）：1－13（2011））、重症筋無力症（Aricha, R. ら,“Blocking of IL－6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis,”J. Autoimmun. 36（2）：135－41（2011））、筋炎（Chevrel, G. ら,“Interleukin－17 increases the effects of IL－1 beta on muscle cells：arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis,”J. Neuroimmunol. 137（1－2）：125－33（2003））、視神経炎（Icoz, S. ら,“Enhanced IL－6 production in aquaporin－4 antibody positive neuromyelitis optica patients,”Int. J. Neurosci. 120（1）：71－5（2010））、天疱瘡（Lopez－Robles, E. ら,“TNFalpha and IL－6 are mediators in the blistering process of pemphigus,”Int. J. Dermatol. 40（3）：185－8（2001））、POEMS症候群（Kallen, K. J. ら,“New developments in IL－6 dependent biology and therapy：where do we stand and what are the options?”Expert Opin. Investig. Drugs, 8（9）：1327－49（1999））、結節性多発動脈炎（Kawakami, T. ら,“Serum levels of interleukin－6 in patients with cutaneous polyarteritis nodosa,”Acta. Derm. Venereol. 92（3）：322－3（2012））、原発性胆汁性肝硬変（Harada, K. ら,“Periductal interleukin－17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis,”Clin. Exp. Immunol. 157（2）：261－70（2009））、乾癬（Fujishima, S. ら,“Involvement of IL－17F via the induction of IL－6 in psoriasis,”Arch. Dermatol. Res. 302（7）：499－505（2010））、乾癬性関節炎（Raychaudhuri, S. P. ら, IL－17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis,”Mol. Cell Biochem, 359（1－2）：419－29（2012））、壊疽性膿皮症（Kawakami, T. ら,“Reduction of interleukin－6, interleukin－8, and anti－phosphatidylserine－prothrombin complex antibody by granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis,”Am. J. Gastroenterol. 104（9）：2363－4（2009））、再発性多発性軟骨炎（Kawai, M. ら,“Sustained response to tocilizumab, anti－interleukin－6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing

polychondritis,”Rheumatology（Oxford），48（3）：318－9（2009））、関節リウマチ（Ash，Z.及びP. Emery,“The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis,”Expert Opin. Biol. Ther.，12（9）：1277－89（2012））、サルコイドーシス（Belli，F.ら,“Cytokines assay in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in the diagnosis and staging of pulmonary granulomatous diseases,”Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 13（2）：61－67（2000））、強皮症（Radstake，T. R.ら,“The pronounced Th17 profile in systemic sclerosis（SSc）together with intracellular expression of TGFbeta and IFNgamma distinguishes SSc phenotypes,”PLoS One，4（6）：e5903（2009））、シェーグレン症候群（Katsifis，G. E.ら,“Systemic and local interleukin－17 and linked cytokines associated with Sjogren’s syndrome immunopathogenesis,”Am. J. Pathol. 175（3）：1167－77（2009））、タカヤス動脈炎（Sun，Y.ら,“MMP－9 and IL－6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu’s arteritis,”Int.J. Cardiol. 156（2）：236－8（2012））、横断性脊髄炎（Graber，J. J.ら,“Interleukin－17 in transverse myelitis and multiple sclerosis,”J. Neuroimmunol. 196（1－2）：124－32（2008））、潰瘍性大腸炎（Mudter，J.及びM. F. Neurath,“Il－6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance,”Inflamm. Bowel Dis. 13（8）：1016－23（2007））、ブドウ膜炎（Haruta，H.ら,“Blockade of interleukin－6 signaling suppresses not only th17 but also interphotoreceptor retinoid binding protein－specific Th1 by promoting regulatory T cells in experimental autoimmune uveoretinitis,”Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 52（6）：3264－71（2011））及び白斑（Bassiouny，D. A.及びO. Shaker,“Role of interleukin－17 in the pathogenesis of vitiligo,”Clin. Exp. Dermatol. 36（3）：292－7，115.（2011））。従って、本発明には、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩの化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物；それらの化合物の１以上を含む組成物；及びこれらの疾患を治療するためにそれらの化合物又は組成物を使用する方法が含まれる。

【０１５６】

ＩＬ－６、ＭＣＰ－１及びＩＬ－１７を含む炎症誘発性サイトカインの高い発現を特徴とする急性及び慢性の（非自己免疫性の）炎症性疾患も治療上のＢＥＴの阻害に適している。それらには、副鼻腔炎（Bradley，D. T及びS. E. Kountakis,“Role of interleukins and transforming growth factor－beta in chronic rhinosinusi

tis and nasal polyposis,”Laryngoscope,115(4):684−6(2005))、肺炎(Besnard,A.G.ら,“Inflammasome−IL−1−Th17 response in allergic lung inflammation”J.Mol.Cell Biol.4(1):3−10(2012))、骨髄炎(Yoshii,T.ら,“Local levels of interleukin−1beta,−4,−6 and tumor necrosis factor alpha in an experimental model of murine osteomyelitis due to staphylococcus aureus,”Cytokine,19(2):59−65:2002)、胃炎(Bayraktaroglu,T.ら.,“Serum levels of tumor necrosis factor−alpha, interleukin−6 and interleukin−8 are not increased in dyspeptic patients with Helicobacter pylori−associated gastritis,”Mediators Inflamm.13(1):25−8(2004))、腸炎(Mitsuyama,K.ら,“STAT3 activation via interleukin 6 trans−signalling contributes to ileitis in SAMP1/Yit mice,”Gut,55(9):1263−9.(2006))、歯肉炎(Johnson,R.B.ら,“Interleukin−11 and IL−17 and the pathogenesis of periodontal disease,”J.Periodontol.75(1):37−43(2004))、虫垂炎(Latifi,S.Q.ら,“Persistent elevation of serum interleukin−6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay,”J.Pediatr.Surg.39(10):1548−52(2004))、過敏性大腸症候群(Ortiz−Lucas,M.ら,“Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines,”Rev.Esp.Enferm.Dig.102(12):711−7(2010))、組織移植拒絶(Kappel,L.W.ら,“IL−17 contributes to CD4−mediated graft−versus−host disease,”Blood,113(4):945−52(2009))、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(Traves,S.L.及びL.E.Donnelly,“Th17 cells in airway diseases,”Curr.Mol.Med.8(5):416−26(2008))、敗血症ショック(毒性ショック症候群、SIRS、細菌性敗血症等)(Nicodeme,E.ら,“Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,”Nature,468(7327):1119−23(2010))、変形性関節症(Chen,L.ら,“IL−17RA aptamer−mediated repression of IL−6 inhibits synovium inflammation in a murine model of osteoarthritis,”Osteoarthritis Cartilage,19(6):711−8(2011))、急性痛風(Urano,W.ら,“The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis,”J.Rheumatol.29(9):1950−3(2002))、急性肺損傷(Traves,S.L.及びL.E.Donnelly,“Th17 cells in airway diseases,”Curr.Mol.Med.8(5):416−26(2008))、急性腎不全(Simmons,E.M.ら,“Plasma cytokine levels predict mor

tality in patients with acute renal failure,”Kidney Int.65(4):1357-65(2004))、火傷(Paquet,P.及びG.E.Pierard,“Interleukin-6 and the skin,”Int.Arch.Allergy Immunol.109(4):308-17(1996))、ヘルクスハイマー反応(Kaplanski,G.ら,“Jarisch-Herxheimer reaction complicating the treatment of chronic Q fever endocarditis:elevated TNFalpha and IL-6 serum levels,”J.Infect.37(1):83-4(1998))及びウイルス感染に関連したSIRS(Belkina,A.C.及びG.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”Nat.Rev.Cancer,12(7):465-77(2012))が挙げられるが、これらに限定されない。従って、本発明には、式I、式Ia及び/又は式IIの化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物;それらの化合物の1以上を含む医薬組成物;及びこれらの疾患を治療するためにそれらの化合物又は組成物を使用する方法が含まれる。

【0157】

一実施形態では、式I、式Ia及び/又は式IIのBET阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の1以上を含む組成物は、関節リウマチ(RA)及び多発性硬化症(MS)を治療するのに使用され得る。RA及びMSの前臨床モデルにおけるBET阻害剤の有用性について強力な独自のデータが存在する。R.Jahagirdar,S.Mら,“An Orally Bioavailable Small Molecule RVX-297 Significantly Decreases Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis,”World Congress of Inflammation,Paris,France(2011)。RA及びMSは双方ともIL-6及びIL-17の炎症性経路の調節異常を特徴とする(Kimura,A.及びT.Kishimoto,“IL-6:regulator of Treg/Th17 balance,”Eur.J.Immunol.40(7):1830-5(2010))ので、BETの阻害に特に感受性である。別の実施形態では、式I、式Ia及び/又は式IIのBET阻害剤化合物は、敗血症及び関連する疾患を治療するのに使用され得る。BET阻害は、公開された(Nicodeme,E.ら,“Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,”Nature,468(7327):1119-23(2010))及び独自のデータの双方における前臨床モデルにてIL-6の発現を阻害することによって部分的に敗血症の発生を阻害することが示されている。

【0158】

一実施形態では、式I、式Ia及び/又は式IIのBET阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の1以上を含む組成物は、癌を治療するのに使用され得る。c-myc又は他のmycファミリーの癌タンパク質(MYCN、L-myc)の過剰発現、転座、増幅又は再構成を有する癌はBET阻害に特に感受性である。Delmore,J.E.ら,“BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc,”Cell,146(6):904-17(2010);Mertz,J.A.ら,“Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,”Proc.Natl.Acad.Sci.USA,108(40):16669-74(2011)。これらの癌には、B-急性リンパ性白血病、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、原発性形質細胞白血病、非定型カルチノイド肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、胃癌、膠芽細胞腫、肝細胞癌、大細胞神経内分泌癌、

髄芽細胞腫、黒色腫、結節性黒色腫、表在性拡大型、神経芽細胞腫、食道扁平上皮癌、骨肉腫、卵巣癌、前立腺癌、腎明細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫及び小細胞肺癌が挙げられるが、これらに限定されない。Ｖｉｔａ，Ｍ．及びＭ．Ｈｅｎｒｉｋｓｓｏｎ，“Ｔｈｅ Ｍｙｃ ｏｎｃｏｐｒｏｔｅｉｎ ａｓ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ ｈｕｍａｎ ｃａｎｃｅｒ，”Ｓｅｍｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ．１６（４）：３１８－３０（２００６）。

【０１５９】

一実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、ＢＥＴタンパク質の異常な調節（過剰発現、転座等）の結果生じる癌を治療するのに使用され得る。これらには、ＮＵＴ正中線癌（Ｂｒｄ３又はＢｒｄ４のｎｕｔｌｉｎ１遺伝子への転座）（Ｆｒｅｎｃｈ，Ｃ．Ａ．，“ＮＵＴ ｍｉｄｌｉｎｅ ｃａｒｃｉｎｏｍａ，”Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅｔ．Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ．２０３（１）：１６－２０（２０１０））、Ｂ－細胞リンパ腫（Ｂｒｄ２の過剰発現）（Ｇｒｅｅｎｗａｌｄ，Ｒ．Ｊ．ら，“Ｅｍｕ－ＢＲＤ２ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ｍｉｃｅ ｄｅｖｅｌｏｐ Ｂ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ ａｎｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ，”．Ｂｌｏｏｄ，１０３（４）：１４７５－８４（２００４））、非小細胞肺癌（ＢｒｄＴの過剰発現）（Ｇｒｕｎｗａｌｄ，Ｃ．ら，“Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃａｌｌｙ ｒｅｇｕｌａｔｅｄ ｃａｎｃｅｒ／ｇｅｒｍｌｉｎｅ ｇｅｎｅｓ ｉｎ ｎｏｎｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ，”Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，１１８（１０）：２５２２－８（２００６））、食道癌及び頭頸部の扁平上皮癌（ＢｒｄＴの過剰発現）（Ｓｃａｎｌａｎ，Ｍ．Ｊ．ら，“Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｃａｎｃｅｒ－ｔｅｓｔｉｓ ａｎｔｉｇｅｎｓ ｉｎ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ：ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ ｏｆ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｔｅｓｔｉｓ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｇｅｎｅ（ＢＲＤＴ） ａｓ ａ ｎｅｗ ＣＴ ｇｅｎｅ，ＣＴ９，”Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔ．１５０（２）：５５－６４（２０００））、及び結腸癌（Ｂｒｄ４）（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ，Ｒ．Ｍ．ら，“Ａｂｅｒｒａｎｔ ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ＢＲＤ４ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｃｏｌｏｎ ｃａｎｃｅｒ，”Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．（Ｂｅｒｌ）９０（５）：５８７－９５（２０１２））が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６０】

一実施形態では、ＢＥＴ阻害剤は、細胞増殖に関与する遺伝子へのＢｒｄに依存したｐＴＥＦｂの動員を低下させるので、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、ｐＴＥＦｂ（Ｃｄｋ９／サイクリンＴ）及びＢＥＴタンパク質を頼りにして癌遺伝子を調節する癌を治療するのに使用され得る。これらの癌には、慢性リンパ性白血病及び多発性骨髄腫（Ｔｏｎｇ，Ｗ．Ｇ．ら，“Ｐｈａｓｅ Ｉ ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃ ｓｔｕｄｙ ｏｆ ＳＮＳ－０３２，ａ ｐｏｔｅｎｔ ａｎｄ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｃｄｋ２，７，ａｎｄ ９ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ，ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ａｄｖａｎｃｅｄ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ ａｎｄ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ，”Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２８（１８）：３０１５－２２（２０１０））、濾胞性リンパ腫、胚中心表現型を伴ったびまん性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、及び活性化非定型大細胞リンパ腫（Ｂｅｌｌａｎ，Ｃ．ら，“ＣＤＫ９／ＣＹＣＬＩＮ Ｔ１ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｄｕｒｉｎｇ ｎｏｒｍａｌ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ ａｎｄ ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎ，”Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．２０３（４）：９４６－５２（２００４））、神経芽細胞腫及び原発性神経外胚葉腫瘍（Ｄｅ Ｆａｌｃｏ，Ｇ．ら，“Ｃｄｋ９ ｒｅｇｕｌａｔｅｓ ｎｅｕｒａｌ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ ａｎｄ ｉｔｓ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｃｏｒｒｅｌａｔｅｓ ｗｉｔｈ ｔｈｅ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉ

ation grade of neuroblastoma and PNET tumors,”Cancer Biol. Ther. 4（3）：277－81（2005））、横紋筋肉腫（Simone, C. 及びA. Giordano,“Abrogation of signal－dependent activation of the cdk9／cyclin T2a complex in human RD rhabdomyosarcoma cells,”Cell Death Differ. 14（1）：192－5（2007））、前立腺癌（Lee, D. K. ら,“Androgen receptor interacts with the positive elongation factor P－TEFb and enhances the efficiency of transcriptional elongation,”J. Biol. Chem. 276（13）：9978－84（2001））、及び乳癌（Bartholomeeusen, K. ら,“BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P－TEFb from 7SK snRNP,”J. Biol. Chem.（2012））が挙げられるが、これらに限定されない。

【0161】

一実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、ＣＤＫ６、Ｂｃｌ２、ＴＹＲＯ３、ＭＹＢ、及びｈＴＥＲＴのようなＢＥＴ応答性の遺伝子が上方調節される癌を治療するのに使用され得る。Dawson, M. A. ら,“Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL－fusion leukaemia,”Nature, 478（7370）：529－33（2011）；Delmore, J. E. ら,“BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c－Myc,”Cell, 146（6）：904－17（2010）。これらの癌には、膵臓癌、乳癌、結腸癌、膠芽細胞腫、腺様嚢胞癌、Ｔ細胞多型性白血病、悪性神経膠腫、膀胱癌、髄芽細胞腫、甲状腺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、バレット腺癌、肝癌、前立腺癌、前骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫、小細胞肺癌、及び腎癌が挙げられるが、これらに限定されない。Ruden, M. 及びN. Puri,“Novel anticancer therapeutics targeting telomerase,”Cancer Treat. Rev.（2012）；Kelly, P. N. 及びA. Strasser,“The role of Bcl－2 and its pro－survival relatives in tumourigenesis and cancer therapy”Cell Death Differ. 18（9）：1414－24（2011）；Uchida, T. ら,“Antitumor effect of bcl－2 antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides on human renal－cell carcinoma cells in vitro and in mice,”Mol. Urol. 5（2）：71－8（2001）。

【0162】

公開されたデータ及び独自のデータは種々の癌における細胞増殖に対するＢＥＴ阻害の直接的な効果を示している。一実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、細胞増殖に対するＢＥＴ阻害の直接的な効果を示す公開された、一部には独自の生体内及び／又は試験管内のデータが存在する癌を治療するのに使用され得る。これらの癌には、ＮＭＣ（ＮＵＴ正中線癌）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性Ｂリンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫

、黒色腫、混合系列白血病、多発性骨髄腫、前骨髄性白血病（ＰＭＬ）、及び非ホジキンリンパ腫が挙げられる。Ｆｉｌｉｐｐａｋｏｐｏｕｌｏｓ，Ｐ．ら，“Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｎａｔｕｒｅ，４６８（７３２７）：１０６７－７３（２０１０）；Ｄａｗｓｏｎ，Ｍ．Ａ．ら，“Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｔｏ ｃｈｒｏｍａｔｉｎ ａｓ ａｎ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｆｏｒ ＭＬＬ－ｆｕｓｉｏｎ ｌｅｕｋａｅｍｉａ，”Ｎａｔｕｒｅ，４７８（７３７０）：５２９－３３（２０１１）；Ｚｕｂｅｒ，Ｊ．ら，“ＲＮＡｉ ｓｃｒｅｅｎ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ Ｂｒｄ４ ａｓ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｉｎ ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋａｅｍｉａ，”Ｎａｔｕｒｅ，４７８（７３７０）：５２４－８（２０１１）；Ｍｉｇｕｅｌ，Ｆ．Ｓｅｇｕｒａら，“ＢＲＤ４ ｉｓ ａ ｎｏｖｅｌ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｉｎ ｍｅｌａｎｏｍａ，”Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．７２（８）：Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ １（２０１２）。本発明の化合物は、以下の癌：神経芽細胞腫、髄芽細胞腫、肺癌（ＮＳＣＬＣ、ＳＣＬＣ）及び結腸癌について試験管内での細胞増殖に対してＢＥＴ阻害の効果を実証している。

【０１６３】

一実施形態では、ＢＥＴ阻害剤と他の癌療法との間での潜在的な相乗効果又は相加効果のために、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、他の治療法、化学療法剤又は増殖抑制剤と併用してヒトの癌及び他の増殖性障害を治療し得る。癌の治療にてＢＥＴ阻害剤と併用することができる治療剤のリストには、ＡＢＴ－７３７、アザシチジン（ビダザ）、ＡＺＤ１１５２（バラセルチブ）、ＡＺＤ２２８１（オラパリブ）、ＡＺＤ６２４４（セルメチニブ）、ＢＥＺ２３５、ブレオマイシン硫酸塩、ボルテゾミブ（ベルケイド）、ブスルファン（ミレラン）、カンプトテシン、シスプラチン、サイクロホスファミド（クラフェン）、ＣＹＴ３８７、シタラビン（Ａｒａ－Ｃ）、ダカルバジン、ＤＡＰＴ（ＧＳＩ－ＩＸ）、デシタビン、デキサメタゾン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エトポシド、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、フラボピリドール（アルボシジブ）、ガネテシピブ（ＳＴＡ－９０９０）、ゲフィチニブ（イレッサ）、イダルビシン、イフォスファミド（ミトキサナ）、ＩＦＮａ２ａ（ロフェロンＡ）、メルファラン（アルケラン）、メタゾラストン（トモゾロミド）、メトフォルミン、ミトキサントロン（ノバントロン）、パクリタキセル、フェンフォルミン、ＰＫＣ４１２（ミドスタウリン）、ＰＬＸ４０３２（ベムラフェニブ）、ポマリドミド（ＣＣ－４０４７）、プレドニゾン（デルタゾン）、ラパマイシン、ラブリミド（レナリドミド）、ルキソリチニブ（ＩＮＣＢ０１８４２４）、ソラフェニブ（ネクサバール）、ＳＵ１１２４８（スニチニブ）、ＳＵ１１２７４、ビンブラスチン、ビンクリスチン（オンコビン）、ビノレルビン（ナベルビン）、ボリノスタット（ＳＡＨＡ）、及びＷＰ１１３０（デグラシン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６４】

一実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、良性の軟組織腫瘍、骨腫瘍、脳及び脊髄の腫瘍、まぶた及び眼窩の腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腺腫、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチン分泌腫瘍、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、膵臓の嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、ポリープ及び嚢胞、キャッスルマン病、慢性毛巣病、皮膚線維腫、毛嚢胞、化膿性肉芽腫、若年性ポリープ症候群、特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症、及び心筋線維症を含むが、これらに限定されない良性の増殖性及び線維性の障害を治療するのに使用され得る。Ｔａｎｇ，Ｘら，“Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｂｒｄ４ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｉｎ Ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｆｉｂｒｏｓｉｓ Ｌｕｎｇ Ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔｓ ａｎｄ ｉｎ Ｖｉｖｏ Ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ Ｌｕｎｇ Ｆｉｂｒｏｓｉｓ，”．Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，（印刷中

）（２０１３）。
【０１６５】
一実施形態では、ＡｐｏＡ－１の転写及びタンパク質発現を上方調節するその能力の故に（Ｍｉｒｇｕｅｔ，Ｏ．ら，“Ｆｒｏｍ ＡｐｏＡ１ ｕｐｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｔｏ ＢＥＴ ｆａｍｉｌｙ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ：ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ Ｉ－ＢＥＴ１５１，”Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２２（８）：２９６３－７（２０１２）；Ｃｈｕｎｇ，Ｃ．Ｗ．ら，“Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ａｎｄ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｏｆ ｔｈｅ ＢＥＴ ｆａｍｉｌｙ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５４（１１）：３８２７－３８（２０１１））、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、脂肪異常症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症及びメタボリックシンドロームを含むものに一般に関連する循環器疾患を治療するのに使用され得る（Ｂｅｌｋｉｎａ，Ａ．Ｃ．及びＧ．Ｖ．Ｄｅｎｉｓ，“ＢＥＴ ｄｏｍａｉｎ ｃｏ－ｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ ｉｎ ｏｂｅｓｉｔｙ，ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ，”Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，１２（７）：４６５－７７（２０１２）；Ｄｅｎｉｓ，Ｇ．Ｖ．，“Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｃｏａｃｔｉｖａｔｏｒｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ，ｏｂｅｓｉｔｙ，ｔｙｐｅ ２ ｄｉａｂｅｔｅｓ，ａｎｄ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，”Ｄｉｓｃｏｖ．Ｍｅｄ．１０（５５）：４８９－９９（２０１０））。別の実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物は、アルツハイマー病を含むＡｐｏＡ－１における欠損を特徴とする非循環器疾患を治療するのに使用され得る。Ｅｌｌｉｏｔｔ，Ｄ．Ａ．ら，“Ａｐｏｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎｓ ｉｎ ｔｈｅ ｂｒａｉｎ：ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｎｅｕｒｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ，”Ｃｌｉｎ．Ｌｉｐｉｄｏｌ．５１（４）：５５５－５７３（２０１０）。
【０１６６】
一実施形態では、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、インスリン抵抗性及びＩＩ型糖尿病の患者において使用され得る。Ｂｅｌｋｉｎａ，Ａ．Ｃ．及びＧ．Ｖ．Ｄｅｎｉｓ，“ＢＥＴ ｄｏｍａｉｎ ｃｏ－ｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ ｉｎ ｏｂｅｓｉｔｙ，ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ，”Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，１２（７）：４６５－７７（２０１２）；Ｄｅｎｉｓ，Ｇ．Ｖ．，“Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｃｏａｃｔｉｖａｔｏｒｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ，ｏｂｅｓｉｔｙ，ｔｙｐｅ ２ ｄｉａｂｅｔｅｓ，ａｎｄ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，”Ｄｉｓｃｏｖ．Ｍｅｄ．１０（５５）：４８９－９９（２０１０）；Ｗａｎｇ，Ｆ．ら，“Ｂｒｄ２ ｄｉｓｒｕｐｔｉｏｎ ｉｎ ｍｉｃｅ ｃａｕｓｅｓ ｓｅｖｅｒｅ ｏｂｅｓｉｔｙ ｗｉｔｈｏｕｔ Ｔｙｐｅ ２ ｄｉａｂｅｔｅｓ，”Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．４２５（１）：７１－８３（２０１０）；Ｄｅｎｉｓ，Ｇ．Ｖ．ら，“Ａｎ ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｒｏｌｅ ｆｏｒ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｉｎ ｃｈｒｏｍａｔｉｎ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ ａｄｉｐｏｇｅｎｅｓｉｓ，”ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．５８４（１５）：３２６０－８（２０１０）。ＢＥＴ阻害の抗炎症効果は糖尿病及び代謝性疾患に関連する炎症を低下させることにおいて追加の価値を有する。Ａｌｅｘａｎｄｒａｋｉ，Ｋ．ら，“Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｐｒｏｃｅｓｓ ｉｎ ｔｙｐｅ ２ ｄｉａｂｅｔｅｓ：Ｔｈｅ ｒｏｌｅ ｏｆ ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ，”Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１０８４：８９－１１７（２００６）。
【０１６７】
一実施形態では、ウイルスプロモータを下方調節するその能力の故に、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な

塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、肝炎ウイルス（ＨＢＶ、ＨＣＶ）、カポジ肉腫関連ウイルス（ＫＳＨＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、メルケル細胞ポリオーマウイルス及びヒトサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）を含むウイルスに関連する癌の治療剤として使用され得る。Ｇａｇｎｏｎ，Ｄ．ら，“Ｐｒｏｔｅａｓｏｍａｌ ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｐａｐｉｌｌｏｍａｖｉｒｕｓ Ｅ２ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｓ ｉｎｈｉｂｉｔｅｄ ｂｙ ｏｖｅｒｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ４，”Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．８３（９）：４１２７－３９（２００９）；Ｙｏｕ，Ｊ．ら，“Ｋａｐｏｓｉ’ｓ ｓａｒｃｏｍａ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｕｓ ｌａｔｅｎｃｙ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｎｕｃｌｅａｒ ａｎｔｉｇｅｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｓ ｗｉｔｈ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎ Ｂｒｄ４ ｏｎ ｈｏｓｔ ｍｉｔｏｔｉｃ ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅｓ，”Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．８０（１８）：８９０９－１９（２００６）；Ｐａｌｅｒｍｏ，Ｒ．Ｄ．ら，“ＲＮＡ ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ ＩＩ ｓｔａｌｌｉｎｇ ｐｒｏｍｏｔｅｓ ｎｕｃｌｅｏｓｏｍｅ ｏｃｃｌｕｓｉｏｎ ａｎｄ ｐＴＥＦｂ ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｔｏ ｄｒｉｖｅ ｉｍｍｏｒｔａｌｉｚａｔｉｏｎ ｂｙ Ｅｐｓｔｅｉｎ－Ｂａｒｒ ｖｉｒｕｓ，”ＰＬｏＳ Ｐａｔｈｏｇ．７（１０）：ｅ１００２３３４（２０１１）；Ｐｏｒｅｂａ，Ｅ．ら，“Ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ｉｎ ｖｉｒｕｓ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｔｕｍｏｒｉｇｅｎｅｓｉｓ，”Ｃｌｉｎ．Ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃｓ，２（２）：２３３－４７．２０１１。別の実施形態では、潜在的Ｔ細胞感染及び潜在的単球感染のモデルにおけるＨＩＶ－１を再活性化するその能力の故に、ＢＥＴ阻害剤はＨＩＶを治療するために抗レトロウイルス治療剤との併用で使用され得る。Ｚｈｕ，Ｊ．ら，“Ｒｅａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ Ｌａｔｅｎｔ ＨＩＶ－１ ｂｙ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＲＤ４，”Ｃｅｌｌ Ｒｅｐ．（２０１２）；Ｂａｎｅｒｊｅｅ，Ｃ．ら，“ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ａｓ ａ ｎｏｖｅｌ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｆｏｒ ｒｅａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ＨＩＶ－１，”Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．（２０１２）；Ｂａｒｔｈｏｌｏｍｅｅｕｓｅｎ，Ｋ．ら，“ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｖｉａ ａ ｔｒａｎｓｉｅｎｔ ｒｅｌｅａｓｅ ｏｆ Ｐ－ＴＥＦｂ ｆｒｏｍ ７ＳＫ ｓｎＲＮＰ，”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（２０１２）；Ｌｉ，Ｚ．ら，“Ｔｈｅ ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ＪＱ１ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ＨＩＶ ｌａｔｅｎｃｙ ｔｈｒｏｕｇｈ ａｎｔａｇｏｎｉｚｉｎｇ Ｂｒｄ４ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ Ｔａｔ－ｔｒａｎｓａｃｔｉｖａｔｉｏｎ，”Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．（２０１２．）。

【０１６８】

一実施形態では、神経障害におけるエピジェネティック過程及びブロモドメイン含有タンパク質の役割の故に、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、双極性障害、統合失調症、ルビンスタイン・テイビ症候群、及び癲癇を含むが、これらに限定されない疾患を治療するのに使用され得る。Ｐｒｉｎｊｈａ，Ｒ．Ｋ．，Ｊ．Ｗｉｔｈｅｒｉｎｇｔｏｎ，及びＫ．Ｌｅｅ，“Ｐｌａｃｅ ｙｏｕｒ ＢＥＴｓ：ｔｈｅ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｏｆ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ，”Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．３３（３）：１４６－５３（２０１２）；Ｍｕｌｌｅｒ，Ｓ．ら，“Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ ａｓ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔｓ，”Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．１３：ｅ２９（２０１１）。

【０１６９】

一実施形態では、精子細胞の発生におけるＢＲＤＴの枯渇又は阻害の効果の故に、式Ｉ、式Ｉａ及び／又は式ＩＩのＢＥＴ阻害剤化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物、又はそれらの化合物の１以上を含む組成物は、可逆的な男性用

避妊剤として使用され得る。Ｍａｔｚｕｋ，Ｍ．Ｍ．ら，“Ｓｍａｌｌ－Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＲＤＴ ｆｏｒ Ｍａｌｅ Ｃｏｎｔｒａｃｅｐｔｉｏｎ，”Ｃｅｌｌ，１５０（４）：ｐ．６７３－６８４（２０１２）；Ｂｅｒｋｏｖｉｔｓ，Ｂ．Ｄ．ら，“Ｔｈｅ ｔｅｓｔｉｓ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｄｏｕｂｌｅ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ＢＲＤＴ ｆｏｒｍｓ ａ ｃｏｍｐｌｅｘ ｗｉｔｈ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｐｌｉｃｅｏｓｏｍｅ ｃｏｍｐｏｎｅｎｔｓ ａｎｄ ｉｓ ｒｅｑｕｉｒｅｄ ｆｏｒ ｍＲＮＡ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ａｎｄ ３’－ＵＴＲ ｔｒｕｎｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｒｏｕｎｄ ｓｐｅｒｍａｔｉｄｓ，”Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４０（１５）：７１６２－７５（２０１２）。

【０１７０】

医薬組成物

本開示の医薬組成物は、１以上の薬学上許容可能なキャリアと一緒に製剤化される式Ｉ～ＩＩの少なくとも１つの化合物、又はその互変異性体、立体異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物を含む。これらの製剤には、経口、直腸、局所、頬内、及び非経口（たとえば、皮下、筋肉内、皮内又は静脈内）の投与に好適なものが含まれる。所与の症例で投与の最も好適な形態は、治療される状態の程度と重症度及び使用される特定の化合物の性質に左右されるであろう。

【０１７１】

経口投与に好適な製剤は、それぞれ、粉末又は顆粒として；水性又は非水性の液体における溶液又は懸濁液として；又は水中油又は油中水のエマルジョンとして所定の量の本開示の化合物を含有するカプセル、カシェ、トローチ剤又は錠剤のような別個の単位で提示され得る。示されるように、そのような製剤は、活性化合物としての本発明の少なくとも１つの化合物とキャリア又は賦形剤（１以上の付属成分を構成し得る）を配合する工程を含む薬学の好適な方法によって調製され得る。キャリアは、製剤と他の成分と適合性であるという意味で許容可能でなければならず、レシピエントにとって有害であってはならない。キャリアは固体であっても液体であってもよく、又はその双方であってもよく、約０．０５～約９５重量％の少なくとも１つの活性化合物を含有し得る単位用量製剤、たとえば、錠剤にて活性化合物として本明細書で記載される少なくとも１つの化合物と共に製剤化されてもよい。他の化合物を含めて他の薬理学上活性のある物質も存在し得る。本開示の製剤は、成分を混和することから本質的に成る薬学の周知の技法のいずれかによって調製され得る。

【０１７２】

固形組成物については、従来の非毒性の固形キャリアには、たとえば、医薬等級のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム等が挙げられる。液体の薬理学上投与可能な組成物は、たとえば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノール等のような賦形剤にて本明細書で記載されるような本開示の少なくとも１つの活性化合物と任意の薬学上の補助剤とを溶解し又は分散し、それによって溶液又は懸濁液を形成することによって調製することができる。一般に、好適な製剤は、本開示の少なくとも１つの活性化合物を液体又は微細に分割された固形キャリア又はその双方と均一に且つ密接に混和し、次いで必要に応じて生成物を成形することによって調製され得る。たとえば、錠剤は、任意で１以上の付属成分と組み合わせられ得る本開示の少なくとも１つの化合物の粉末又は顆粒を圧縮する又は成形することによって調製され得る。圧縮された錠剤は、任意で結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤及び／又は表面活性剤／分散剤と混合され得る粉末又は顆粒のような流動性形態での本開示の少なくとも１つの化合物を好適な機械にて圧縮することによって調製され得る。成形された錠剤は、本開示の少なくとも１つの化合物の粉末化形態が不活性の液体希釈剤によって濡らされる好適な機械にて成形することによって作製され得る。

【０１７３】

頬内（舌下）投与に好適な製剤には、風味を付けた基剤、普通スクロース及びアカシアゴム又はトラガカントゴムにて本開示の少なくとも１つの化合物を含むトローチ剤、及びゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアゴムのような不活性基剤にて少なくとも１つの化合物を含む芳香錠が挙げられる。

【０１７４】

非経口投与に好適な本開示の製剤は、意図されるレシピエントの血液とほぼ等張である、式Ｉ～ＩＩの少なくとも１つの化合物、又はその互変異性体、立体異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物の無菌の水性調製物を含む。これらの調製物は、投与が皮下、筋肉内又は皮内の注射によって達成されてもよいが、静脈内に投与される。そのような調製物は従来、本明細書で記載される少なくとも１つの化合物を水と混和し、得られる溶液を無菌にし、血液と等張にすることによって調製され得る。本開示に係る注射用組成物は約０．１～約５％ｗ／ｗの活性化合物を含有し得る。

【０１７５】

直腸投与に好適な製剤は単位用量の坐薬として提示される。これらは、本明細書で記載される少なくとも１つの化合物を１以上の従来の固形キャリア、たとえば、ココアバターと混和し、得られる混合物を次いで成形することによって調製され得る。

【０１７６】

皮膚への局所塗布に好適な製剤は、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ジェル、スプレー、エアゾール又は油の形態を取り得る。使用され得るキャリア及び賦形剤には、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、及びそれらの２以上の組み合わせが挙げられる。活性化合物（すなわち、式Ｉ～ＩＶの少なくとも１つの化合物、又はその互変異性体、立体異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物）は一般に組成物の約０．１％～約１５％ｗ／ｗ、たとえば、約０．５～約２％の濃度で存在する。

【０１７７】

投与される活性化合物の量は、治療される対象、対象の体重、投与の方法及び処方医師の判断に依存し得る。たとえば、投薬スケジュールには、約１μｇ～約１０００ｍｇの把握される投与量にてカプセル化した化合物の毎日又は１日２回の投与が関与し得る。別の実施形態では、たとえば、カプセル化された化合物の用量の毎月、又は毎年を基準にしたような間欠的な投与が採用され得る。カプセル化は、作用の部位へのアクセスを円滑にし、有効成分の投与を同時に可能にし、理論的には相乗効果を生じる。標準の投薬計画によれば、医師は最適な投与量を容易に決定するであろうし、投与を容易に改変してそのような投与量を達成することができるであろう。

【０１７８】

本明細書で開示される化合物又は組成物の治療上有効な量は化合物の治療上の有効性によって測定することができる。しかしながら、投与量は、患者の要件、治療される状態の重症度、及び使用される化合物に応じて変化し得る。一実施形態では、開示される化合物の治療上有効な量は最大の血漿濃度を達成するのに十分である。たとえば、動物試験に従って決定されるような予備用量、及びヒトへの投与のための投与量のスケーリングは当該技術が受け入れている実践に従って実施される。

【０１７９】

毒性及び治療有効性は、たとえば、LD_{50}（集団の５０％まで致死の用量）及びED_{50}（集団の５０％にて治療上有効な用量）を決定するための細胞培養又は実験動物における標準の薬学手順によって決定することができる。毒性効果と治療効果の間での用量比は治療指標であり、比LD_{50}／ED_{50}として表すことができる。大きな治療指標を示す組成物が好ましい。

【０１８０】

細胞培養アッセイ又は動物試験から得られるデータをヒトにおける使用のための投与量の範囲を定式化するのに使用することができる。当該技術で既知の変換係数（たとえば、Ｆｒｅｉｒｅｉｃｈら，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｒｅｐｏｒｔｓ，５０（４）：２１９２４４（１９６６））及び等価の表面積投与量因子のための表１を用いて、１

つの動物モデルで達成される治療上有効な投与量がヒトを含む別の動物での使用のために変換され得る。

【表１】

表１．等価の表面積投与量因子

から：＼まで：	マウス（20 g）	ラット（150 g）	サル（3.5 kg）	イヌ（8 kg）	ヒト（60 kg）
マウス	1	1/2	1/4	1/6	1/12
ラット	2	1	1/2	1/4	1/7
サル	4	2	1	3/5	1/3
イヌ	6	4	3/5	1	1/2
ヒト	12	7	3	2	1

【０１８１】

そのような化合物の投与量は好ましくはED_{50}を含む循環濃度の範囲内にあり、毒性はほとんどないか又はない。投与量は、採用される剤形及び利用される投与の経路に応じてこの範囲内で変化し得る。一般に、治療上有効な量は対象の年齢、状態及び性別、並びに対象における病状の重症度と共に変化し得る。投与量は、医師によって決定され、必要に応じて治療の観察される効果に適合するように調整され得る。

【０１８２】

一実施形態では、式Ｉ～ＩＩの化合物、又はその互変異性体、立体異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物は別の治療剤との併用で投与される。他の治療剤は本開示の化合物単独の投与に比べて相加的又は相乗的な価値を提供することができる。治療剤は、たとえば、スタチン；ＰＰＡＲアゴニスト、たとえば、チアゾリジンジオン又はフィブラート；ナイアシン、ＲＶＸ、ＦＸＲ又はＬＸＲアゴニスト；胆汁酸再取り込み阻害剤；コレステロール吸収阻害剤；コレステロール合成阻害剤；コレステリルエステル転送タンパク質（ＣＥＴＰ）、イオン交換樹脂；抗酸化剤；アシルＣｏＡコレステロールアセチルトランスフェラーゼの阻害剤（ＡＣＡＴ阻害剤）チロホスチン；スルホニル尿素に基づく薬剤；ビグアニド；α－グルコシダーゼ阻害剤；アポリポタンパク質Ｅ調節剤；ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤，ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質；ＬＤＬ－低下薬剤；ＨＤＬ－上昇薬剤；ＨＤＬ増強剤；アポリポタンパク質Ａ－ＩＶ及び／又はアポリポタンパク質遺伝子の調節剤；又は任意の循環器薬であることができる。

【０１８３】

別の実施形態では、式Ｉ及び／又は式ＩＩの化合物又はその互変異性体、立体異性体、薬学上許容可能な塩又は水和物は、１以上の抗炎症剤との併用で投与される。抗炎症剤には、免疫抑制剤、ＴＮＦ阻害剤、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤＳ）等を挙げることができる。例となる抗炎症剤には、たとえば、プレドニゾン；メチルプレニソロン（メドロール（登録商標））、トリアムシノロン、メソトレキセート（リューマトレックス（登録商標）、トレキサール（登録商標））、ハイドロクロロキン（プラクエニル（登録商標））、スルファサルジン（アズルフィジン（登録商標））、レフルノミド（アラバ（登録商標））、エタネルセプト（エンブレル（登録商標））、インフリキシマブ（レミカド（登録商標））、アダリムマブ（フミラ（登録商標））、リツキシマブ（リツキサン（登録商標））、アバタセプト（オレンシア（登録商標））、インターロイキン－１、アナキンラ（キネレット（商標））、イブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、アスピリン、アセトミノフェン、インドメタシン、スリンダック、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ケトロラック、エトドラック、メフェナム酸、メクロフェ

ナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ジクロフェナク、オキサプロジン、アパゾン、ニメスリド、ナブメトン、テニダップ、エタネルセプト、トルメチン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、又はスルファサラジンが挙げられる。

【実施例】

【０１８４】

一般的な方法

言及されない限り、試薬及び溶媒は供給業者から受け取ったままで使用した。３００ＭＨｚでのＢｒｕｋｅｒＡＶＡＮＣＥ３００分光計又は５００ＭＨｚでのＢｒｕｋｅｒＡＶＡＮＣＥ５００分光計又は３００ＭＨｚでのＢｒｕｋｅｒＡＶＡＮＣＥ３００分光計にてプロトン核磁気共鳴スペクトルを得た。スペクトルは、ｐｐｍ（δ）及び結合定数、Ｊ値で与えられ、ヘルツ（Ｈｚ）で報告される。^{1}Ｈ核磁気共鳴の内部標準としてテトラメチルシランを用いた。質量スペクトル解析は、適宜、ＥＳＩ又はＡＰＣＩの方式におけるＷａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ質量分光計、適宜、ＥＳＩ、ＡＰＣＩ又はＭｕｌｔｉＭｏｄｅの方式におけるＡｇｉｌｅｎｔ６１３０Ａ質量分光計又は適宜、ＥＳＩ又はＡＰＣＩの方式におけるＡｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ ＡＰＩ－１５０ＥＸ分光計にて行った。シリカゲルクロマトグラフィは一般にＴｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）Ｒｆ２００システム又はＴｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）比較システムにて行った。

【０１８５】

略記

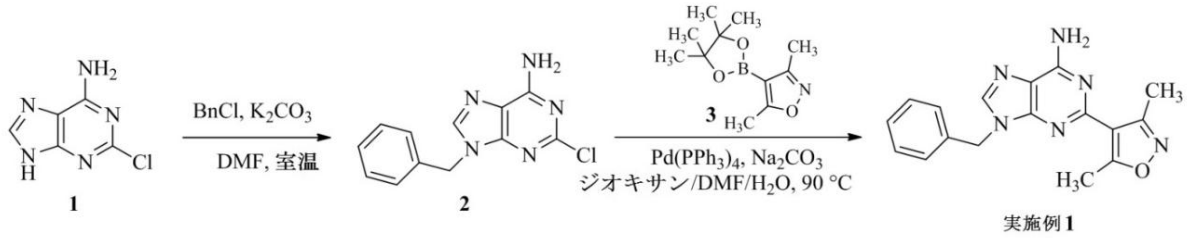
ＣＤＩ：１，１’－カルボニルジイミダゾール；ＤＭＡＰ：Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロピルアミン；ＥＤＣ：１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩；ｍ－ＣＰＢＡ：３－クロロペルオキシ安息香酸；ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド

【０１８６】

基本手順Ａ

９－ベンジル－２－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（実施例化合物１）の調製

【化４６】



工程１

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１（１．５０ｇ，８．８４ミリモル）のスラリーに炭酸カリウム（３．６４ｇ，２６．４ミリモル）と塩化ベンジル（１．０１ｍＬ，８．８４ミリモル）を加えた。室温で１６時間、反応物を撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水（１００ｍＬ）に注ぎ、５分間撹拌した。固形物を回収し、乾燥させて黄色固形物として２（１．６０ｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２６（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｂｒｓ，２Ｈ），７．３８－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１８７】

工程２

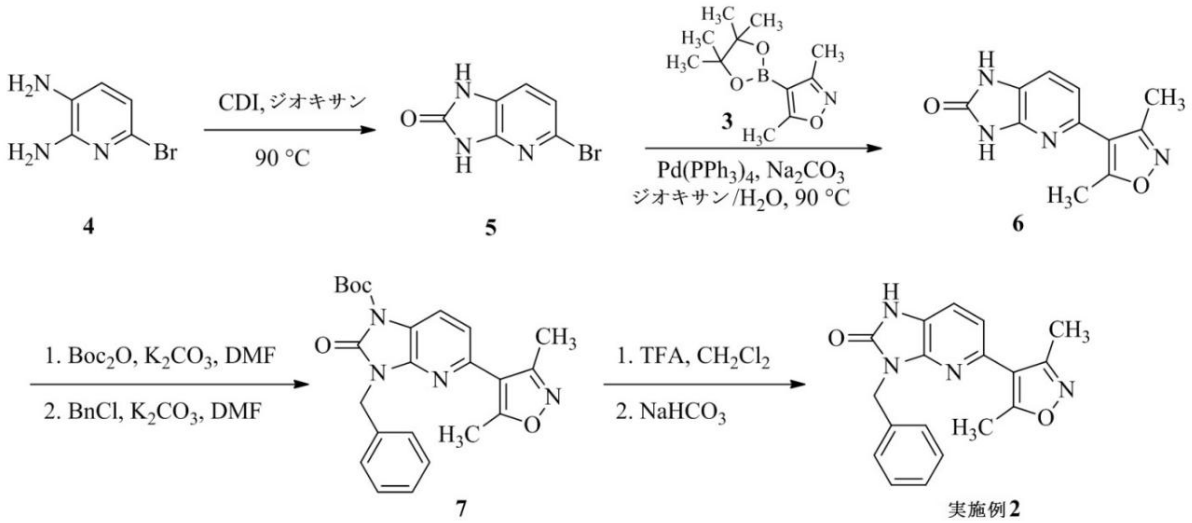
２（２６０ｍｇ，１．０ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）とＤＭＦ（４ｍＬ）の溶液に、３，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソオキサゾール（３３５ｍｇ，１．５ミリモル）と、炭

酸ナトリウム（２．０M水溶液，１．０mL，２．０ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１１６mg，０．１ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、８０℃にて１６時間加熱した。混合物を塩化メチレン（２０mL）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％塩化メチレン／メタノール）、その後のＥｔＯＡｃ／ヘキサンによる粉末化によって精製し、白色固形物として９－ベンジル－２－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（実施例化合物１）（１１０mg、３４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００－MHz，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．２９（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．２８（m，７Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩm／ｚ３２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０１８８】

３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物２）の調製

【化４７】



工程１

４（５００mg，２．６６ミリモル）の１，４－ジオキサン（１５mL）溶液にＣＤＩ（５１７mg，３．１９ミリモル）を加えた。反応物を６０℃で１６時間加熱した。固形物を回収し、乾燥させて明紫色の固形物として５（３４０mg、６０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００MHz，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．５８（ｂｒｓ，１Ｈ），１１．０２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）.

【０１８９】

工程２

５（１７０mg，０．７９ミリモル）の１，４－ジオキサン（１２mL）とＤＭＦ（６mL）の溶液に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）イソオキサゾール（３５２mg，１．５８ミリモル）と炭酸ナトリウム（２．０M水溶液，１．１９mL，２．３７ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９２mg，０．０８ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、８０℃で１６時間加熱した。混合物を塩化メチレン（２０mL）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％塩化メチレン／メタノール）によって精製して白色固形物として６（１３０mg、７１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００MHz，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．３８（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）

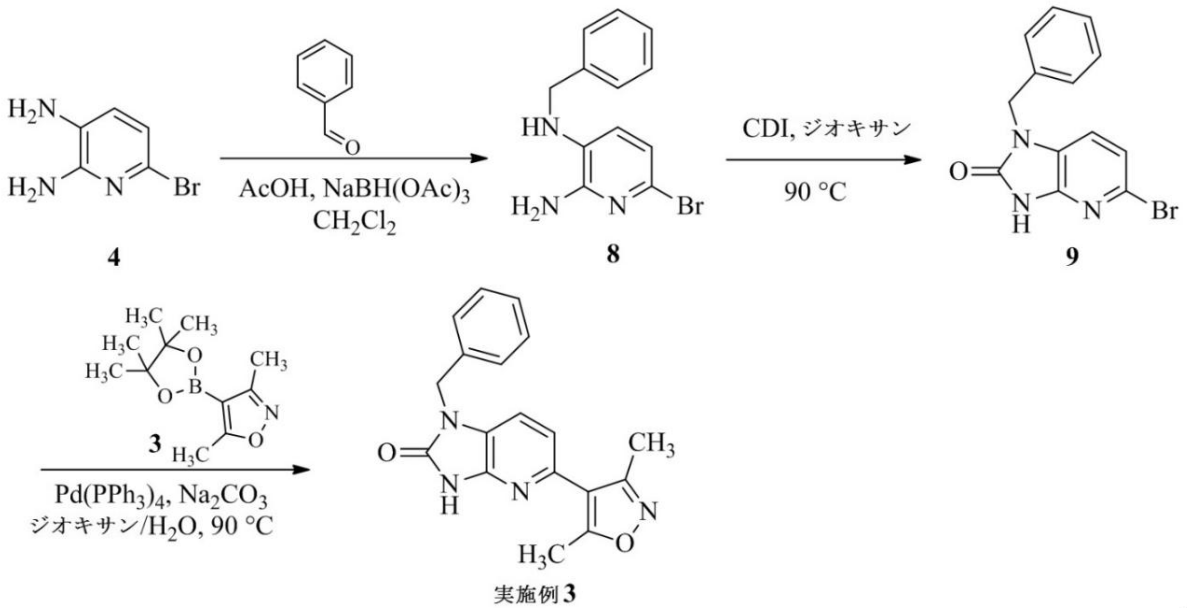
【０１９０】

工程３
６（１００ｍｇ，０．４３ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（７２ｍｇ，０．５２ミリモル）と二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１０４ｍｇ，０．４８ミリモル）を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物に炭酸カリウム（７２ｍｇ，０．５２ミリモル）と塩化ベンジル（０．１４ｍＬ，０．４８ミリモル）を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。硫酸ナトリウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって無色のゴムとして６（１３０ｍｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２７（ｍ，６Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｓ，９Ｈ）

【０１９１】
工程４
７（１３０ｍｇ，０．３１ミリモル）の塩化メチレン（４ｍＬ）とＴＦＡ（２ｍＬ）の溶液を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を塩化メチレン（１００ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ×２）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。硫酸ナトリウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮してくすんだ白色の固形物として３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物２）（８１ｍｇ、８１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１９２】
１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物３）の調製

【化４８】



工程１
４（５００ｍｇ，２．６６ミリモル）とベンズアルデヒド（２８２ｍｇ，２．６６ミリモル）の塩化メチレン（１５ｍＬ）溶液に酢酸（３１９ｍｇ，５．３２ミリモル）を加えた。反応物を室温で３０分間撹拌し、次いでＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１．６９ｇ，７．９８ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を塩化メチレン（１００ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ）をゆっくり加えた。有機層を分離

し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を塩化メチレン／ＥｔＯＡｃで粉末化し、淡褐色の固形物として８（４０１ｍｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｂｒｓ，２Ｈ），５．５４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ）

【０１９３】

工程２

８（４００ｍｇ，１．４４ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液にＣＤＩ（５１４ｍｇ，３．１７ミリモル）を加えた。反応物を１１０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～４０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって白色固形物として９（３１０ｍｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９６（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，６Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ）

【０１９４】

工程３

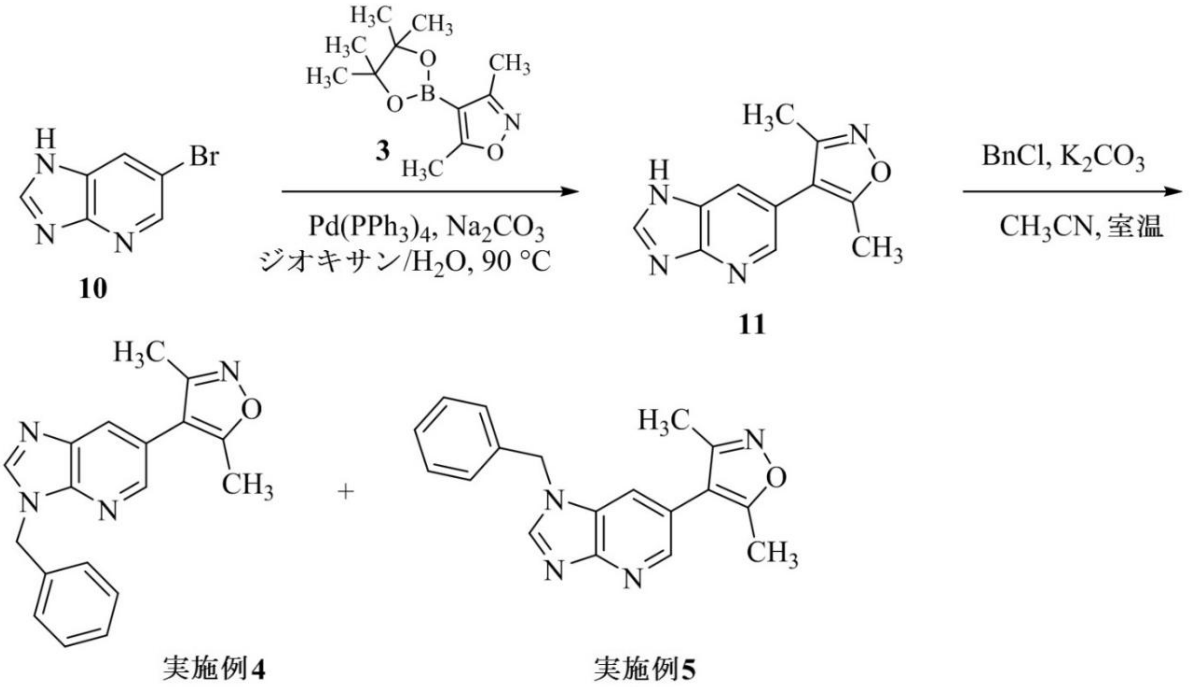
９（３１０ｍｇ，１．０２ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液に３，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソオキサゾール（３４１ｍｇ，１．５３ミリモル）と炭酸ナトリウム（２．０Ｍ水溶液，１．０２ｍＬ，２．０４ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５９ｍｇ，０．０５ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、８０℃で１６時間加熱した。混合物を塩化メチレン（２０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）及びＥｔＯＡｃによる粉末化によって精製して白色固形物として１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物３）（２０２ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．７６（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１９５】

基本手順Ｂ

４－（３－ベンジル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物４）及び４－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物５）の調製

【化４９】



工程１

１０（４００ｍｇ，２．０ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液に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）イソオキサゾール（６６９ｍｇ，１．５ミリモル）と炭酸ナトリウム（２．０Ｍ水溶液，２．０ｍＬ，４．０ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１１６ｍｇ，０．１ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、８０℃で１６時間加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～８％塩化メチレン／メタノール）によって精製し、その後ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによって粉末化して淡黄色の固形物として１１（２２８ｍｇ、５３％）を得た。ＥＳＩｍ／ｚ２１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９６】

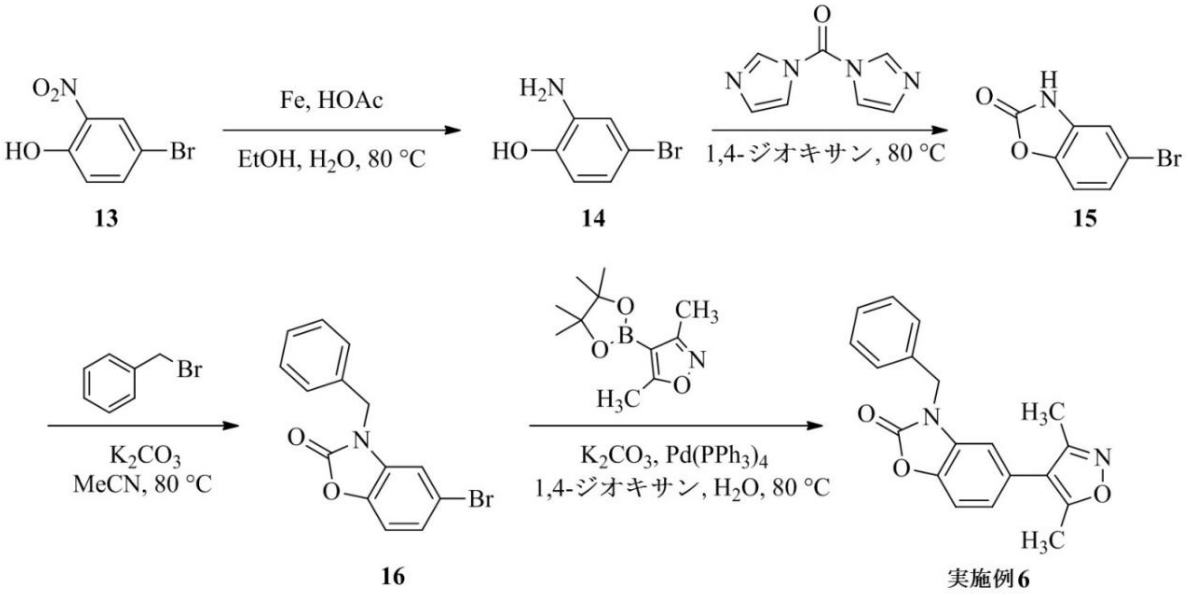
工程２

１１（２２０ｍｇ，１．０３ミリモル）のCH_3CN（１０ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（４２６ｍｇ，３．０９ミリモル）と塩化ベンジル（０．１２ｍＬ，１．０３ミリモル）を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／塩化メチレン）によって精製してくすんだ白色の固形物として４－（３－ベンジル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物４）（３４ｍｇ、１１％）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．３４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．５２（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；くすんだ白色の固形物として４－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物５）（３９ｍｇ、１２％）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．４６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．２１（ｍ，２Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$を得た。

【０１９７】

３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物６）の調製

【化５０】



工程１

１３（５．００ｇ，２２．９ミリモル）の酢酸（５０ｍＬ）とエタノール（１００ｍＬ）と水（５ｍＬ）の溶液に鉄粉（６．４２ｇ，１１５ミリモル）を加えた。窒素のもとで反応物を８０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１００％ヘキサン／酢酸エチル）によって精製して茶色の固形物として１４（３．２７ｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．８８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．００－５．２０（ｂｒｓ，３Ｈ）

【０１９８】

工程２

１４（１．５０ｇ，７．９８ミリモル）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．５５ｇ，９．５８ミリモル）を加えた。窒素のもとで反応物を８０℃で１７時間加熱した。混合物を室温に冷却し、２ＮのＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）を加えた。溶液を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって橙色の固形物として１５（１．０８ｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８１（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２５（ｍ，３Ｈ）．

【０１９９】

工程３

１５（１５０ｍｇ，０．７０１ミリモル）のアセトニトリル（１０ｍＬ）溶液に臭化ベンジル（１８０ｍｇ，１．０５ミリモル）と炭酸カリウム（１９３ｍｇ，１．４０ミリモル）を加えた。反応物を８０℃で３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として１６（１９５ｍｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４１－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ）

【０２００】

工程４

１６（１９５ｍｇ，０．６４１ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液に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）イソオキサゾール（１７２ｍｇ，０．７６９ミリモル）と炭酸カリウム（１

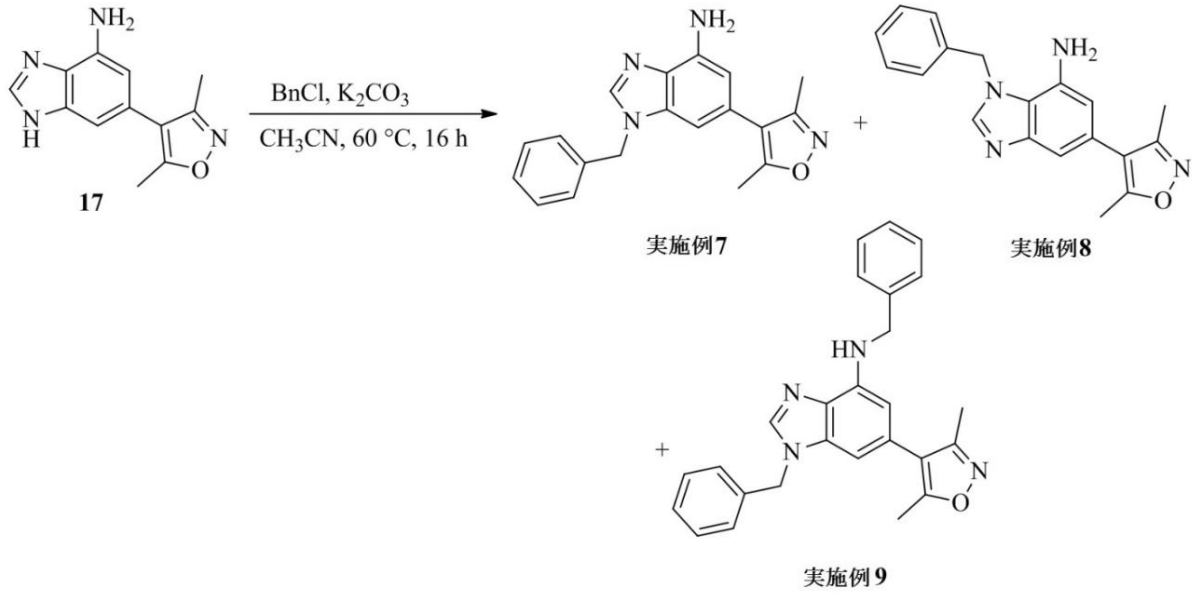
７７ｍｇ，１．２８ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３７ｍｇ，０．０３２ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、１００℃で４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～３０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製した。１０～９０％CH_3CN水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラムにおける逆相ＨＰＬＣによってそれをさらに精製し、くすんだ白色の固形物として３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物６）（１１５ｍｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．４７－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２０１】

基本手順Ｃ

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物７），１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－アミン（実施例化合物８）及びＮ，１－ジベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物９）

【化５１】



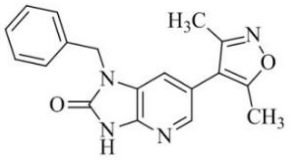
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン１７（２９０ｍｇ，１．２７ミリモル）のCH_3CN（１５ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（３５０ｍｇ，２．５４ミリモル）と塩化ベンジル（２００ｍｇ，１．５９ミリモル）を加えた。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を塩化メチレン（２０ｍＬ）で希釈し、セライトの層を介して濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％CH_3OH／CH_2Cl_2）によって精製してくすんだ白色の固形物として１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物７）（１０９ｍｇ、２７％）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．２０（ｍ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；くすんだ白色の固形物として１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－アミン（実施例化合物８）（１９ｍｇ、４．７

%）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１５（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；くすんだ白色の固形物としてＮ，１－ジベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物９）（４０ｍｇ、８％）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．２７（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．１８（ｍ，１０Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ４０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$を得た。

【０２０２】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１０）の調製

【化５２】



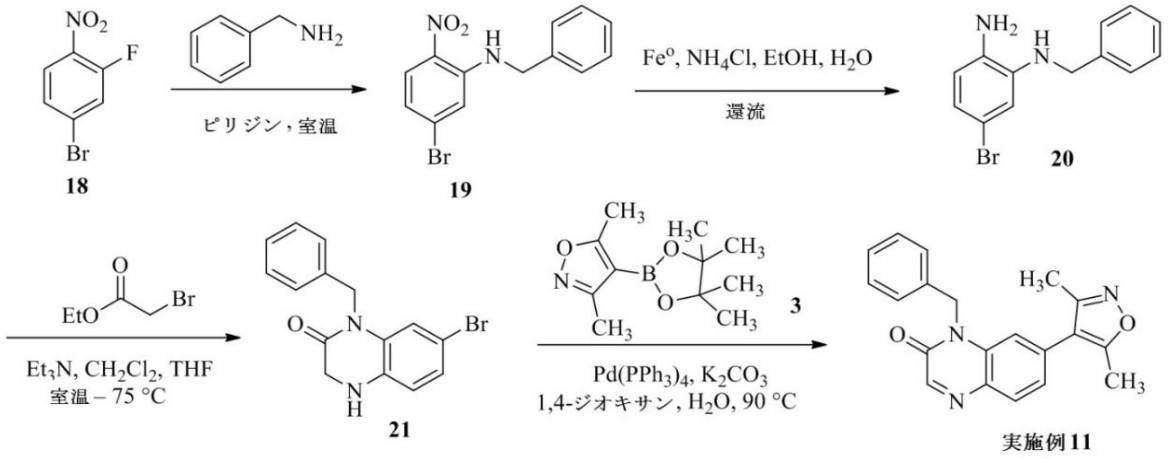
実施例10

実施例３の調製方法に従って１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１０を調製し、くすんだ白色の固形物として生成物（１５８ｍｇ、４７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．８１（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２５（ｍ，６Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；ＭＭｍ／ｚ３２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２０３】

１－ベンジル－７－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）キノキサリン－２（１Ｈ）－オン（実施例化合物１１）の調製

【化５３】



18　19　20　21

実施例11

工程１

１８（５００ｍｇ，２．３ミリモル）とベンジルアミン（１．２ｇ，１１．４ミリモル）とピリジン（５．０ｍＬ）の溶液を室温で１８時間撹拌した。真空で溶媒を取り除き、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、黄色固形物として１９（６３０ｍｇ、９１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．３８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－

７．３２（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２０４】

工程２

１９（１００ｍｇ，０．３３ミリモル）と鉄粉（１２７ｍｇ，２．２８ミリモル）と塩化アンモニウム（２７ｍｇ，０．５ミリモル）と水（０．５ｍＬ）とエタノール（３ｍＬ）の混合物を還流で０．５時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過した。溶媒を取り除き、くすんだ白色の固形物として２０（９０ｍｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４０－７．２９（ｍ，５Ｈ），６．８１－６．７７（ｍ，２Ｈ），６．６１－６．５８（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２０５】

工程３

室温にて、２０（１００ｍｇ，０．３６ミリモル）とトリエチルアミン（４８ｍｇ，０．４７ミリモル）とＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．５ｍＬ）とＴＨＦ（１．０ｍＬ）の混合物にブロモ酢酸エチル（７８ｍｇ，０．４７ミリモル）のＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液を加えた。反応混合物を１８時間撹拌し、次いで７５℃で１時間加熱した。反応混合物を濃縮し、生成物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～３０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して黄褐色の固形物として２１（４４ｍｇ、３９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３８－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２０６】

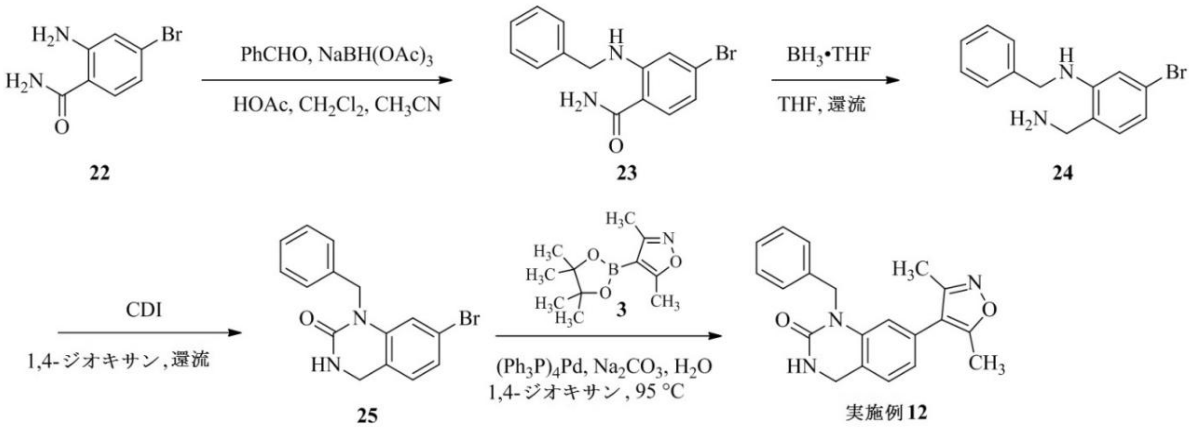
工程４

２１（４４ｍｇ，０．１４ミリモル）と３（４７ｍｇ，０．２１ミリモル）とＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３９ｍｇ，０．２８ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（８ｍｇ，０．０１ミリモル）と１，４－ジオキサン（３ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）の混合物を９０℃で１６時間加熱した。反応混合物をシリカゲル上で濃縮し、生成物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として１－ベンジル－７－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）キノキサリン－２（１Ｈ）－オン（実施例化合物１１）（１６ｍｇ、３４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２０７】

１－ベンジル－７－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－２（１Ｈ）－オン（実施例化合物１２）の調製

【化５４】



工程１

２２（１．１９ｇ，５．５３ミリモル）とベンズアルデヒド（５９４ｍｇ，５．６０ミリモル）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０ｍＬ）とＣＨ$_3$ＣＮ（５０ｍＬ）の溶液に酢酸（０．２ｍＬ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３．５２ｇ，１６．５９ミリモル）を加えた。混合物を室温で８時間撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）飽和水溶液で反応を止め、濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）に懸濁し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって残留物を精製してくすんだ白色の固形物として２３（２０１ｍｇ、１２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．７５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，６Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２０８】

工程２

２３（５１８ｍｇ，１．７０ミリモル）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液にＢＨ$_3$・ＴＨＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ，８．５０ｍＬ，８．５０ミリモル）を加えた。混合物を還流で１６時間加熱した。ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）をゆっくり加え、その後２ＮのＨＣｌ（４０ｍＬ）を加えた。混合物を還流で３時間加熱した。ＮＨ$_4$ＯＨ（６０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％ＭｅＯＨ／塩化メチレン）によって残留物を精製して無色のゴムとして２４（３７２ｍｇ、７５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．３２－７．２１（ｍ，５Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），１．９２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）．

【０２０９】

工程３

化合物２４（３６２ｍｇ、１．２４ミリモル）で出発して実施例化合物３の工程２で使用された手順を用いて黄色固形物として２５（３２５ｍｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．３３－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２１０】

工程４

化合物２５（３１７ｍｇ、１．００ミリモル）で出発して実施例化合物３の工程３で使

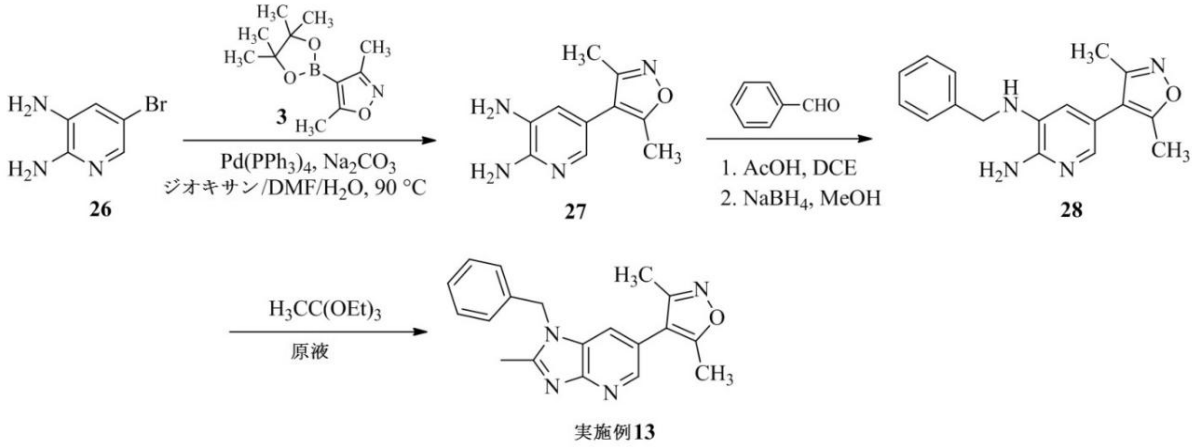
用された手順を用いて白色固形物として実施例化合物１２（１９９ｍｇ、６０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３４－７．２１（ｍ，７Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１，８９（ｓ，３Ｈ）；ＭＭｍ／ｚ３３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２１１】

基本手順Ｄ

４－（１－ベンジル－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１３）の調製

【化５５】



実施例13

工程１

２６（１．００ｇ，５．３２ミリモル）と３（１．７８ｇ，７．９８ミリモル）の１，４－ジオキサン（３５ｍＬ）と水（７．５ｍＬ）における混合物に炭酸カリウム（１．４７ｇ，１０．６ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３０７ｍｇ，０．２７ミリモル）を加えた。反応物を９０℃で１６時間撹拌し、加熱した。反応混合物をメタノール（２０ｍＬ）で希釈し、シリカゲル（１５ｇ）を加えた。スラリーを乾燥するまで濃縮し、得られた粉末をシリカゲルに負荷し、ヘキサン中０～９０％酢酸エチルで溶出した。不純物のない生成物を濃縮して黄緑色の固形物として２７（９３９ｍｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４５（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）．

【０２１２】

工程２

室温にて２７（３００ｍｇ，１．４７ミリモル）の１，２－ジクロロエタン（１５ｍＬ）溶液にベンズアルデヒド（１５６ｍｇ，１．４７ミリモル）及び氷酢酸（２００μＬ）を加えた。１７時間撹拌した後、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２０ｍＬ）、次いでＮａＨＣＯ$_{3}$飽和水溶液（２０ｍＬ、ゆっくり）を加えた。有機層を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。懸濁液を濾過し、濃縮した。その物質をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～６０％ヘキサン中の酢酸エチル）によって精製して黄色の固形物を得て、それをメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、室温にて水素化ホウ素ナトリウム（５２ｍｇ，１．３５ミリモル）を加えた。１時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素ナトリウム（１５６ｍｇ，３．４０ミリモル）を加え、反応物を１時間撹拌した。２ＮのＨＣｌ水溶液を混合物にｐＨ４まで加え（２ｍＬ）、次いでＮａＨＣＯ$_{3}$飽和溶液を加えてｐＨ８に塩基性化した（２ｍＬ）。水を加え（１０ｍＬ）、溶液を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して白色固形物として２８（４０１ｍｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２６（ｍ，５Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），

４．３３（ｂｒｓ，２Ｈ），３．７７（ｂｒｓ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ）．

【０２１３】

工程３

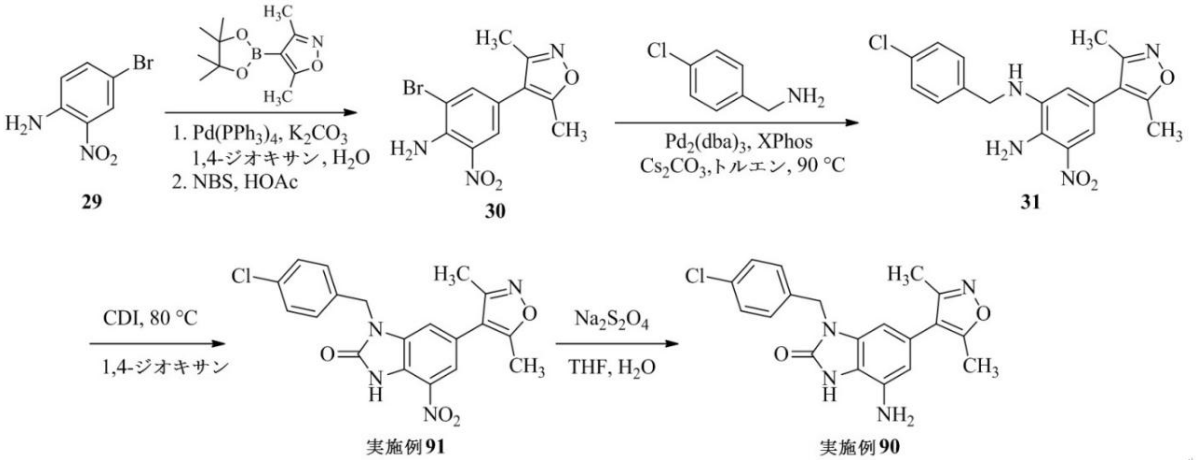
２８（３５０ｍｇ，１．１９ミリモル）にトリエチルオルトアセテート（３．０ｍＬ，１６．４ミリモル）及びスルファミン酸（１ｍｇ）を加えた。混合物を１００℃に１時間加熱した。混合物をメタノール（２０ｍＬ）で希釈し、シリカゲル（１０ｇ）に吸着させた。その物質をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～６０％ヘキサン中の酢酸エチル、次いで０～５％CH_2Cl_2中のメタノール）によって精製して白色固形物として４－（１－ベンジル－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１３）（１６９ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．３２（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２０－７．１７（ｍ，２Ｈ），５．５６（ｓ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２１４】

基本手順Ｅ

１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物９１）及び４－アミノ－１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物９０）の調製

【化５６】



工程１

２９（１．００ｇ，４．６１ミリモル）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）と水（４ｍＬ）の溶液に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）イソオキサゾール（１．２３ｇ，５．５３ミリモル）と炭酸カリウム（１．２７ｇ，９．２２ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２６６ｍｇ，０．２３１ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～３０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して黄色の固形物を得、それを酢酸（１５ｍＬ）に溶解し、０℃にてＮ－ブロモスクシンイミド（７５３ｍｇ，４．２３ミリモル）を加えた。反応物を室温に温め、一晩撹拌した。混合物を真空で濃縮した。残留物をＭｅＯＨに懸濁し、室温に冷却し、１０％$NaHCO_3$水溶液で塩基性化した。混合物を水で希釈し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空で乾燥させて黄色固形物として３０（１．１０ｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．０４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ）

，６．６９（ｂｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２１５】

工程２

窒素雰囲気下で３０（５００ｍｇ，１．６０ミリモル）のトルエン（５０ｍＬ）溶液に４－クロロベンジルアミン（１．３６ｇ，９．６２ミリモル）と炭酸セシウム（１．０４ｇ，３．０２ミリモル）と２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル（１１４ｍｇ，０．２４０ミリモル）とトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１４６ｍｇ，０．１６０ミリモル）とを加えた。反応混合物を９０℃で一晩加熱し、室温に冷却し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～５０％酢酸エチル）によって精製して赤色固形物として３１（２９０ｍｇ、４９％）を得た。ＥＳＩｍ／ｚ３７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２１６】

工程３

３１（２９０ｍｇ，０．７７９ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）混合物に１，１’－カルボニルジイミダゾール（６３０ｍｇ，３．８９ミリモル）及びＤＭＡＰ（結晶）を加えた。反応物を密封チューブにて１３０℃で４日間加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％酢酸エチル）によって精製して橙色固形物として実施例化合物９１（１４４ｍｇ、４６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．８０（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２１７】

工程４

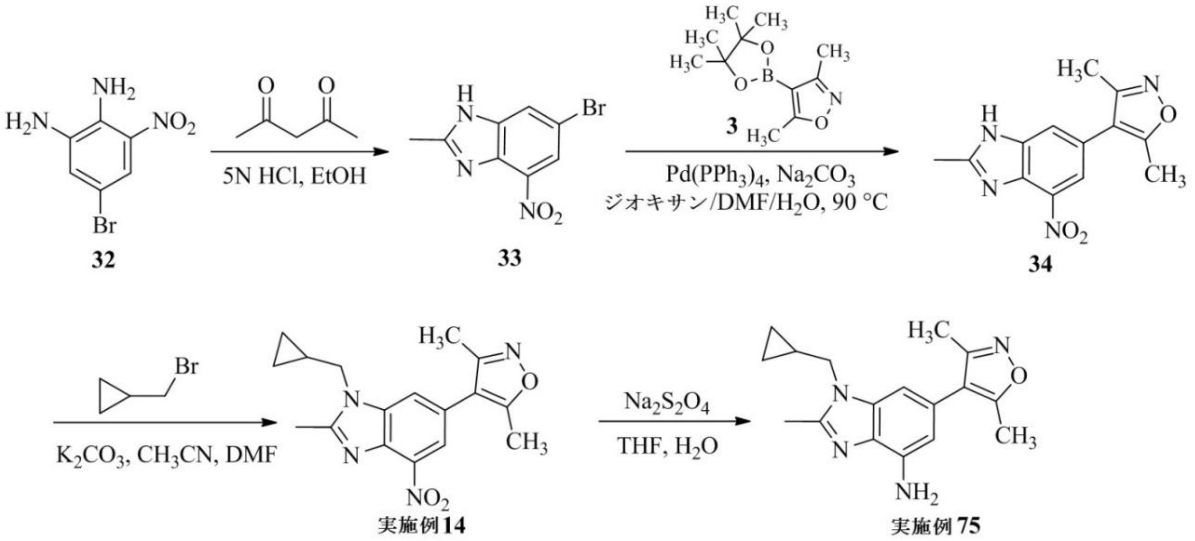
実施例化合物９１（７０ｍｇ，０．１８ミリモル）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（１８３ｍｇ，１．０５ミリモル）の水溶液（１０ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、真空下で濃縮した。残留物に２ＮのＨＣｌを加え、加熱還流し、室温に冷却し、真空で濃縮した。残留物をＭｅＯＨに溶解し、濃NH_4OHによって塩基性化し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１００％ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。１０～９０％のCH_3CN水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓC_{18}カラム上での逆相ＨＰＬＣによってそれをさらに精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物９０（３４ｍｇ、５１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．３６－７．２８（ｍ，４Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２１８】

基本手順Ｆ

４－（１－（シクロプロピルメチル）－２－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１４）及び１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物７５）の調製

【化５７】



工程１

３２（４８８ｍｇ，２．１０ミリモル）と２，４－ペンタンジオン（４２１ｍｇ，４．２１ミリモル）の無水エタノール（２８ｍＬ）と５ＮのＨＣｌ水溶液（７．８ｍＬ）における溶液を３時間加熱還流した。混合物を乾燥するまで濃縮し、酢酸エチルを加えた（２００ｍＬ）。溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２５０ｍＬ）及び飽和ＮａＣｌ水溶液（２５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～４０％ヘキサン／酢酸エチル）によって精製し、橙色固形物として３３（４９５ｍｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．３８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ）．

【０２１９】

工程２

３３（２００ｍｇ，０．７８ミリモル）と３（２６２ｍｇ，１．１７ミリモル）の１，４－ジオキサン（６ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）の溶液に炭酸カリウム（２１６ｍｇ，１．５６ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４５ｍｇ，０．０４ミリモル）とを加えた。反応物を９０℃で１７時間撹拌し、加熱した。反応混合物をメタノール（２０ｍＬ）で希釈し、シリカゲル（１５ｇ）を加えた。懸濁液を乾燥するまで濃縮し、得られた粉末をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～９０％ヘキサン／酢酸エチル）によって精製して黄色固形物として３４（１８７ｍｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．００（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．

【０２２０】

工程３

３４（２１７ｍｇ，０．７９７ミリモル）と炭酸カリウム（２２０ｍｇ，１．５９ミリモル）とアセトニトリル（５ｍＬ）とＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液にブロモメチルシクロプロパン（１２９ｍｇ，０．９５６ミリモル）を加え、反応物を６０℃で１７時間加熱した。その物質を室温に冷却し、飽和ＮａＣｌ水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、層を分離した。酢酸エチル層を飽和ＮａＣｌ水溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～９０％ヘキサン／酢酸エチル）によって精製して黄色固形物として実施例１４（１７８ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．０３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３

０（ｓ，３Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．６０（ｍ，２Ｈ），０．５１－０．４６（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２１】

工程４

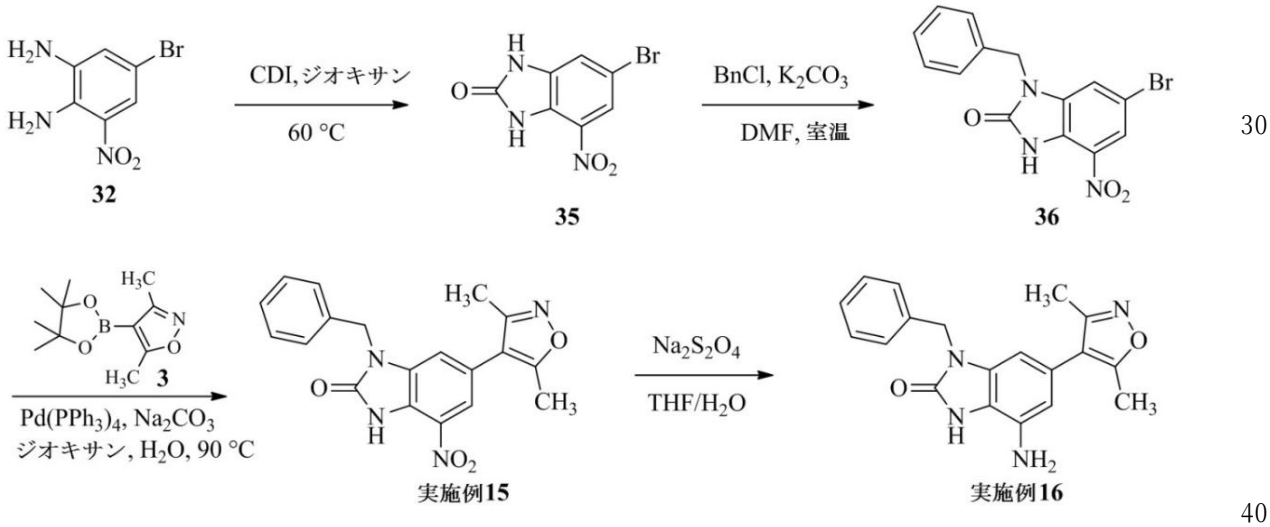
実施例化合物１４（１６０ｍｇ，０．５１ミリモル）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（４４６ｍｇ，２．５６ミリモル）の水（１０ｍＬ）溶液を５分かけて一滴ずつ加えた。溶液を室温で１６時間撹拌し、溶媒を真空で除いた。メタノール（２０ｍＬ）を加え、懸濁液を室温で３時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。２ＮのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を残留物に加え、５分間加熱還流した。乾燥するまで濃縮した後、メタノール（２０ｍＬ）を加え、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を用いて溶液をｐＨ８に合わせた。シリカゲル（１０ｇ）を加え、懸濁液を乾燥するまで濃縮した。得られた粉末をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／塩化メチレン）によって精製し、次いで１０～９０％のＣＨ$_3$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓＣ$_{18}$カラム上での逆相ＨＰＬＣによって生成物をさらに精製して白色固形物として実施例化合物７５（１３１ｍｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ６．７０（ｓ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．５３（ｍ，２Ｈ），０．４５－０．４０（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ２９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２２２】

基本手順Ｇ

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１５）及び４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１６）の調製

【化５８】



工程１

３２（２３２ｍｇ，１．０ミリモル）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液にＣＤＩ（１９４ｍｇ，１．２ミリモル）を加えた。反応物を６０℃で１６時間加熱した。固形物を回収し、乾燥させて茶黄色固形物として３５（２０２ｍｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），１１．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２２３】

工程２

３５（２００ｍｇ，０．７８ミリモル）のＤＭＦ（７ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（１１

８ｍｇ，０．８５ミリモル）と塩化ベンジル（９８ｍｇ，０．７８ミリモル）とを加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって黄色固形物として３６（１０１ｍｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ）．

【０２２４】

工程３

３６（１００ｍｇ，０．２９ミリモル）の１，４－ジオキサン（７ｍＬ）溶液に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）イソオキサゾール（１２８ｍｇ，０．５７ミリモル）と炭酸ナトリウム（２．０Ｍ水溶液，０．４３ｍＬ，０．８６ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３４ｍｇ，０．０３ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、８０℃で１６時間加熱した。混合物を塩化メチレン（２０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、１０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、その後酢酸エチルによって粉末化して黄色固形物として実施例化合物１５（７０ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１１（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２２５】

工程４

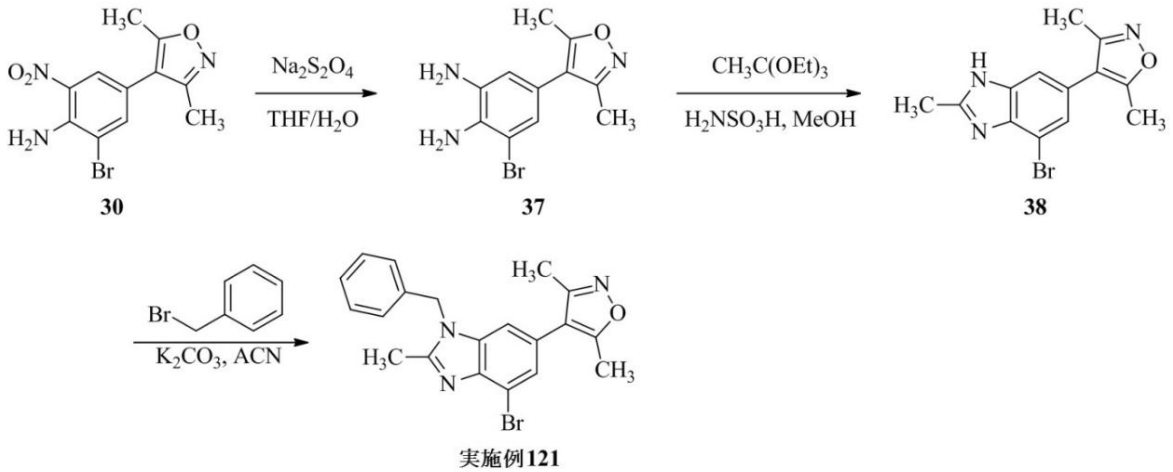
実施例化合物１５（５２ｍｇ，０．１４ミリモル）のＴＨＦ（５ｍＬ）と水（４ｍＬ）の溶液に$Na_2S_2O_4$（１４９ｍｇ，０．８６ミリモル）を加えた。混合物を室温で４時間撹拌し、２ＮのＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、混合物を１５分間加熱還流し、室温に冷却した。Na_2CO_3をゆっくり加えてｐＨ９に合わせた。混合物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、７０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１６（３０ｍｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４４（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．２５（ｍ，５Ｈ），６．２８（ｓ，２Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２２６】

基本手順Ｈ

４－（１－ベンジル－４－ブロモ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１２１）の調製

【化５９】



工程１

３０（１．０９ｇ，３．４９ミリモル）のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（４．８６ｇ，２８．０ミリモル）の水（１５ｍＬ）溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、真空下で濃縮した。残留物をＭｅＯＨ／水（１：１、１５０ｍＬ）に溶解し、真空下で一部のＭｅＯＨを除くことによって固形物を沈殿させた。固形物を濾別し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて黄色固形物として３７（４４０ｍｇ、３４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．８５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．６０（ｂｓ，２Ｈ），３．６０－３．３０（ｂｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２２７】

工程２

３７（４．０１ｇ，１４．２ミリモル）のメタノール（８７ｍＬ）溶液にトリエチルオルトアセテート（３．４５ｇ，２１．３ミリモル）とスルファミン酸（６９ｍｇ，０．７１ミリモル）とを加えた。反応物を室温で５時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_{3}$で塩基性化し、濾過した。固形物を乾燥させて茶色固形物として３８（４．２ｇ、９６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．８２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．

【０２２８】

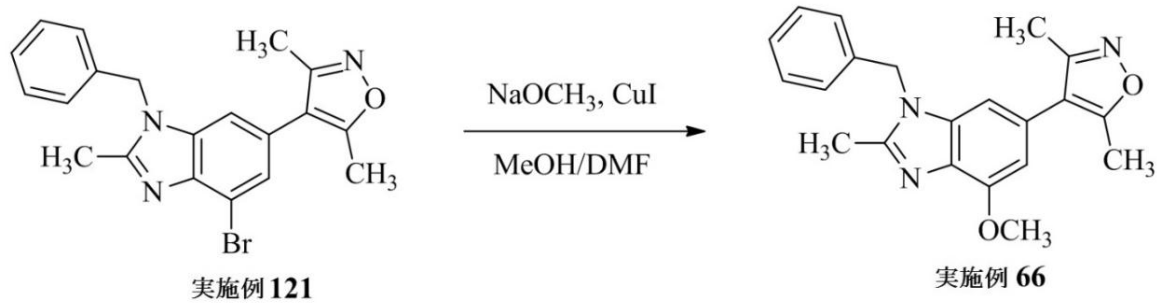
工程３

３８（３００ｍｇ，０．９８０ミリモル）と臭化ベンジル（５０３ｍｇ，２．９４ミリモル）と炭酸カリウム（６７６ｍｇ，４．９０ミリモル）のアセトニトリル（５０ｍＬ）における混合物を密封チューブにて７５℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％酢酸エチル）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１２１（２７６ｍｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．４０－７．２５（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），５．５１（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２２９】

４－（１－ベンジル－４－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物６６）の調製

【化６０】



実施例121　　実施例66

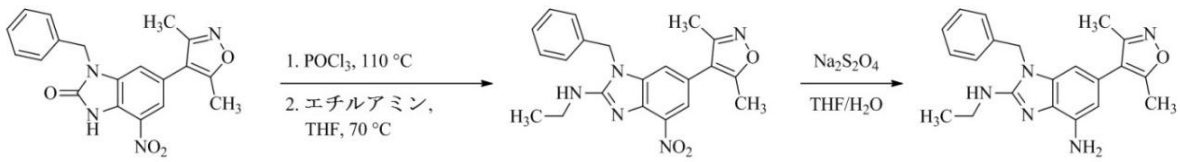
実施例１２１（８０ｍｇ，０．２０ミリモル）とＮａＯＣＨ$_3$（１０８ｍｇ，２．０ミリモル）とＣｕＩ（５７ｍｇ，０．３０ミリモル）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）とＤＭＦ（３ｍＬ）における混合物を窒素でパージし、１００℃で６時間加熱した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、４０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物６６（３８６ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３５－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．０９－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２３０】

基本手順Ｉ

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（実施例化合物１８）及び１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ^2－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン（実施例化合物１９）の調製

【化６１】



実施例15　　実施例18　　実施例19

工程１

実施例化合物１５（７３ｍｇ，０．６６８ミリモル）のＰＯＣｌ$_3$（３ｍＬ）における混合物を１１０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をエチルアミンのＴＨＦ（２．０Ｍ、１０ｍＬ）溶液に溶解し、混合物を７０℃で３時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、２０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して橙色固形物として実施例化合物１８（１１３ｍｇ、４３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２３１】

工程２

実施例化合物１８（９０ｍｇ，０．２３ミリモル）のＴＨＦ（５ｍＬ）と水（４ｍＬ）

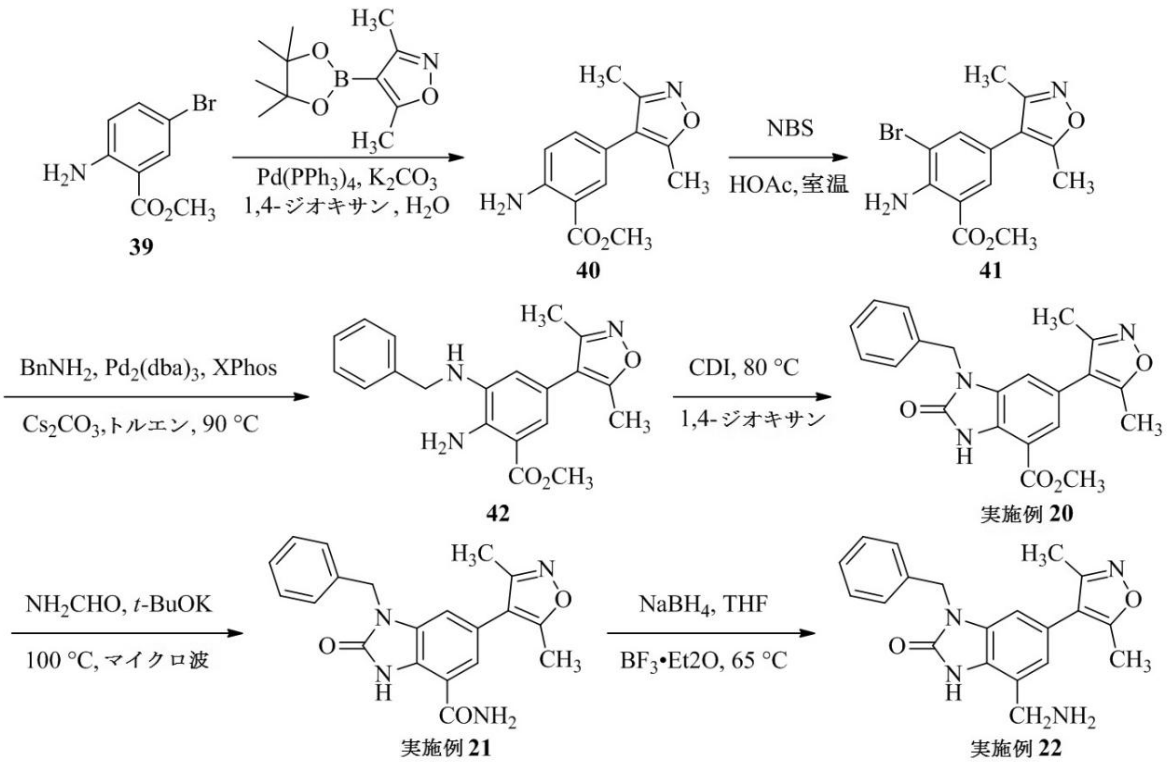
の溶液に$Na_2S_2O_4$（２４０ｍｇ，１．３８ミリモル）を加えた。混合物を室温で４時間撹拌し、２NのＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、混合物を１５分間加熱還流し、次いで室温に冷却した。Na_2CO_3をゆっくり加えてｐＨ９に合わせた。混合物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／酢酸エチル）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１９（６０ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．３４－７．２０（ｍ，５Ｈ），６．６２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），４．８３（ｓ，２Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２３２】

基本手順Ｊ

メチル　１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボキシレート（実施例化合物２０）、１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボキサミド（実施例化合物２１）及び４－（アミノメチル）－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物２２）の調製

【化６２】



工程１

３９（２．００ｇ，８．７０ミリモル）の１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）と水（８ｍＬ）の溶液に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）イソオキサゾール（２．１３ｇ，９．５７ミリモル）と炭酸カリウム（２．４０ｇ，１７．４ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５０２ｍｇ，０．４３５ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～５０％酢酸エチル）によって精製し、くすんだ白色の固形

物として４０（１．４３ｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．１，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２３３】

工程２

４０（１．３４ｇ，５．４５ミリモル）の酢酸（４０ｍＬ）混合物にＮ－ブロモスクシンイミド（１．０７ｇ，５．９９ミリモル）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌し、濃縮した。残留物をＭｅＯＨに溶解し、１０％重炭酸ナトリウムでｐＨ７に中和した。混合物を水で希釈し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥させて黄色固形物として４１（１．６５ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｂｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）．

【０２３４】

工程３

窒素雰囲気下で４１（５００ｍｇ，１．５４ミリモル）のトルエン（４０ｍＬ）溶液にベンジルアミン（８２３ｍｇ，７．６９ミリモル）と炭酸セシウム（１．００ｇ，２．０８ミリモル）と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－１，１’－ビフェニル（１１０ｍｇ，０．２３１ミリモル）とトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１４１ｍｇ，０．１５４ミリモル）とを加えた。反応混合物を９０℃で一晩加熱し、室温に冷却し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～２０％酢酸エチル）によって精製して淡褐色固形物として４２（３１０ｍｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４０－７．２５（ｍ，６Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｓ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２３５】

工程４

４２（３１０ｍｇ，０．８８３ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）混合物に１，１’－カルボニルジイミダゾール（２４４ｍｇ，２．１２ミリモル）とＤＭＡＰ（結晶１つ）を加えた。密封チューブにて反応物を８０℃で５日間加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％酢酸エチル）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物２０（１６０ｍｇ、４８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．５４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）；ＨＰＬＣ＞９９％，ｔ$_{R}$＝１５．０分；ＥＳＩｍ／ｚ３７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２３６】

工程５

実施例化合物２０（５０ｍｇ，０．１３ミリモル）のホルムアミド（４ｍＬ）混合物にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３０ｍｇ，０．２６ミリモル）を加えた。混合物をマイクロ波にて１００℃で３時間加熱し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル中０～２０％メタノール）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物２１（１３ｍｇ、２６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．４１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）；ＨＰＬＣ９８．３％，ｔ$_{R}$＝１２．３分；ＥＳＩｍ／ｚ３６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２３７】

工程６

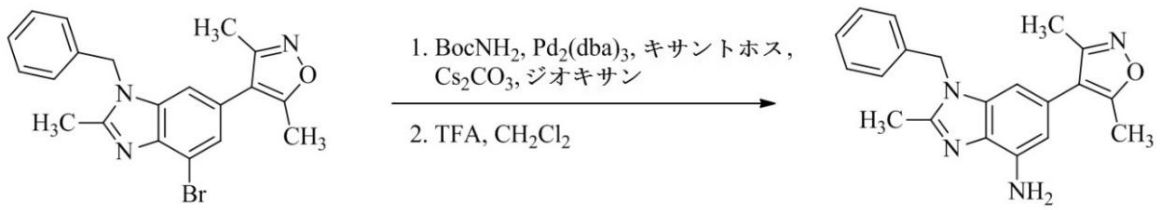
窒素雰囲気下で実施例化合物２１（４０ｍｇ，０．１１ミリモル）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（３８ｍｇ，０．９９ミリモル）を加えた。混合物を６５℃に加熱し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル（０．２ｍＬ）を加えた。混合物を６５℃で２時間加熱した。室温に冷却した後、塩酸（２Ｎ、５ｍＬ）を加え、混合物を２時間撹拌した。混合物をＮａＯＨ（２Ｎ、５ｍＬ）で塩基性化し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、塩化メチレン中０～１００％ＣＭＡ）（ＣＭＡ＝クロロホルム：メタノール：濃水酸化アンモニウム＝８０：１８：２）によって精製した。さらにそれを１０～９０％CH_3CN水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラムでの逆相ＨＰＬＣによって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物２２（１６ｍｇ、４２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．３７－７．２３（ｍ，５Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２３８】

基本手順Ｋ

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物５５）の調製

【化６３】



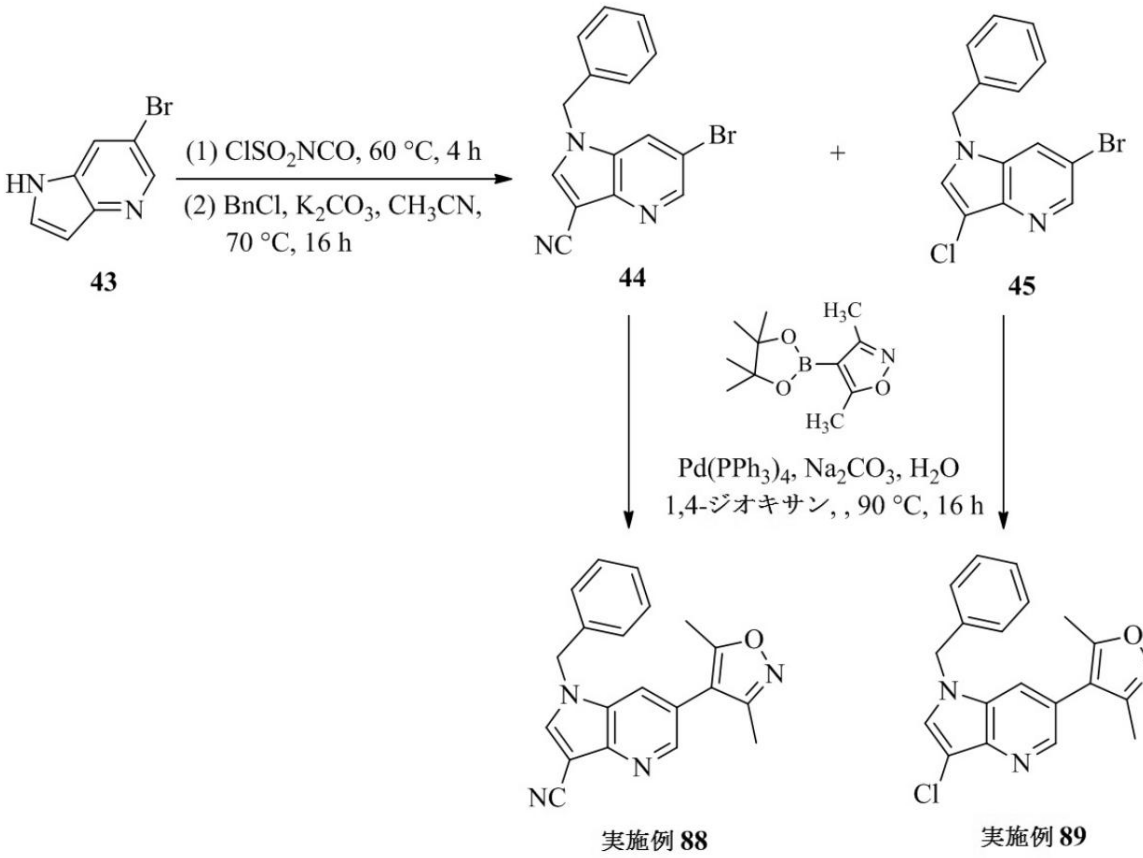
実施例121　　実施例55

実施例１２１（２５０ｍｇ，０．６３ミリモル）と$BocNH_2$（２２１ｍｇ，１．８９　ミリモル）とキサントホス（７３ｍｇ，０．１２６ミリモル）と$Pd_2(dba)_3$（５８ｍｇ，０．０６３ミリモル）とCs_2CO_3（７２０ｍｇ，２．２１ミリモル）の１，４－ジオキサン（１３ｍＬ）における混合物を窒素でパージし、１００℃で１８時間加熱した。混合物を塩化メチレン（２００ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して淡褐色の泡状物を得、それをCH_2Cl_2（４ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。混合物を２時間撹拌し、濃縮し、残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨCO_3（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）による精製によってくすんだ白色の固形物として実施例化合物５５（１４６ｍｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．３４－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．０９－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２３９】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例化合物８８）及び４－（１－ベンジル－３－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物８９）の調製

【化６４】



工程１

４３（２００ｍｇ，１．０ミリモル）のＣＨ$_3$ＣＮ（６ｍＬ）懸濁液にＣｌＳＯ$_2$ＮＣＯ（３６０ｍｇ，２．５ミリモル）を加えた。反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。混合物を室温に冷却した後、ＤＭＦ（１ｍＬ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＣＨＣｌ$_3$（５０ｍＬ）中３０％ｉ－ＰｒＯＨで希釈し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＣＨ$_3$ＣＮ（４ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（２８０ｍｇ，２．０ミリモル）及び塩化ベンジル（１２８ｍｇ，１．０ミリモル）を加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。セライトの層を介して反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して黄色の油として４４（１６ｍｇ、５％）及びくすんだ白色の固形物として４５（１２ｍｇ、４％）を得た。４４：ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；４５：ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２４０】

工程２

化合物４４（１６ｍｇ，０．０５１ミリモル）にて基本手順Ｃの工程１に使用した類似の手順を用いてくすんだ白色の固形物として実施例化合物８８（６ｍｇ、３６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５５（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２４１】

化合物４５（１２ｍｇ，０．０３７ミリモル）にて基本手順Ｃの工程１に使用した類似の手順を用いて黄色固形物として実施例化合物８９（８ｍｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４９（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．１８－７．１６（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳ

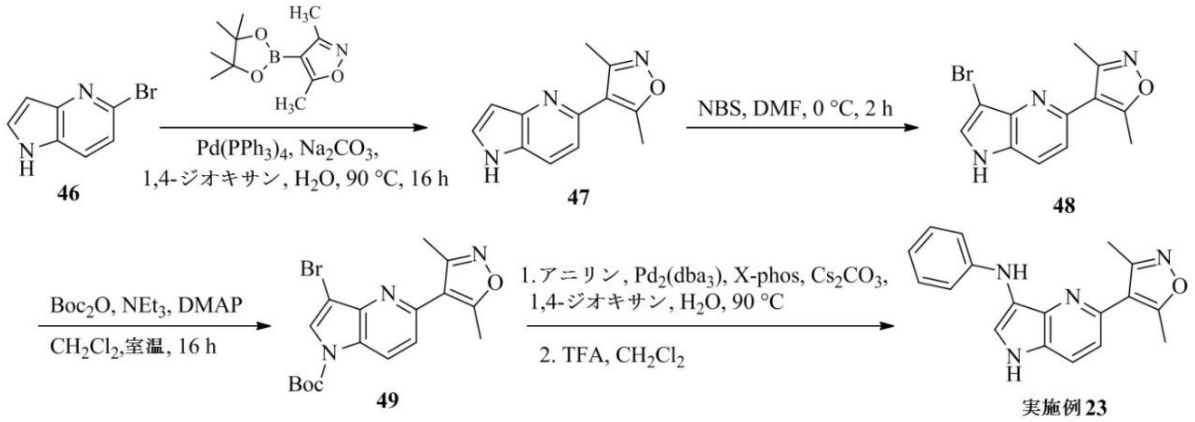
ｍ／ｚ３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０２４２】

基本手順Ｍ

５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－フェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－アミン（実施例化合物２３）の調製

【化６５】



工程１

４６（５００ｍｇ，２．５４ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液に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）イソオキサゾール（７９２ｍｇ，３．５６ミリモル）と炭酸ナトリウム（２ｍＬのＨ$_{2}$Ｏ中５３８ｍｇ，５．０８ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２９４ｍｇ，０．２５ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で１６時間加熱した。セライトの層を介して混合物を濾過した。濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によって黄色の油として４７（７００ｍｇ、＞１００％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．４（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）．

【０２４３】

工程２

０℃にて４７（７００ｍｇ，２．５４ミリモル）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液にＮＢＳ（４９７ｍｇ，２．７９ミリモル）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物を塩化メチレン（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によって茶色固形物として４８（６６０ｍｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０２４４】

工程３

４８（２５０ｍｇ，０．８６ミリモル）のＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（５ｍＬ）溶液にＮＥｔ$_{3}$（１３０ｍｇ，１．２８ミリモル）とＤＭＡＰ（１２ｍｇ，０．１ミリモル）と二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２２４ｍｇ，１．０３ミリモル）とを加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～３０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によってくすんだ白色の固形物として４９（２１０ｍｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈ

ｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｓ，９Ｈ）．

【０２４５】

工程４

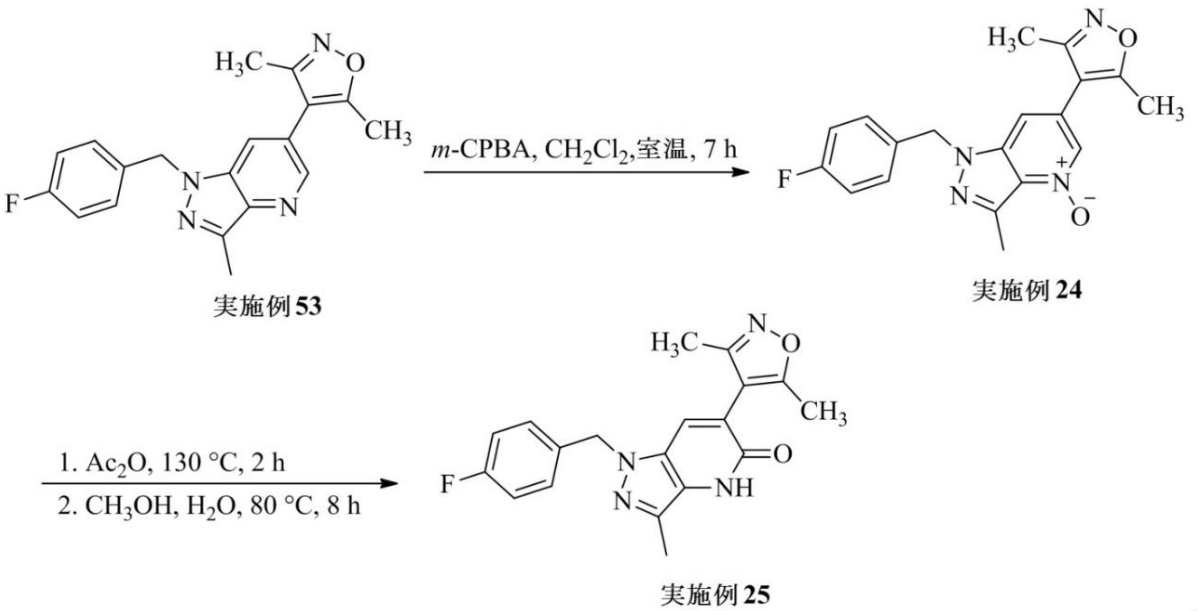
窒素雰囲気下で４９（１００ｍｇ，０．２６ミリモル）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液にアニリン（７１ｍｇ，０．７６ミリモル）と炭酸セシウム（２５０ｍｇ，０．７６ミリモル）とＸ－ｐｈｏｓ（２４ｍｇ，０．０５ミリモル）とトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２３ｍｇ，０．０３ミリモル）とを加えた。反応混合物を９０℃で１６時間加熱した。混合物を塩化メチレン（１０ｍＬ）で希釈し、セライトの層を介して濾過した。濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって赤色の油を得、それを塩化メチレン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を塩化メチレン（１００ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ×２）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によって黄色固形物として実施例化合物２３（４７ｍｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２４６】

基本手順Ｎ

６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－オキシド（実施例化合物２４）及び６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５（４Ｈ）－オン（実施例化合物２５）の調製

【化６６】



実施例53　　実施例24

実施例25

工程１

実施例化合物５３（８５ｍｇ，０．２５ミリモル）のCH_2Cl_2（３ｍＬ）溶液にｍ－ＣＰＢＡ（１６０ｍｇ，０．５ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で７時間撹拌した。混合物を塩化メチレン（５０ｍＬ）で希釈し、１０％$Na_2S_2O_3$溶液（１０ｍＬ

）、２NのＮａＯＨ溶液（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～７０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によってくすんだ白色の固形物として実施例化合物２４（６０ｍｇ、６７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１４（ｍ，２Ｈ），５．５９（ｓ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２４７】

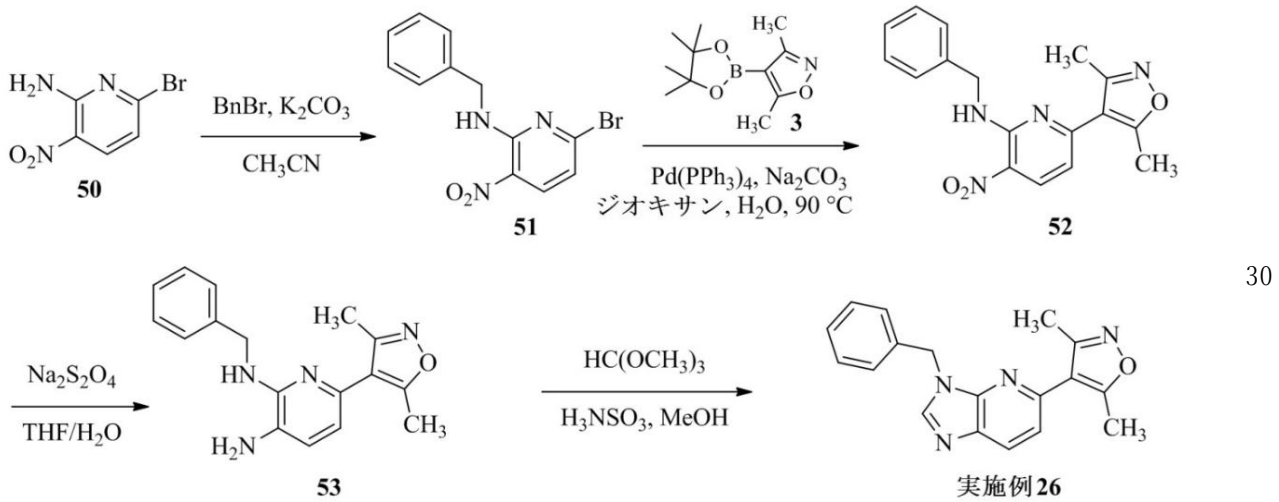
工程２

実施例化合物２４（３２ｍｇ，０．０９１ミリモル）のＡｃ$_{2}$Ｏ（３ｍＬ）溶液を１３０℃で２時間加熱した。混合物を濃縮した。残留物を１：１のＣＨ$_{3}$ＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、８０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／ジクロロメタン）による精製によってくすんだ白色の固形物として実施例化合物２５（２０ｍｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．１３（ｍ，２Ｈ），５．４５（ｓ，２Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２４８】

４－（３－ベンジル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物２６）の調製

【化６７】



工程１

５０（５６０ｍｇ，２．５７ミリモル）のＣＨ$_{3}$ＣＮ（１５ｍＬ）溶液にＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（８８７ｍｇ，６．４３ミリモル）と塩化ベンジル（４８４ｍｇ，２．８３ミリモル）を加えた。反応物を６０℃で１６時間加熱した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、濾過し、濃縮して黄色固形物として５１（７９０ｍｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３５（ｍ，５Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２４９】

工程２

５１（７９０ｍｇ，２．５６ミリモル）の１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）溶液に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）イソオキサゾール（１．１４ｇ，５．１２ミリモル）と炭酸ナトリウム（２．０Ｍ水溶液，３．８４ｍＬ，７．６８ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン

）パラジウム（０）（３００ｍｇ，０．２６ミリモル）を加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で８時間加熱した。混合物を塩化メチレン（２００ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して黄色の油として５２（５００ｍｇ、６０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２０（ｍ，５Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２５０】

工程３

５２（５００ｍｇ，１．５４ミリモル）のＴＨＦ（１５ｍＬ）と水（１２ｍＬ）の溶液にＮａ$_{2}$Ｓ$_{2}$Ｏ$_{4}$（１．６１ｇ，９．２４ミリモル）を加えた。混合物を室温で５時間撹拌し；２ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）を加え、混合物を１５分間加熱還流し、次いで室温に冷却した。Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$をゆっくり加え、ｐＨ９に合わせた。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、濃縮して茶色の油として５３（４６０ｍｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３３－７．１８（ｍ，５Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２５１】

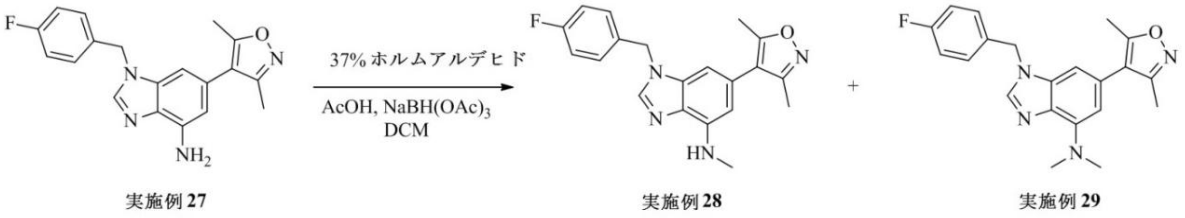
工程４

５３（１５０ｍｇ，０．５１ミリモル）とトリメチルオルトホルメート（８１ｍｇ，０．７６５ミリモル）とスルファミン酸（３ｍｇ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液を４時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、３０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物２６（１００ｍｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２７（ｍ，５Ｈ），５．５２（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２５２】

６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物２７），６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物２８）及び６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物２９）の調製

【化６８】



実施例７について記載された類似の手順に従って実施例化合物２７を作製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２３（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．０，９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．４０（ｓ，４Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

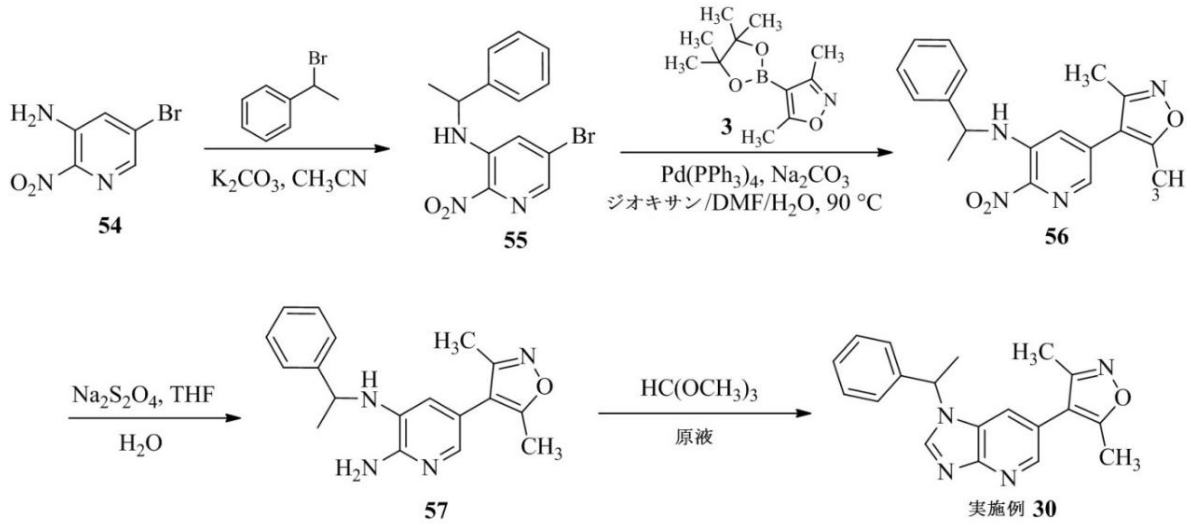
【０２５３】

実施例化合物２７（３５ｍｇ，０．１０ミリモル）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液に３７％ホルムアルデヒド水溶液（８．５μＬ）と酢酸（１滴）を加えた。溶液を４５分間撹拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６６ｍｇ，０．３１ミリモル）を加え、混合物を１６時間撹拌した。混合物を塩化メチレン（２０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム（５ｍＬ）で中和した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～７５％酢酸エチル／塩化メチレン）によって精製し、白色固形物として実施例化合物２８（８ｍｇ、２２％）と透明な固体として実施例化合物２９（７ｍｇ、１８％）を得た。実施例化合物２８：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２２（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｑ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；実施例化合物２９：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２８（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．０，９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｓ，６Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２５４】

４－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物３０）の調製

【化６９】



工程１

３－アミノ－５－ブロモ－２－ニトロピリジン（５４，７８０ｍｇ，３．５８ミリモル）と炭酸カリウム（２．２８ｇ，１６．５ミリモル）の無水アセトニトリル（５０ｍＬ）懸濁液に１－（ブロモエチル）ベンゼン（１．２２ｇ，６．６０ミリモル）を加えた。混合物を８０℃で４８時間加熱し、次いで水（２０ｍＬ）及び酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた。層を分離し、水性層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル画分をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～４０％酢酸エチル）によって精製して黄色固形物として５５（２１９ｍｇ、１９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，６Ｈ），４．６４（クイント，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２５５】

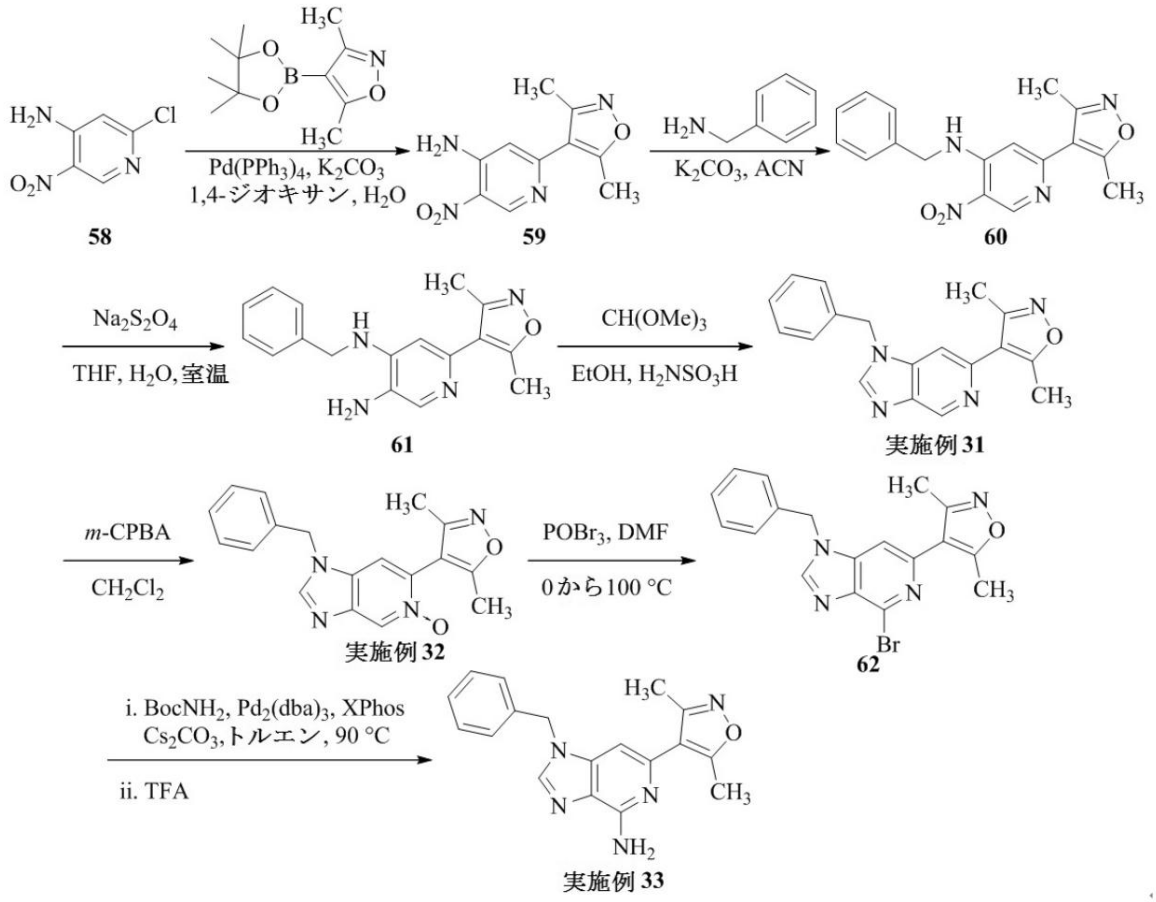
工程２
５５（２６１ｍｇ，０．８１ミリモル）と３（２１７ｍｇ，０．９７ミリモル）の１，４－ジオキサン（７ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）における混合物に炭酸カリウム（２２４ｍｇ，１．６２ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４７ｍｇ，０．０４ミリモル）を加えた。反応物を９０℃で１７時間撹拌し、加熱した。反応混合物をメタノール（２０ｍＬ）で希釈し、シリカゲル（１５ｇ）を加えた。懸濁液を乾燥するまで濃縮し、得られた粉末をシリカゲルに負荷し、ヘキサン中０～５０％の酢酸エチルで溶出した。不純物のない生成物を濃縮して黄色固形物として５６（２２６ｍｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，５Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（クイント，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２５６】
工程３
５６（２２６ｍｇ，０．６７ミリモル）のＴＨＦ（２０ｍｌ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（６９８ｍｇ，４．０１ミリモル）水（２０ｍＬ）溶液を５分かけて一滴ずつ加えた。溶液を室温で１６時間撹拌し、溶媒を真空で除いた。メタノール（２０ｍＬ）を加え、懸濁液を室温で３時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。２ＮのＨＣｌ水溶液を残留物に加え、５分間加熱還流した。乾燥するまで濃縮した後、メタノールを加え（１０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（２０ｍＬ）を用いて溶液をｐＨ８に合わせた。シリカゲル（１０ｇ）を加え、懸濁液を乾燥するまで濃縮した。得られた粉末をシリカゲルに負荷し、ヘキサン中０～７０％の酢酸エチルで溶出した。不純物のない生成物を濃縮してベージュの固形物として５７（９６ｍｇ、４７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（クイント，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｂｒｓ，２Ｈ），３．７０（ｂｒｓ，１Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２５７】
工程４
５７（４７ｍｇ，０．１５ミリモル）とトリメチルオルトホルメート（２ｍＬ，１８．３ミリモル）とスルファミン酸（１ｍｇ）の混合物を密封チューブにて１００℃で３０分間加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、シリカゲルに負荷し、ヘキサン中０～２０％の酢酸エチルで溶出した。得られた物質を１０～９０％ＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラムにおける逆相ＨＰＬＣによって精製して白色固形物として（実施例化合物３０）（１９ｍｇ、３９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，５Ｈ），４．４４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２５８】
４－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物３１）、１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン　５－オキシド（実施例３２）及び１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン（実施例化合物３３）の調製

【化７０】



58　59　60　61　実施例31　実施例32　62　実施例33

工程１

５８（１．００ｇ，５．７６ミリモル）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）と水（４ｍＬ）の溶液に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）イソオキサゾール（１．９３ｇ，８．６４ミリモル）と炭酸カリウム（１．５９ｇ，１１．５ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３３３ｍｇ，０．２８８ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチルによって精製して黄色固形物として５９（１．４２ｇ、＞９９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．２６（ｓ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．９０－６．００（ｂｓ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２５９】

工程２

５９（７１０ｍｇ，３．０３ミリモル）と臭化ベンジル（７７８ｍｇ，４．５５ミリモル）と炭酸カリウム（８３６ｍｇ，６．０６ミリモル）のアセトニトリル（３０ｍＬ）における混合物を密封チューブにて９０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～３０％の酢酸エチル）によって精製して茶色固形物として６０（３０３ｍｇ、３０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．２６（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．１０（ｍ，５Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２６０】

工程３

６０（３００ｍｇ，０．９２６ミリモル）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（９６７ｍｇ，５．５６ミリモル）水（１０ｍＬ）溶液を加えた。

反応混合物を室温で一晩撹拌し、真空下で濃縮した。残留物をＭｅＯＨに懸濁し、固形物を濾別し、ＭｅＯＨで洗浄し、真空下で濾液を濃縮した。残留物に２ＮのＨＣｌを加え、まさに沸騰するまで加熱し、室温に冷却し、真空下で濃縮した。残留物をＭｅＯＨに溶解し、１０％$NaHCO_3$で塩基性化し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル中０～２０％のメタノール）によって精製して灰色固形物として６１（１５０ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，５Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６１】

工程４

６１（１５０ｍｇ，０．５１ミリモル）のエタノール（５ｍＬ）溶液にトリメチルオルトホルメート（８１ｍｇ，０．７７ミリモル）とスルファミン酸（１ｍｇ，０．０１ミリモル）を加えた。反応物を密封チューブにて９０℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）によって精製して黄色固形物として実施例化合物３１（１４３ｍｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ９．００（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．５８（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６２】

工程５

実施例化合物３１（１００ｍｇ，０．３２９ミリモル）のジクロロメタン（５ｍＬ）混合物に３－クロロペルオキシ安息香酸（２６４ｍｇ，水によって７７％，１．１８ミリモル）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル中０～２０％のメタノール）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物３２（１２７ｍｇ、＞９９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．９２（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．２５（ｍ，５Ｈ），６．５７（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６３】

工程６

オキシ臭化リン（２６８ｍｇ，０．９３８ミリモル）のＤＭＦ（２ｍＬ）混合物にＤＭＦ（６ｍＬ）中の実施例３２（１００ｍｇ，０．３１３ミリモル）を加えた。混合物を室温で１０分間撹拌し、１００℃で１時間加熱した。室温に冷却した後、水及びＭｅＯＨを加えた。１０％重炭酸ナトリウムを加えることによって混合物をｐＨ７に中和し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）によって精製してくすんだ白色の固形物として６２（３０ｍｇ、２５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６４】

工程７

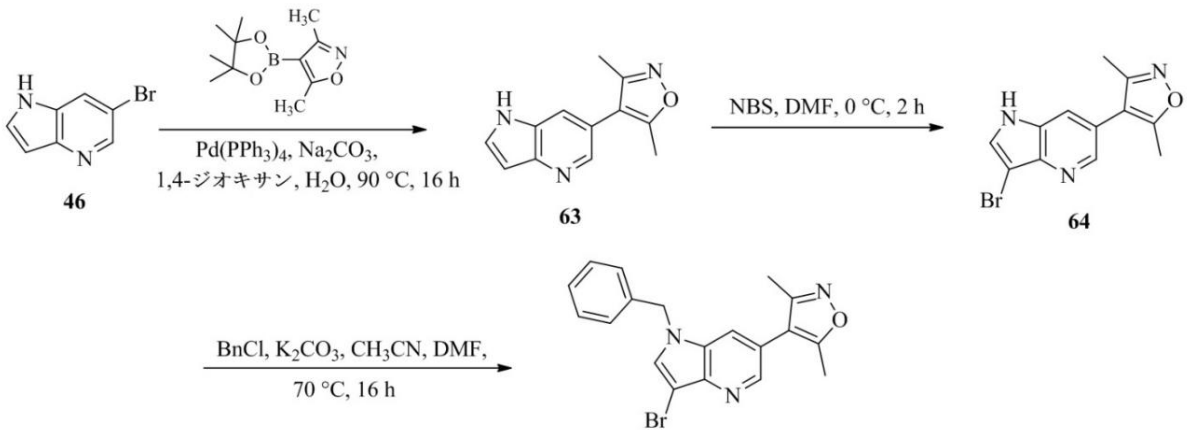
窒素雰囲気下で６２（３０ｍｇ，０．０７８ミリモル）のトルエン（１０ｍＬ）溶液にカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７ｍｇ，０．２３ミリモル）と炭酸セシウム（５１ｍｇ，０．１６ミリモル）と２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル（６ｍｇ，０．０１ミリモル）とトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（７ｍｇ，０．００８ミリモル）を加えた。反応混合物を９０℃で一晩加熱し、室温に冷却し、クロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル中０～２０％のメタノール）によって精製した。それをさらに１０～９０％CH_3CN水溶

液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラムにおける逆相ＨＰＬＣによって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物３３（１０ｍｇ、４０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．２１（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．２５（ｍ，５Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），５．４６（ｓ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）；ＨＰＬＣ９６．９％，t_R＝１０．１分；ＥＳＩｍ／ｚ３２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２６５】

４－（１－ベンジル－３－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物３４）の調製

【化７１】



実施例 **34**

工程１

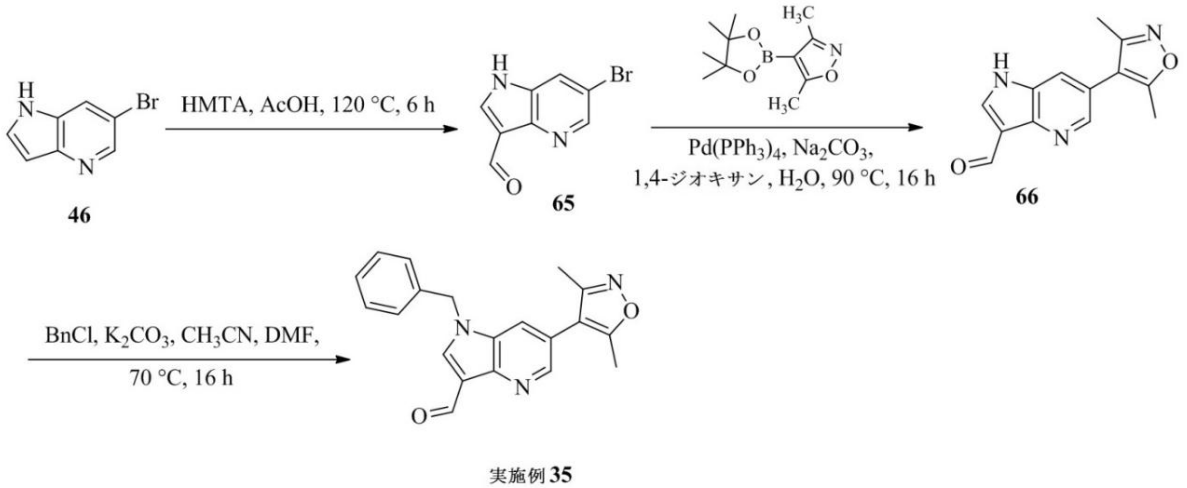
４６（１．０ｇ，５．０８ミリモル）の１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）溶液に３，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソオキサゾール（１．４７ｇ，６．６ミリモル）と炭酸ナトリウム（８ｍＬのH_2O中に１．１０ｇ，１０．２ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５８７ｍｇ，０．５１ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で１６時間加熱した。セライトの層を介して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によって黄色固形物として６３（８５０ｍｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．４（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝１．８，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６１－６．５９（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．

【０２６６】

工程２／３

０℃にて６３（５００ｍｇ，２．３５ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液にＮＢＳ（５００ｍｇ，２．８２ミリモル）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物を塩化メチレン（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗精製の６４を前に進めた。６４（３００ｍｇ，１．０３ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）とCH_3CN（１０ｍＬ）の溶液に炭酸カリウム（２８３ｍｇ，２．０６ミリモル）と塩化ベンジル（１３０ｍｇ，１．０３ミリモル）を加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。セライトの層を介して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によってくすんだ白色の固形物として実施例化合物３４（２００ｍｇ、５１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．３３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，５Ｈ），５．４８（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２６７】
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボアルデヒド（実施例化合物３５）の調製
【化７２】



46　65　66

実施例35

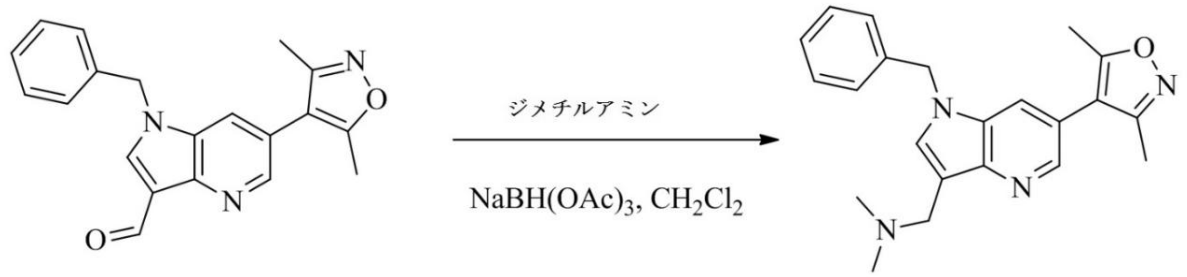
工程１
４６（３００ｍｇ，１．５ミリモル）とヘキサメチレンテトラミン（０．３２ｇ，２．２５ミリモル）の混合物にＡｃＯＨ（２ｍＬ）を加えた。反応混合物を１２０℃で６時間撹拌し、$Ｈ_2Ｏ$（５ｍＬ）で反応を止めた。濾過によって沈殿物を回収し、黄色固形物として６５（１９０ｍｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１２．４（ｓ，１Ｈ），１０．１（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ）．
【０２６８】
工程２
６５（１９０ｍｇ，０．８４ミリモル）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に３，５－ジメチル－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）イソオキサゾール（２４５ｍｇ，１．０９ミリモル）と炭酸ナトリウム（１ｍＬの$Ｈ_2Ｏ$中に１７８ｍｇ，１．６８ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９７ｍｇ，０．０８ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で１６時間加熱した。セライトの層を介して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によってくすんだ白色の固形物として６６（１３５ｍｇ、６７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１２．５（ｓ，１Ｈ），１０．２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ２４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０２６９】
工程３
６６（９２ｍｇ，０．３８ミリモル）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）と$ＣＨ_3ＣＮ$（５ｍＬ）の溶液に炭酸カリウム（１０５ｍｇ，０．７６ミリモル）と塩化ベンジル（５８ｍｇ，０．４６ミリモル）を加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。セライトの層を介して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によってくすんだ白色の固形物として実施例化合物３５（７２ｍｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１０．２（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．５９（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３３２［Ｍ＋

H］$^{+}$.

【０２７０】

１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（実施例化合物７２）の調製

【化７３】



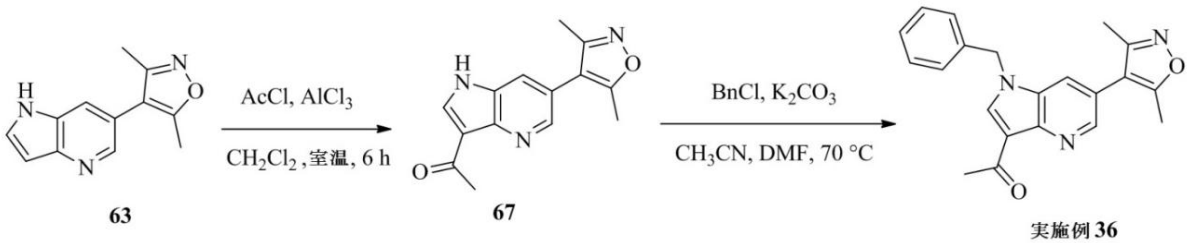
実施例 35　　実施例 72

実施例化合物３５（５４ｍｇ，０．１６ミリモル）とジメチルアミン（０．２５ｍＬ，ＴＨＦ中２Ｍ，０．４９ミリモル）とＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１０４ｍｇ，０．４９ミリモル）のＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３ｍＬ）溶液を室温で１６時間撹拌した。減圧下で反応混合物を濃縮した。粗精製の反応混合物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／ジクロロメタン）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物７２（４２ｍｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，２Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｓ，６Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０２７１】

１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）エタノン（実施例化合物３６）の調製

【化７４】



63　　67　　実施例 36

工程１

ＡｌＣｌ$_{3}$（３１３ｍｇ，２．３５ミリモル）のＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２０ｍＬ）懸濁液に６３（１００ｍｇ，０．４７ミリモル）とＡｃＣｌ（１８４ｍｇ，２．３５ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で６時間撹拌した。メタノール（１０ｍＬ）で慎重に反応を止め、固形Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$でｐＨを中性に合わせた。セライトの層を介して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／ジクロロメタン）による精製によってくすんだ白色の固形物として６７（８２ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ２５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０２７２】

工程２

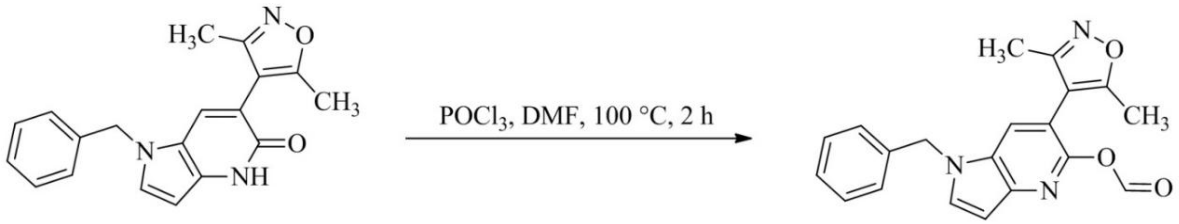
６７（６２ｍｇ，０．２４ミリモル）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）とＣＨ$_{3}$ＣＮ（５ｍＬ）

の溶液に炭酸カリウム（６７ｍｇ，０．４８ミリモル）と塩化ベンジル（３７ｍｇ，０．２９ミリモル）を加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。セライトの層を介して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によってくすんだ白色の固形物として実施例化合物３６（３０ｍｇ、３６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，２Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２７３】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル　ホルメート（実施例化合物３７）の調製

【化７５】



実施例56　　実施例37

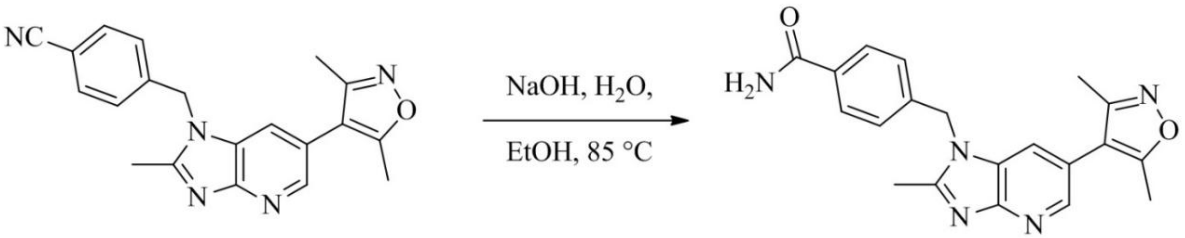
工程１

実施例化合物５６（１６５ｍｇ，０．５２ミリモル）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液にＰＯＣｌ$_{3}$（１５９ｍｇ，１．０３ミリモル）を加えた。反応混合物を１００℃で２時間加熱し、濃縮した。残留物をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１００ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によって黄色固形物として実施例化合物３７（８１ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．９０（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，３Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２７４】

４－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）ベンズアミド（実施例化合物３８）の調製

【化７６】



実施例70　　実施例38

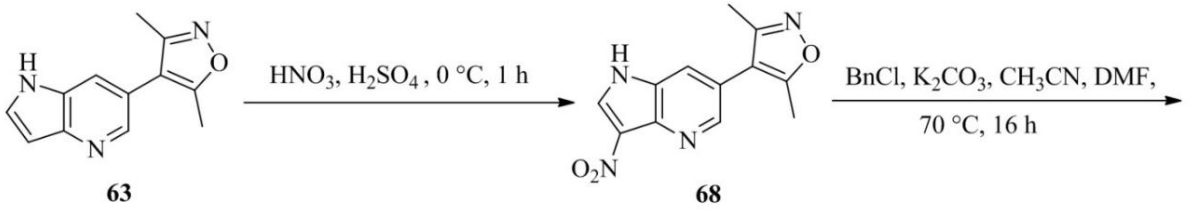
実施例化合物７０（１００ｍｇ，０．２９ミリモル）のエタノール（３ｍＬ）溶液に２Ｎの水酸化ナトリウム水溶液（１．４６ｍＬ，２．９ミリモル）を加えた。混合物を８５℃で２０分間撹拌し、次いで室温に冷却し、２ｍＬの酢酸で中和した。混合物を固形重炭酸ナトリウムで塩基性化し（ｐＨ８）、塩化メチレン（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン

（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過の後、濾液を真空で濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～２０％のメタノール／塩化メチレン）によって精製して白色固形物として実施例化合物３８（７１ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．６１（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

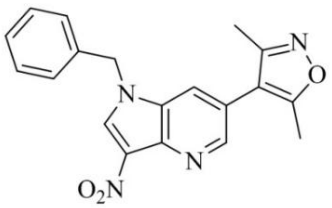
【０２７５】

４－（１－ベンジル－３－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物３９）の調製

【化７７】



63　　68



実施例 39

工程１

０℃にて６３（１００ｍｇ，０．４７ミリモル）のＨ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（０．５ｍＬ）溶液にＨＮＯ$_{3}$（３５ｍｇ，０．４７ミリモル）を加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、６ＮのＮａＯＨ溶液で中性ｐＨに合わせた。溶液をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／ジクロロメタン）による精製によって黄色固形物として６８（８２ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２７６】

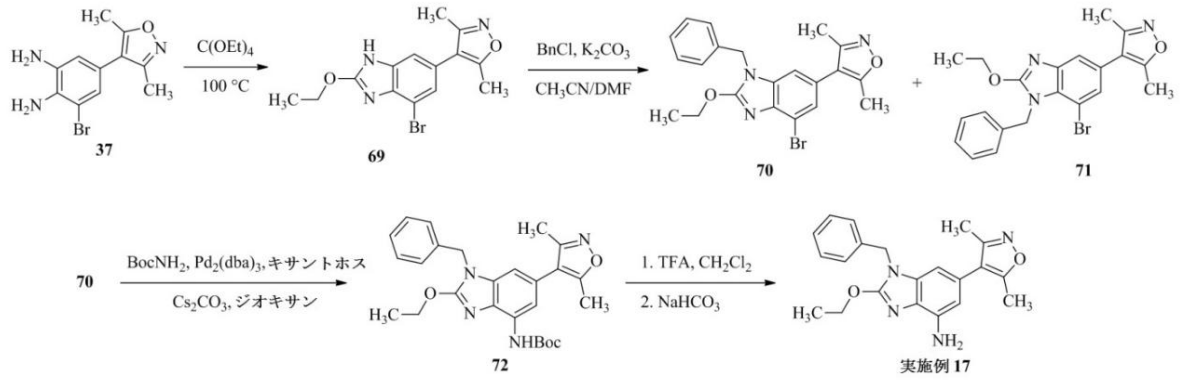
工程２

６８（８２ｍｇ，０．３２ミリモル）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）とＣＨ$_{3}$ＣＮ（５ｍＬ）の溶液に炭酸カリウム（８８ｍｇ，０．６４ミリモル）と塩化ベンジル（４４ｍｇ，０．３５ミリモル）を加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。セライトの層を介して反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタン）による精製によってくすんだ白色の固形物として実施例化合物３９（６８ｍｇ、６１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７４（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．２７－７．２６（ｍ，２Ｈ），５．４７（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２７７】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－エトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物１７）の調製

【化７８】



工程１

３７（２００ｍｇ，０．７０９ミリモル）のテトラエトキシメタン（３４０ｍｇ，１．７７ミリモル）混合物を１００℃で４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル）によって精製して黄色固形物として６９（１７７ｍｇ、７４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．３０－７．１５（ｍ，２Ｈ），４．５７（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２７８】

工程２

６９（２５０ｍｇ，０．７４ミリモル）のＣＨ$_{3}$ＣＮ（８ｍＬ）とＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液にＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１５５ｍｇ，０．８２ミリモル）と塩化ベンジル（１０４ｍｇ，０．８２ミリモル）を加えた。反応物を６０℃で１６時間加熱した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として７０（２００ｍｇ、６３％）と無色の油として７１（８７ｍｇ、２７％）を得た。７０：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３４－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，３Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），４．７５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；７１：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，２Ｈ），４．６３（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２７９】

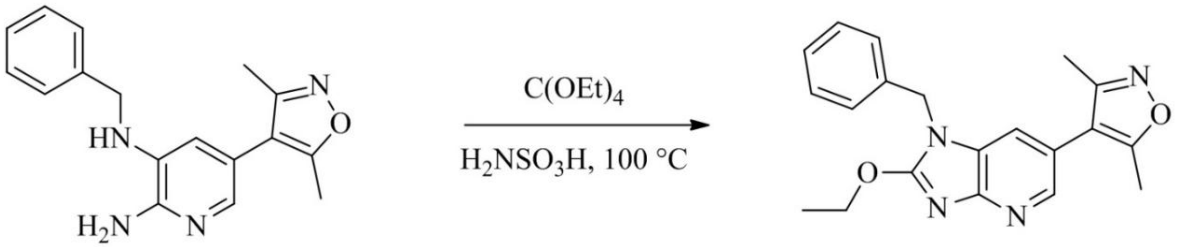
工程３

７０（１００ｍｇ，０．２３５ミリモル）とＢｏｃＮＨ$_{2}$（８２ｍｇ，０．７０５ミリモル）とキサントホス（２８ｍｇ，０．０４８ミリモル）とＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２２ｍｇ，０．０２４ミリモル）とＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２６８ｍｇ，０．８２３ミリモル）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）における混合物を１００℃で１８時間加熱した。混合物を塩化メチレン（２００ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として７２（９０ｍｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），４．６４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）．

【０２８０】

工程４
７２（９０ｍｇ，０．１９５ミリモル）のＴＦＡ（１ｍＬ）とＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２ｍＬ）の溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、４０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）による精製によってくすんだ白色の固形物として実施例化合物１７（５１ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３５－７．２０（ｍ，５Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），４．６８（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｂｒｓ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

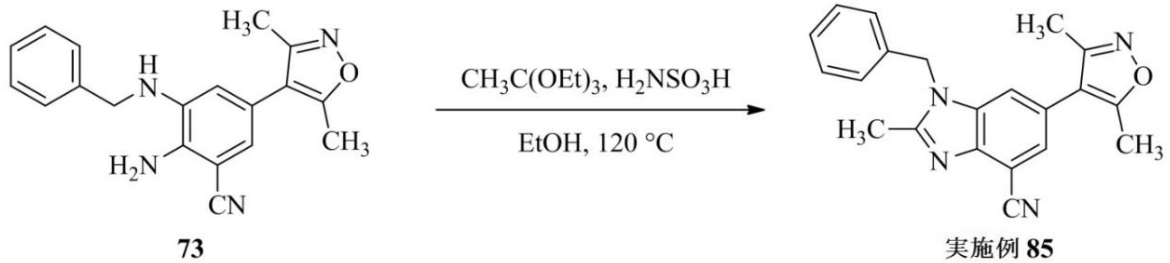
【０２８１】
４－（１－ベンジル－２－エトキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物５９）の調製
【化７９】



28 実施例 **59**

２８（５０ｍｇ，０．１７ミリモル）とオルト炭酸テトラエチル（１３１ｍｇ，０．６８ミリモル）の混合物にスルファミン酸（３ｍｇ，０．０３４ミリモル）を加えた。次いで混合物を１００℃で８時間加熱し、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空で濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／塩化メチレン）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物５９（２４ｍｇ、４１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．７５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２８２】
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボニトリル（実施例化合物８５）の調製
【化８０】



73 実施例 **85**

２－アミノ－５－ブロモベンゾニトリルで出発して基本手順Ｊの工程１～３のための方法に従って化合物７３を調製した。化合物７３（３０ｍｇ、０．０９ミリモル）にて基本手順Ｄの工程３で使用された手順を用いてくすんだ白色の固形物として実施例化合物８５（１０ｍｇ、３１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ７．６３（

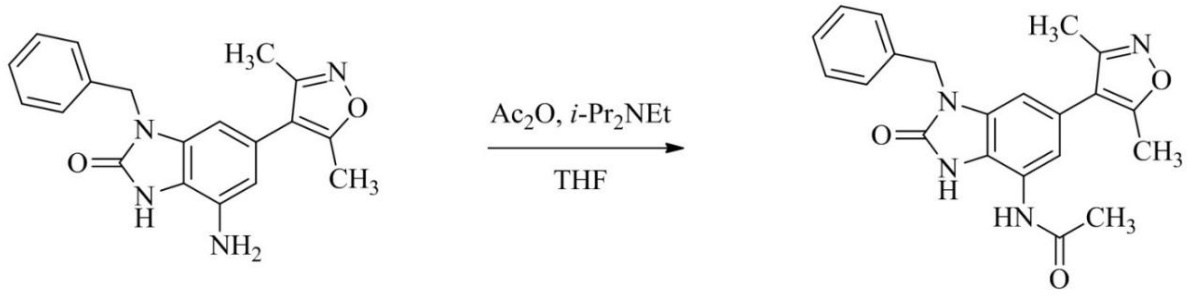
ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．１９－７．１４（ｍ，２Ｈ），５．５７（ｓ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２８３】

基本手順Ｏ

Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド（実施例化合物１１１）の調製

【化８１】



実施例16　　実施例111

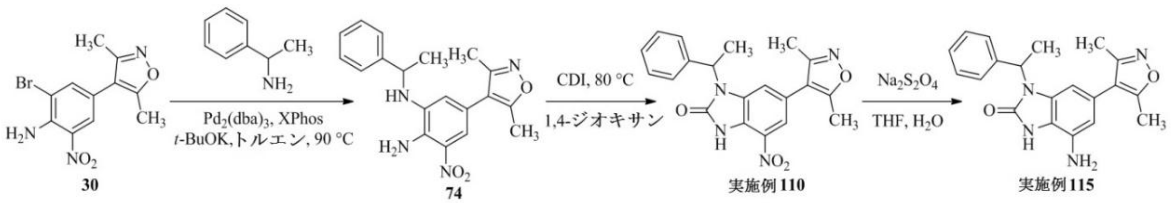
実施例化合物１６（３４ｍｇ，０．１０ミリモル）と無水酢酸（１２ｍｇ，０．１２ミリモル）とｉ－Ｐｒ$_{2}$ＮＥｔ（２６ｍｇ，０．２０ミリモル）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／ＥｔＯＡｃ）によって精製して白色固形物として実施例化合物１１１（２８ｍｇ、７４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．７８（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．４６（ｍ，５Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２８４】

基本手順Ｐ

６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１１０）及び４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１１５）の調製

【化８２】



30　　74　　実施例110　　実施例115

工程１

窒素雰囲気下で３０（１．００ｇ，３．２１ミリモル）のトルエン（７０ｍＬ）溶液にベンジル－アミン（１．９４ｇ，１６．０ミリモル）とカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５３９ｍｇ，４．８２ミリモル）と２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル（２２９ｍｇ，０．４８２ミリモル）とトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２９３ｍｇ，０．３２１ミリモル）とを加えた。反応混合物を９０℃で一晩加熱し、室温に冷却し、クロマトグラフィ（シ

リカゲル、ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル）によって精製して赤茶色の固形物として７４（７００ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．２２（ｍ，５Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｓ，２Ｈ），４．４８（ｑ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２８５】

工程２

７４（６００ｍｇ，１．７０ミリモル）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）混合物に１，１’－カルボニルジイミダゾール（２．７６ｍｇ，１７．０ミリモル）とＤＭＡＰ（結晶）を加えた。密封チューブにて反応物を１２０℃で２日間加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）によって精製して橙色固形物として実施例化合物１１０（４２０ｍｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．７５（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３７７［Ｍ－Ｈ］$^{+}$．

【０２８６】

工程３

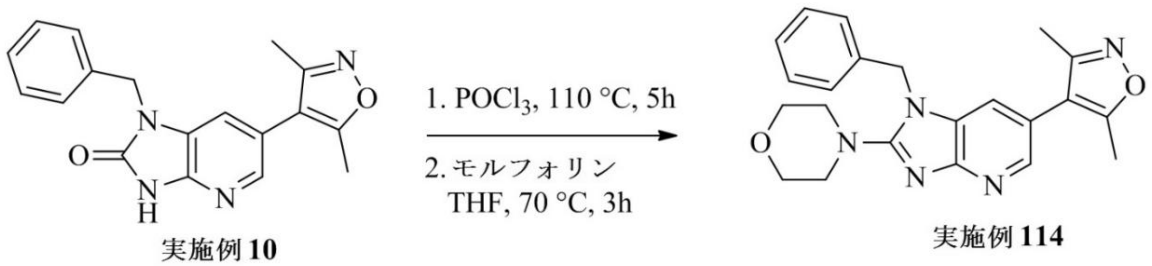
実施例化合物１１０（１００ｍｇ，０．２６５ミリモル）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（２７６ｍｇ，１．５９ミリモル）水（１０ｍＬ）溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、真空下で濃縮した。残留物に２ＮのＨＣｌを加え、まさに沸騰するまで加熱し、室温に冷却し、真空で濃縮した。残留物をＭｅＯＨに溶解し、濃ＮＨ$_{4}$ＯＨで塩基性化し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１００％ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。それをさらに、１０～９０％のＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓＣ$_{18}$カラム上での逆相ＨＰＬＣによって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１１５（４９ｍｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．４２－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），５．７８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２８７】

基本手順Ｑ

４－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン（実施例化合物１１４）の調製

【化８３】



実施例 **10** 実施例 **114**

実施例化合物１０（９０ｍｇ，０．２８ミリモル）とオキシ塩化リン（Ｖ）（１ｍＬ）の混合物を１１０℃で５時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を濃縮し、塩化メチレン（７５ｍＬ）に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を２．０Ｍのモルフォリンの

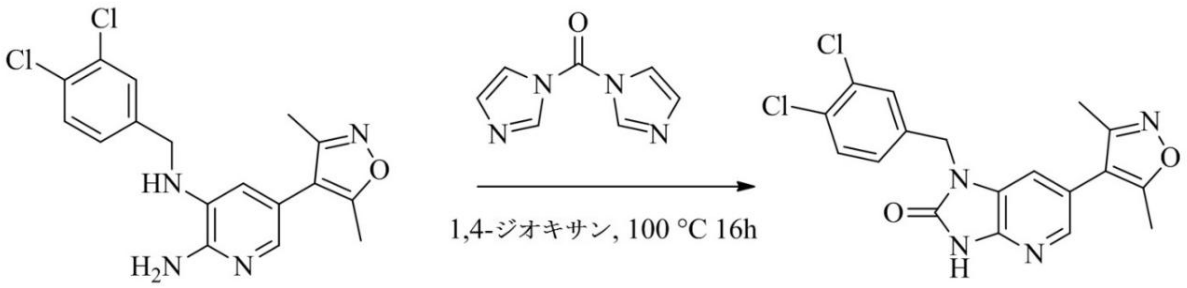
テトラヒドロフラン（５．６ｍＬ、１１．２ミリモル）溶液に溶解し、混合物を７５℃で３時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／塩化メチレン）によって精製し、次いで酢酸エチル／ヘキサンによって粉末化して白色固形物として実施例化合物１１４（６２ｍｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，４Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，４Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２８８】

基本手順Ｒ

１－（３，４－ジクロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１０１）の調製

【化８４】



75　　実施例 101

基本手順Ｄの工程１～２に従って化合物７５を調製した。

【０２８９】

７５（２１８ｍｇ，０．６０ミリモル）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（１１７ｍｇ，０．７２ミリモル）を加え、混合物を１００℃で１６時間加熱した。混合物を塩化メチレン（７０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／塩化メチレン）によって精製して白色固形物として実施例化合物１０１（１５５ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２９０】

基本手順Ｓ

（Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２－メチル－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）イソオキサゾール（実施例化合物１２５）及び（Ｓ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物１４３）の調製

【化８５】



（Ｓ）－１－フェニルエタンアミンで出発して基本手順Ｐの工程１の方法に従って化合物７６を調製した。

【０２９１】

工程１

化合物７６（１４０ｍｇ，０．４０ミリモル）で出発して基本手順Ｆの工程１で使用した手順を用いて黄色固形物として実施例化合物１２５（１０８ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．８７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，６Ｈ），６．１１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９２】

工程２

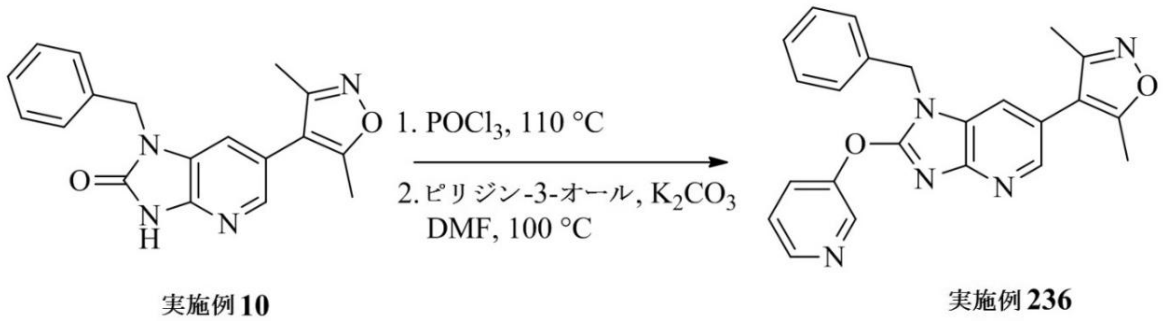
実施例化合物１２５（８０ｍｇ、０．２１ミリモル）で出発して基本手順Ｐの工程３で使用した手順を用いてくすんだ白色の固形物として実施例化合物１４３（５３ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．３９－７．２６（ｍ，５Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９３】

基本手順Ｔ

４－（１－ベンジル－２－（ピリジン－３－イルオキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物２３６）の調製

【化８６】



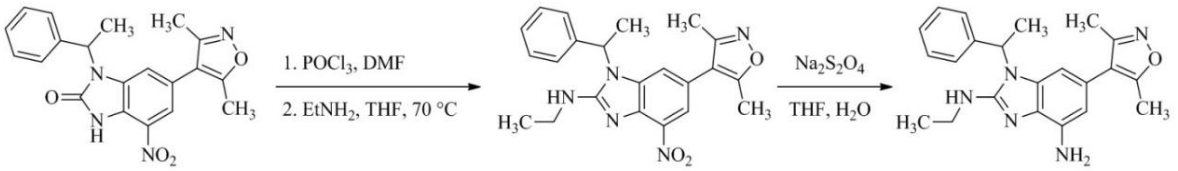
実施例化合物１０（１００ｍｇ，０．３１ミリモル）とオキシ塩化リン（Ｖ）（１ｍＬ）の混合物を１１０℃で５時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を濃縮し、塩化メチレン（７５ｍＬ）に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５ｍＬ）に溶解し、３－ヒドロキシピリジン（１０９ｍｇ，１．１５ミリモル）及び炭酸カリウム（１７５ｍｇ，１．２７ミリモル）を加えた。混合物を１００℃で１６時間加熱し、次いで酢酸エチル（７５ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×２５ｍＬ）で

洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／塩化メチレン）によって精製して淡褐色の固形物として実施例化合物２３６（５８ｍｇ、４７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄｄ，Ｊ＝４．５，０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，３Ｈ），５．５３（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２９４】

６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（実施例化合物１２７）及び６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ^{2}－エチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン（実施例化合物１３４）の調製

【化８７】



実施例110　　実施例127　　実施例134

工程１

実施例化合物１１０（２００ｍｇ，０．５２９ミリモル）にオキシ塩化リン（Ｖ）（２ｍＬ，２１．５ミリモル）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（一滴）を加えた。反応物を９０℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（５ｍＬ）に溶解し、エチルアミン（１０ｍＬ，テトラヒドロフラン中で１Ｍ）を加えた。密封チューブにて反応混合物を７０℃で２日間加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）によって精製して黄色固形物として実施例化合物１２７（４０ｍｇ、１９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．７０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３０（ｍ，５Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ４０６［Ｍ－Ｈ］$^{+}$．

【０２９５】

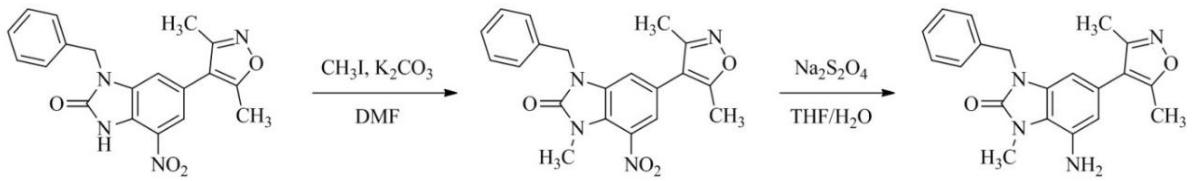
工程２

実施例化合物１２７（３５ｍｇ，０．０８６ミリモル）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（９０ｍｇ，０．５２ミリモル）水（１０ｍＬ）溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、真空下で濃縮した。残留物に２ＮのＨＣｌを加え、まさに沸騰するまで加熱し、室温に冷却し、真空で濃縮した。残留物をＭｅＯＨに溶解し、濃ＮＨ$_{4}$ＯＨによって塩基性化し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１００％ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。それをさらに１０～９０％のＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓＣ$_{18}$カラム上での逆相ＨＰＬＣによって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１３４（１５ｍｇ、４７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．４０－７．２５（ｍ，５Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２９６】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１５０）及び４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１６２）の調製

【化８８】



実施例15　　実施例150　　実施例162

工程１

実施例化合物１５（７３ｍｇ，０．２０ミリモル）とＣＨ$_3$Ｉ（８５ｍｇ，０．６０ミリモル）とＫ$_2$ＣＯ$_3$（１１０ｍｇ，０．８ミリモル）のＤＭＦ（３ｍＬ）における混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで粉末化して黄色固形物として実施例化合物１５０（６５ｍｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，５Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９７】

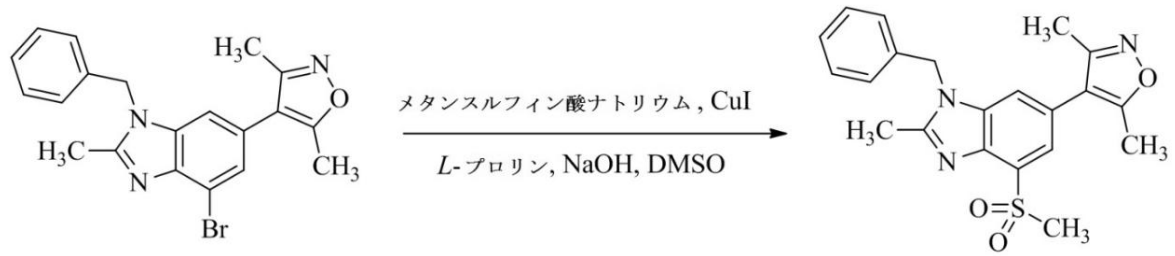
工程２

実施例化合物１５０（５７ｍｇ，０．１５ミリモル）のＴＨＦ（５ｍＬ）と水（４ｍＬ）の溶液にＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_4$（１５３ｍｇ，０．９０ミリモル）を加えた。混合物を室温で４時間撹拌し、２ＮのＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、混合物を１５分間加熱還流した。室温に冷却した後、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$をゆっくり加えてｐＨ９に合わせた。混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／酢酸エチル）によって精製して白色固形物として実施例化合物１６２（６０ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．３６－７．２４（ｍ，５Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ＞９９％

【０２９８】

４－（１－ベンジル－２－メチル－４－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１６８）の調製

【化８９】



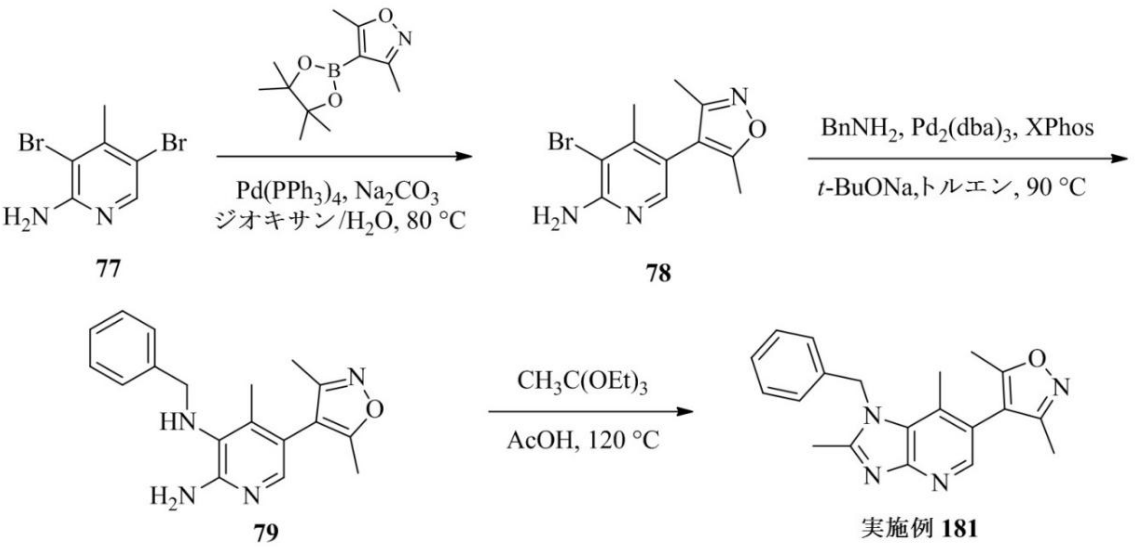
実施例121　　実施例168

実施例化合物１２１（１００ｍｇ，０．２５ミリモル）とメタンスルフィン酸ナトリウム（３９ｍｇ，０．３８ミリモル）とＣｕＩ（５ｍｇ，０．０２５ミリモル）とＬ－プロリン（６ｍｇ，０．０５ミリモル）とＮａＯＨ（２ｍｇ，０．０５ミリモル）のＤＭＳＯ（３ｍＬ）における混合物をマイクロ波反応器にて１５０℃で２時間加熱した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、５０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１６８（１３ｍｇ、１３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．７５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０８（ｍ，２Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ９２．３％．

【０２９９】

４－（１－ベンジル－２，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１８１）の調製

【化９０】



工程１

７７（４．４ｇ，１６．５ミリモル）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）溶液に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）イソオキサゾール（４．４ｇ，１９．８ミリモル）とNa_2CO_3（２．０Ｍ水溶液，２５ｍＬ，５０．０ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９５９ｍｇ，０．８３ミリモル）を加えた。反応混合物を窒素でパージし、８０℃で１６時間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～６０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として７８（２．６４ｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．７１（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）．

【０３００】

工程２

７８（１．３ｇ，４．６１ミリモル）とベンジルアミン（２．５１ｍＬ，２３．０５ミリモル）とＸ－ｐｈｏｓ（６５８ｍｇ，１．３８ミリモル）と$Pd_2(dba)_3$（６３２ｍｇ，０．６９ミリモル）とｔ－ＢｕＯＫ（７７４ｍｇ，６．９２ミリモル）のトルエン（５０ｍＬ）における混合物を窒素で１０分間パージし、次いで９０℃で１８時間加熱した。混合物を塩化メチレン（２００ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、クロマ

トグラフィ（シリカゲル、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して茶色のゴムとして７９（１２５ｍｇ、９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，５Ｈ），５．６８（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｓ，３Ｈ）．

【０３０１】

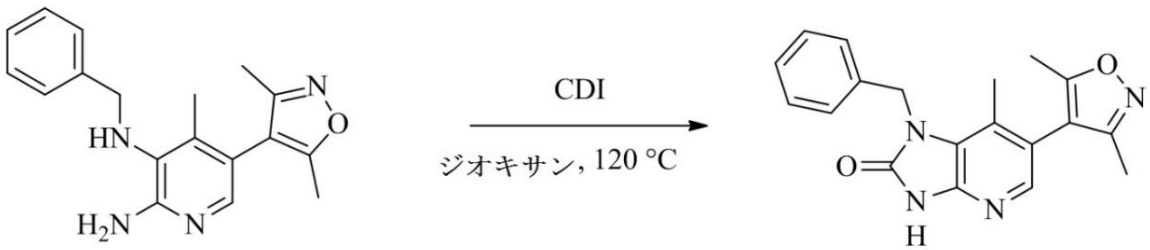
工程３

７９（８０ｍｇ，０．２６ミリモル）のトリエチルオルトアセテート（２ｍＬ）溶液にＡｃＯＨ（０．２ｍＬ）を加えた。混合物を１２０℃で２時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％ＭｅＯＨ／酢酸エチル）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１８１（３９ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．２３（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，３Ｈ），６．９５－６．９２（ｍ，２Ｈ），５．５８（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０２】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１８０）の調製

【化９１】

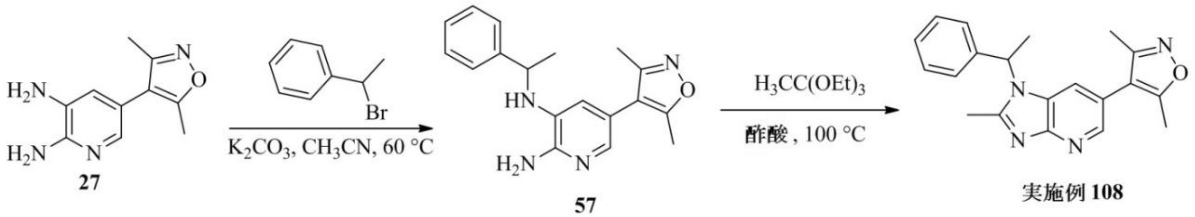


７９（３１ｍｇ，０．１０ミリモル）とＣＤＩ（３３ｍｇ，０．２ミリモル）のジオキサン（３ｍＬ）における混合物を１２０℃で１６時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、５０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１８０（１０ｍｇ、３０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８９（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．１７－７．１４（ｍ，２Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０３】

３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール（実施例化合物１０８）の調製

【化９２】

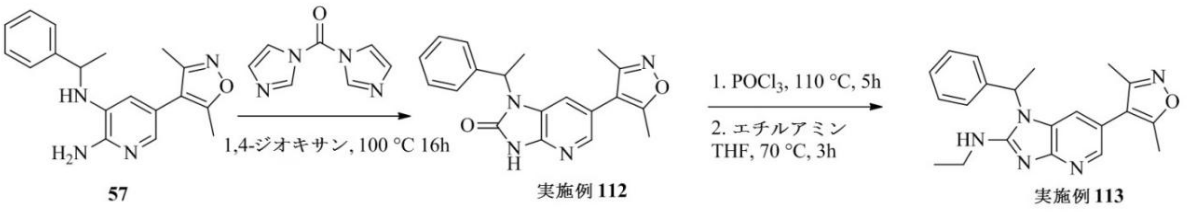


工程１
２７（６６０ｍｇ，３．２３ミリモル）のアセトニトリル（３３ｍＬ）懸濁液に（１－ブロモエチル）ベンゼン（６５８ｍｇ，３．５５ミリモル）と炭酸カリウム（８９３ｍｇ，６．４６ミリモル）を加えた。混合物を６０℃で１６時間加熱し、次いで冷却し、塩化メチレン（１２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／塩化メチレン）によって精製して白色固形物として５７（２５６ｍｇ、２６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２０－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．１５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｓ，２Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．４５（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３０４】
工程２
５７（４１ｍｇ，０．１３ミリモル）のトリエチルオルトアセテート（０．２４ｍＬ，１．３３ミリモル）溶液に酢酸（２０μＬ，０．３６ミリモル）を加えた。混合物を１００℃で１時間加熱し、次いで濃ＨＣｌ一滴を加えた。混合物を１００℃で１０分間加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、塩化メチレン（４５ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～３％メタノール／塩化メチレン）によって精製し、その後、塩化メチレン／ヘキサンで粉末化して白色固形物として実施例化合物１０８（１１ｍｇ、２８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３３－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．０１（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０５】
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１１２）及び６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１１３）の調製

【化９３】



57　実施例 112　実施例 113

工程１
５７（２５０ｍｇ，０．８１ミリモル）の１，４－ジオキサン（６ｍＬ）懸濁液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（１５８ｍｇ，０．９７ミリモル）を加えた。混合物を窒素で５分間パージし、１００℃で１６時間加熱した。混合物を塩化メチレン（１００ｍＬ）で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／塩化メチレン）によって精製し、次いで、塩化メチレン／ヘキサンで粉末化してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１１２（２５８ｍｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．７８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝２．

０Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０６】

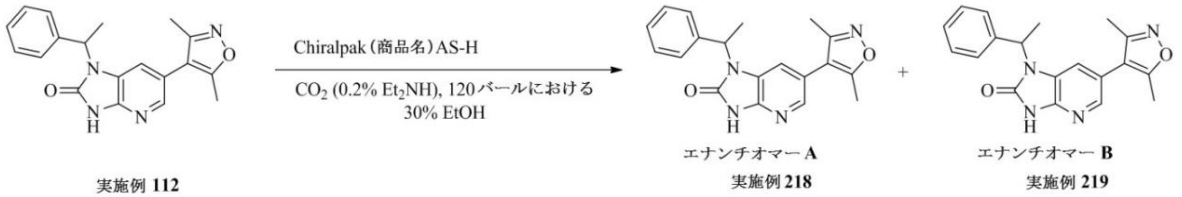
工程２

実施例化合物１１２（１００ｍｇ，０．３０ミリモル）とオキシ塩化リン（Ｖ）（１ｍＬ）の混合物を１１０℃で５時間加熱し、室温に冷却した。反応混合物を濃縮し、塩化メチレン（７５ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を２．０Ｍのエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液（６．０ｍＬ、１２．０ミリモル）に溶解し、混合物を７５℃で７時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／塩化メチレン）によって精製し、次いで酢酸エチル／ヘキサンで粉末化して白色固形物として実施例化合物１１３（５２ｍｇ、４９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，６Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０７】

６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（エナンチオマーＡ）（実施例化合物２１８）及び６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（エナンチオマーＢ）（実施例化合物２１９）の調製

【化９４】



実施例 112　　実施例 218　　実施例 219

実施例化合物１１２（８７ｍｇ）をＳＦＣキラルＨＰＬＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳ－Ｈ，３０ｍｍ×２５０ｍｍ，移動相：ＣＯ$_{2}$中３０％ＥｔＯＨ（０．２％Ｅｔ$_{2}$ＮＨ），１２０バール，流速：８０ｍＬ／分）によって分離してくすんだ白色の固形物として実施例化合物２１８（エナンチオマーＡ）（４１ｍｇ、４６％）と実施例化合物２１９（エナンチオマーＢ）（４１ｍｇ、４６％）を得た。

【０３０８】

実施例化合物２１８（エナンチオマーＡ）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．７７（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＨＰＬＣ（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ，４．６ｍｍ×２５０ｍｍ，ヘプタン中１０％ＥｔＯＨ，１ｍＬ／分）＞９９％，ｔ$_{R}$＝９．４分。

【０３０９】

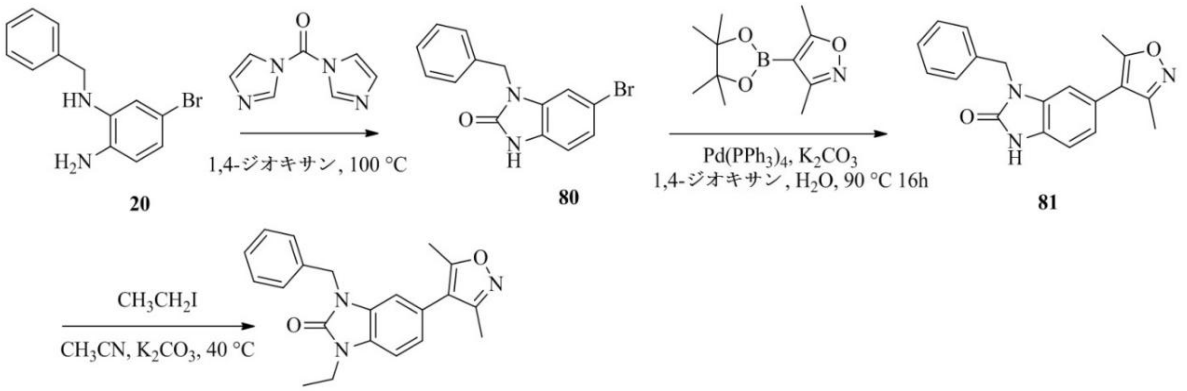
実施例化合物２１９（エナンチオマーＢ）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．７８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，

Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＨＰＬＣ（キラル中心，４．６ｍｍ×２５０ｍｍ，ヘプタン中１０％ＥｔＯＨ，１ｍＬ／分）＞９９％，t_R＝１０．９分。

【０３１０】

３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１２２）の調製

【化９５】



実施例 **122**

工程１

２０（２１４ｍｇ，０．７７ミリモル）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（１５０ｍｇ，０．９３ミリモル）を加え、混合物を１００℃で１５時間加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～２０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して白色固形物として８０（１４２ｍｇ、６１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．１３（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，６Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｓ，２Ｈ）．

【０３１１】

工程２

８０（１００ｍｇ，０．３３ミリモル）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に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）イソオキサゾール（１１０ｍｇ，０．４９ミリモル）と炭酸カリウム（９１ｍｇ，０．６６ミリモル）と水（１ｍＬ）を加えた。混合物を１０分間窒素でパージし、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１９ｍｇ，０．０１６ミリモル）加え、混合物を９０℃で１６時間加熱した。混合物を塩化メチレン（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／塩化メチレン）によって精製し、次いで酢酸エチル／ヘキサンで粉末化して白色固形物として８１（５５ｍｇ、５２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０７（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３１２】

工程３

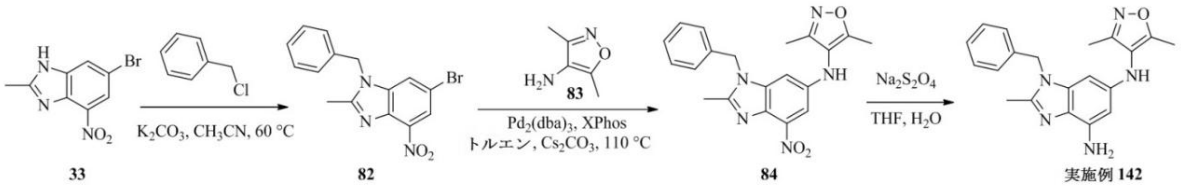
８１（３６ｍｇ，０．１１ミリモル）のアセトニトリル（３ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（１０９ｍｇ，０．７９ミリモル）とヨードエタン（８０ｍｇ，０．５６ミリモル）を加え、次いで混合物を４０℃で４８時間加熱した。混合物を塩化メチレン（７５ｍＬ）で希

釈し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～２０％酢酸エチル／塩化メチレン）によって精製し、次いで酢酸エチル／ヘキサンで粉末化して黄白色の固形物として実施例化合物１２２（１４ｍｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３１３】

１－ベンジル－Ｎ^{6}－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４，６－ジアミン（実施例化合物１４２）の調製

【化９６】



工程１

３３（７９０ｍｇ，３．０９ミリモル）のアセトニトリル（１５ｍＬ）懸濁液に塩化ベンジル（７０３ｍｇ，５．５５ミリモル）と炭酸カリウム（１．０７ｇ，７．７１ミリモル）を加えた。反応混合物を６０℃で１６時間加熱し、次いで濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～３０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して黄色固形物として８２（８１３ｍｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），５．６２（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）．

【０３１４】

工程２

８２（１５０ｍｇ，０．４３ミリモル）のトルエン（５ｍＬ）溶液に８３（７３ｍｇ，０．６５ミリモル）と炭酸セシウム（２８２ｍｇ，０．８７ミリモル）とＸＰｈｏｓ（４１ｍｇ，０．０８７ミリモル）を加えた。溶液を５分間窒素でパージし、次いでトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（４０ｍｇ，０．０４３ミリモル）を加え、１１０℃で１６時間加熱した。セライトを介して混合物を濾過し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～７％メタノール／塩化メチレン）によって精製して茶色の油として８４（８０ｍｇ、４９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ）．

【０３１５】

工程３

８４（７８ｍｇ，０．２１ミリモル）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（２１５ｍｇ，１．２４ミリモル）水（４ｍＬ）溶液を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、２ＮのＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、混合物を１５分間加熱還流した。混合物を炭酸ナトリウムによって塩基性化し、塩化メチレン（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／塩化メチレン）によって精製して赤茶色の固形物として実施例化合物１４２（３８ｍｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭ

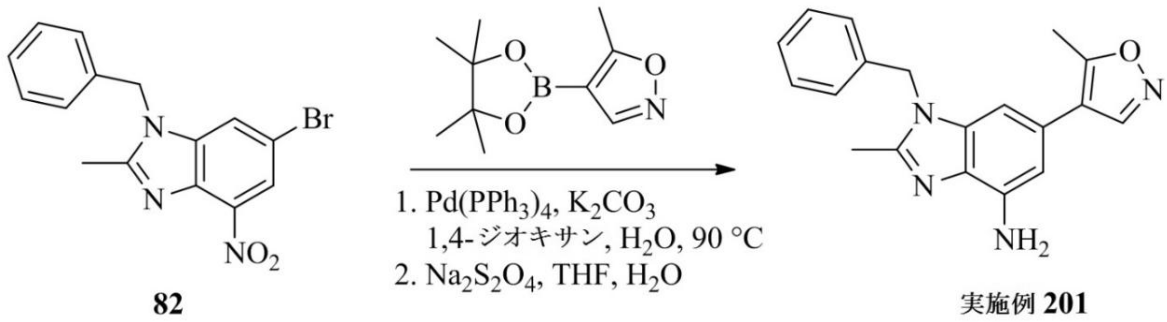
ＳＯ－ｄ$_6$）δ７．３１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３１６】

基本手順Ｕ

１－ベンジル－２－メチル－６－（５－メチルイソオキサゾール４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン（実施例化合物２０１）の調製

【化９７】

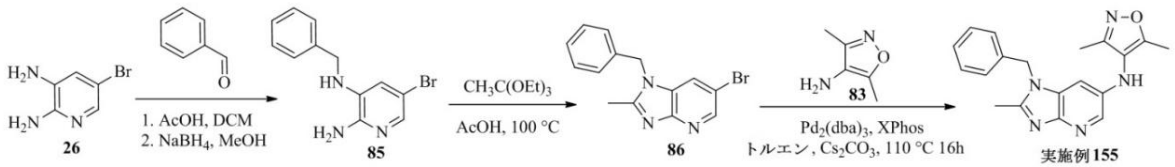


８２（１００ｍｇ，０．２９ミリモル）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に５－メチルイソオキサゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（９１ｍｇ，０．４３ミリモル）と炭酸ナトリウム（８０ｍｇ，０．５８ミリモル）と水（１ｍＬ）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１７ｍｇ，０．０１ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で５時間加熱した。混合物を塩化メチレン（７０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％酢酸エチル／塩化メチレン）によって黄色固形物に精製し、それをＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解し、亜ジチオン酸ナトリウム（１５９ｍｇ，０．９１ミリモル）の水（２ｍＬ）溶液を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。２ＮのＨＣｌ（１ｍＬ）を混合物に加え、混合物を１５分間加熱還流した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液によって塩基性化し、塩化メチレン（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～８％メタノール／塩化メチレン）によって精製し、酢酸エチル／ヘキサンで粉末化してくすんだ白色の固形物として実施例化合物２０１（１２ｍｇ、２５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．６９（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３１７】

Ｎ－（１－ベンジル－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン（実施例化合物１５５）の調製

【化９８】



工程１

２，３－ジアミノ－５－ブロモピリジン２６（１．５ｇ，７．９８ミリモル）の塩化メ

チレン（８０ｍＬ）懸濁液にベンズアルデヒド（９３１ｍｇ，８．７８ミリモル）と酢酸（４０滴）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をメタノール（５０ｍＬ）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（８１５ｍｇ，２１．５ミリモル）をゆっくり加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を塩化メチレン（１００ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／塩化メチレン）によって精製してくすんだ白色の固形物として８５（１．１２ｇ、５１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３５－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｓ，２Ｈ），５．７３（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３１８】

工程２

８５（９７０ｍｇ，３．４９ミリモル）のトリエチルオルトアセテート（５．６６ｇ，３７．９ミリモル）懸濁液に酢酸（５３９μＬ，９．４２ミリモル）を加えた。混合物を１００℃で４０分間加熱した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（８ｍＬ）で塩基性化し、塩化メチレン（５０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～８％メタノール／塩化メチレン）によって精製して淡褐色の固形物として８６（３０５ｍｇ、３０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），５．５２（ｓ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ）．

【０３１９】

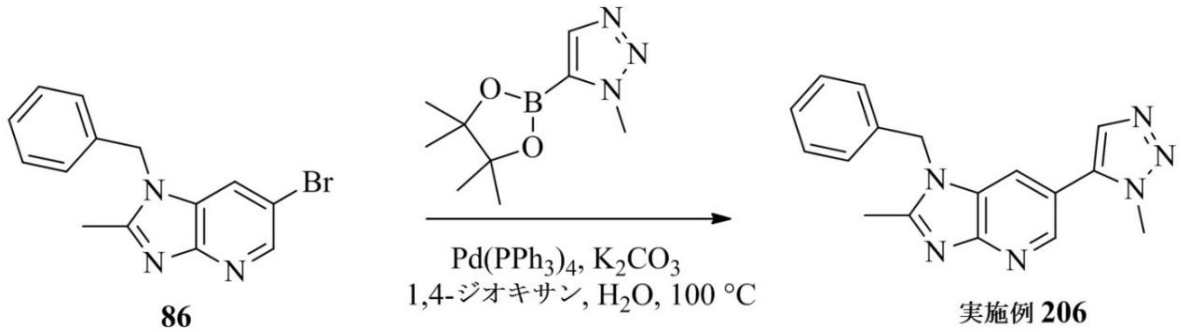
工程３

８６（８０ｍｇ，０．２６ミリモル）のトルエン（５ｍＬ）溶液に８３（４４ｍｇ，０．４０ミリモル）と炭酸セシウム（１７３ｍｇ，０．５３ミリモル）とＸＰｈｏｓ（２５ｍｇ，０．０５３ミリモル）とを加えた。溶液を５分間窒素でパージし、次いでトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２４ｍｇ，０．０２６ミリモル）を加えた。混合物を１１０℃で１６時間加熱した。反応混合物を塩化メチレン（２０ｍＬ）で希釈し、セライトを介して濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／塩化メチレン）によって精製し、次いで塩化メチレン／ヘキサンで粉末化して淡褐色の固形物として実施例化合物１５５（４０ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．８８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３２０】

１－ベンジル－２－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（実施例化合物２０６）の調製

【化９９】



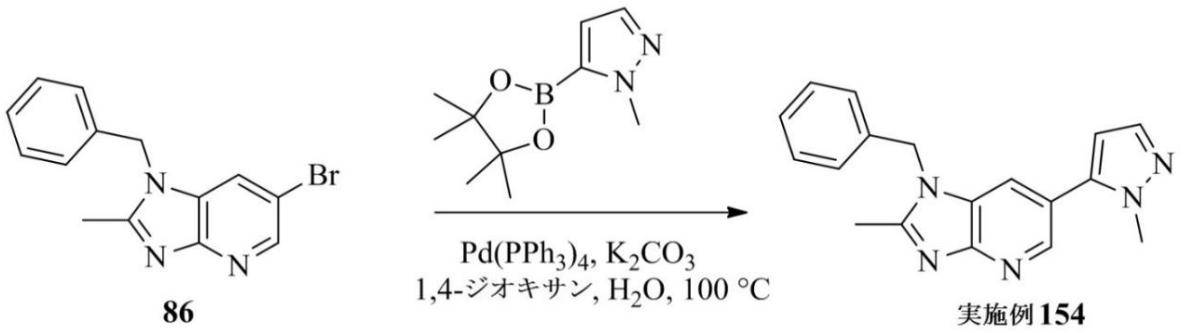
86　　実施例 206

８６（１００ｍｇ，０．３３ミリモル）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に１－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）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（１３８ｍｇ，０．６６ミリモル）とK_2CO_3（１３７ｍｇ，０．９９ミリモル）と水（１ｍＬ）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１９ｍｇ，０．０２ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で１６時間加熱した。混合物を酢酸エチル（７０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～８％メタノール／塩化メチレン）によって精製し、その後塩化メチレン／ヘキサンで粉末化して白色固形物として実施例化合物２０６（１４ｍｇ、１４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），５．５８（ｓ，２Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３２１】

１－ベンジル－２－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（実施例化合物１５４）の調製

【化１００】



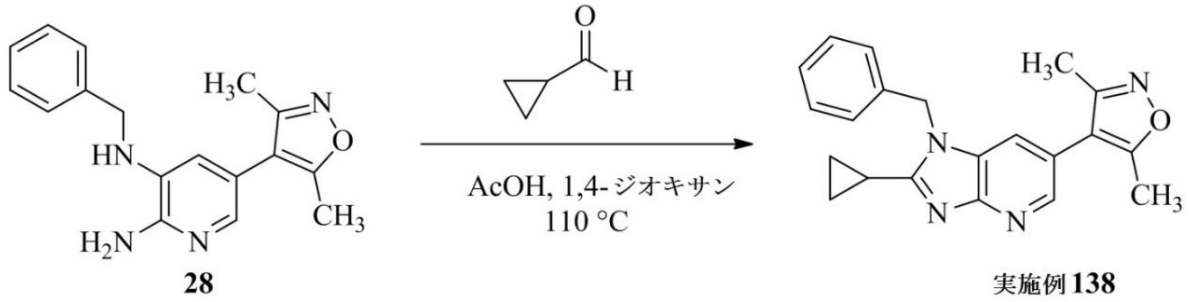
86　　実施例 154

実施例化合物２０６の調製のための類似の方法に従ってくすんだ白色の固形物として１－ベンジル－２－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（実施例化合物１５４）を調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３２２】

４－（１－ベンジル－２－シクロプロピル１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１３８）の調製

【化１０１】



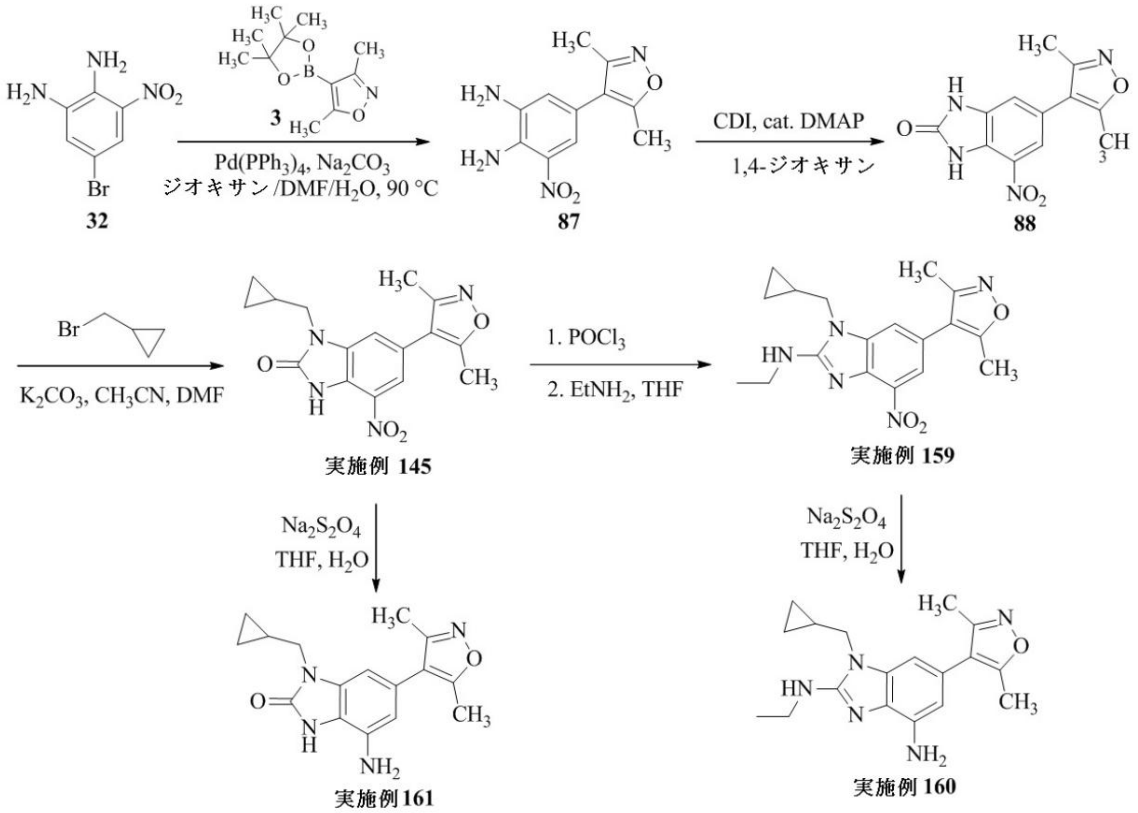
28 実施例**138**

ジアミン２８（１００ｍｇ，０．３４０ミリモル）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）溶液にシクロプロパンカルボキシアルデヒド（２９ｍｇ，０．４０８ミリモル）と酢酸（０．６７ｍＬ）を加えた。混合物を１１０℃で２４時間加熱した。次いで混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／塩化メチレン）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１３８（６８ｍｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，３Ｈ），５．６７（ｓ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．１３－１．１１（ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ＞９９％．

【０３２３】

１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１４５）、１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（実施例化合物１５９）、４－アミノ－１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１６１）及び１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ$_{2}$－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン（実施例化合物１６０）の調製

【化１０２】



工程１

３２（１．５０ｇ，６．４６ミリモル）と３（２．１６ｇ，９．７０ミリモル）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）と水（４ｍＬ）における混合物に炭酸カリウム（１．７９ｇ，１２．９ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３７３ｍｇ，０．３２ミリモル）を加えた。反応物を９０℃で１７時間撹拌し、加熱した。反応混合物をメタノール（２０ｍＬ）で希釈し、シリカゲル（２０ｇ）を加えた。懸濁液を乾燥するまで濃縮し、得られた粉末をシリカゲルに負荷し、ヘキサン中０～５０％の酢酸エチルで溶出した。不純物のない生成物を濃縮して茶色の固形物として８７（５８５ｍｇ、３６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．６２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．５２（ｂｒｓ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）．

【０３２４】

工程２

圧力管にて８７（２５０ｍｇ，１．０１ミリモル）と触媒量のＤＭＡＰと１，４－ジオキサン（４ｍＬ）の溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（３２７ｍｇ，２．０１ミリモル）を加えた。管を密封し、８０℃に１７時間加熱した。反応混合物をメタノール（２０ｍＬ）で希釈し、シリカゲル（１０ｇ）を加えた。懸濁液を乾燥するまで濃縮し、得られた粉末をシリカゲル（４０ｇ）に負荷し、ヘキサン中０～７０％酢酸エチルで溶出した。不純物のない生成物を濃縮して橙色固形物として８８（１６７ｍｇ、６０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．

【０３２５】

工程３

圧力管にて８８（３０９ｍｇ，１．１３ミリモル）と炭酸カリウム（３１２ｍｇ，２．２５ミリモル）とアセトニトリル（５ｍＬ）とＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液に（ブロモメチル）シクロプロパン（１８３ｍｇ，１．３５ミリモル）を加え、反応物を密封し、８０℃で

１７時間加熱した。その物質を室温に冷却し、飽和ＮａＣｌ水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、層を分離した。酢酸エチル層を飽和ＮａＣｌ水溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の得られた油をシリカゲル（８０ｇ）に負荷し、ヘキサン中０～４０％の酢酸エチルで溶出した。次いで不純物のない生成物を１０～９０％CH_3CN水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラムにおける逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して黄色固形物として実施例化合物１４５（８８ｍｇ、３５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．８２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．３０－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．５２（ｍ，２Ｈ），０．４７－０．４３（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ＞９９％．

【０３２６】

工程４

実施例化合物１４５（１７１ｍｇ，０．５２１ミリモル）のオキシ塩化リン（Ｖ）（４ｍＬ）溶液を密封チューブに入れ、１１０℃で８時間加熱した。真空で溶媒を取り除き、飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）を加えた。混合物を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。次いでＴＨＦ（５ｍＬ）とＴＨＦ中２．０Ｍのエチルアミン溶液を加え、反応物を７０℃で１２時間加熱した。反応物を乾燥するまで濃縮し、残留物をCH_2Cl_2（５ｍＬ）で希釈した。得られた溶液をシリカゲル（４０ｇ）に負荷し、ヘキサン中０～８０％の酢酸エチルで溶出した。次いで不純物のない生成物を１０～９０％CH_3CN水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラムにおける逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して黄色固形物として実施例化合物１５９（１０５ｍｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．７８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．５２（ｍ，２Ｈ），０．４７－０．４１（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ＞９９％．

【０３２７】

工程５

実施例化合物１４５（５９ｍｇ，０．２１５ミリモル）のＴＨＦ（１０ｍｌ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（２２５ｍｇ，１．２９ミリモル）水（１０ｍＬ）溶液を一滴ずつ５分間かけて加えた。溶液を室温で１６時間撹拌し、真空で溶媒を取り除いた。メタノール（２０ｍＬ）を加え、懸濁液を室温で３時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。２ＮのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を残留物に加え、５分間加熱還流した。乾燥するまで濃縮した後、メタノールを加え（１０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$水溶液（１５ｍＬ）を用いて溶液をｐＨ８に合わせた。シリカゲルを加え（１０ｇ）、懸濁液を乾燥するまで濃縮した。得られた粉末をシリカゲルに負荷し、塩化メチレン中０～４％のメタノールで溶出した。次いで不純物のない生成物を１０～９０％CH_3CN水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓC_{18}カラムにおける逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して白色固形物として実施例化合物１６１（３２ｍｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ６．４９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．２８－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．５６－０．４８（ｍ，２Ｈ），０．４４－０．３９（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ２９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ９７．４％．

【０３２８】

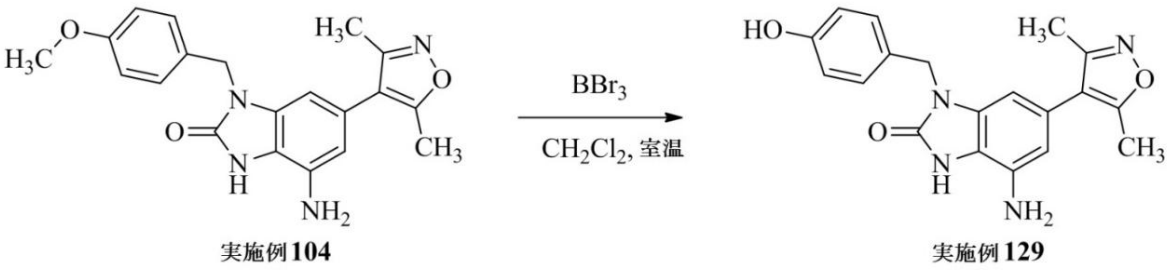
工程６

実施例化合物１５９（９０ｍｇ，０．２５３ミリモル）のＴＨＦ（１０ｍｌ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（２６５ｍｇ，１．５２ミリモル）水（１０ｍＬ）溶液を一滴ずつ５分間かけて加えた。溶液を室温で１６時間撹拌し、真空で溶媒を取り除いた。メタノール（２０ｍＬ）を加え、懸濁液を室温で３時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。２ＮのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を残留物に加え、５分間加熱還流した。乾燥するまで濃縮した後、メタノールを加え（１０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１５ｍＬ）を用いて溶液をｐＨ８に合わせた。シリカゲルを加え（１０ｇ）、懸濁液を乾燥するまで濃縮した。得られた粉末をシリカゲルに負荷し、塩化メチレン中０～４％のメタノールで溶出した。次いで不純物のない生成物を１０～９０％ＣＨ$_3$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓＣ$_{18}$カラムにおける逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して白色固形物として実施例化合物１６０（６１ｍｇ、７４％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ６．４９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．２８－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．５３－０．４８（ｍ，２Ｈ），０．４０－０．３５（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ＞９９％．

【０３２９】

４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－ヒドロキシベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１２９）の調製

【化１０３】



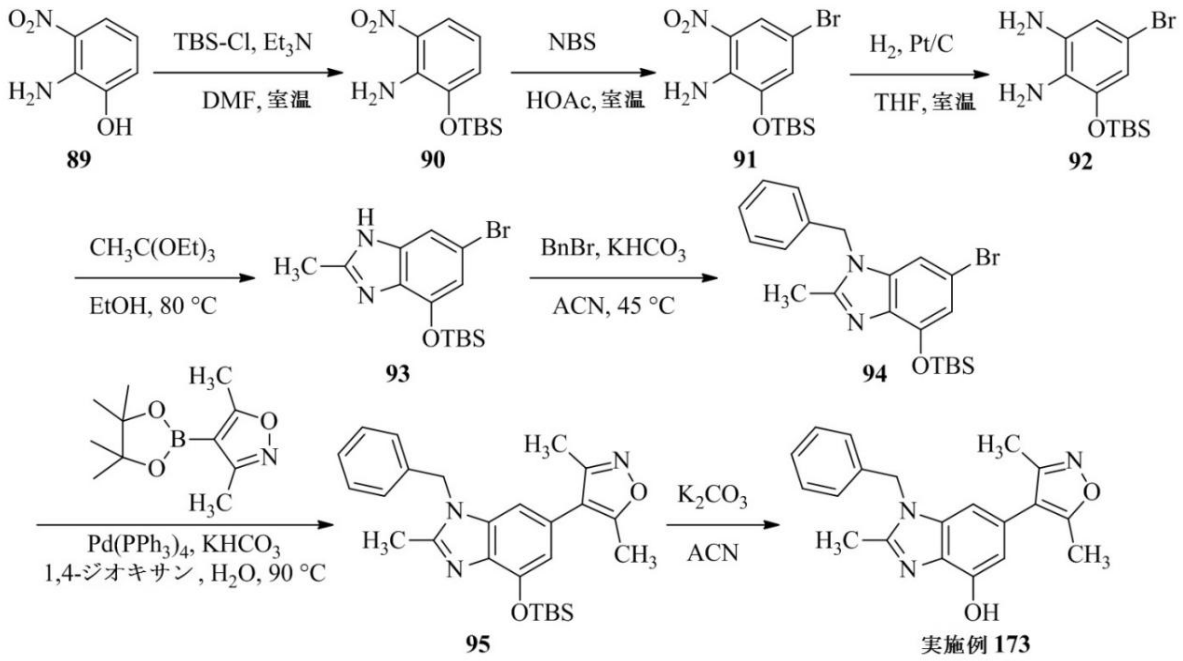
実施例104　　実施例129

窒素雰囲気下で、実施例化合物１０４（５４ｍｇ，０．１５ミリモル）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に三臭化ホウ素（０．４５ｍＬ，ジクロロメタン中１Ｍ，０．４５ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、メタノールで処理し、真空で濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、水酸化アンモニウムで塩基性化し、真空で濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル中０～２０％のメタノール）によって精製した。それをさらに１０～９０％ＣＨ$_3$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓＣ$_{18}$カラムにおける逆相ＨＰＬＣによって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１２９（３１ｍｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ７．１７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）；ＨＰＬＣ＞９９％，ｔ$_R$＝１１．０分；ＥＳＩｍ／ｚ３５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３３０】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－オール（実施例化合物１７３）の調製

【化１０４】



工程１

室温にて８９（５．００ｇ，３２．５ミリモル）とトリエチルアミン（９．０４ｍＬ，６５．０ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５０ｍＬ）溶液にｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（５．８６ｇ，３９．０ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、酢酸エチルで希釈した。混合物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して茶色の油として９０（８．５９ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７５（ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４５－６．１５（ｂｓ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．２８（ｓ，６Ｈ）．

【０３３１】

工程２

室温にて９０（８．５９ｇ，３２．１ミリモル）の酢酸（１２０ｍＬ）溶液にＮ－ブロモスクシンイミド（６．２８ｇ，３５．３ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、５％重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化した。形成された沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて橙色固形物として９１（８．５６ｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５０－６．１２（ｂｓ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．３０（ｓ，６Ｈ）．

【０３３２】

工程３

９１（５．００ｇ，１４．４ミリモル）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）溶液に炭素上の白金（１．００ｇ，炭素上で５％Ｐｔ）を加えた。室温にて水素雰囲気下で反応混合物を一晩撹拌した。混合物を濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、濾液を濃縮して暗茶色の油として９２（５．６５ｇ、＞９９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．５１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－２．５０（ｂｓ，４Ｈ），１．０１（ｓ，９Ｈ），０．２４（ｓ，６Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３３】

工程４

９２（２．００ｇ，６．３１ミリモル）のエタノール（５０ｍＬ）溶液にトリエチルオ

ルトアセテート（３．０７ｇ，１８．９ミリモル）とスルファミン酸（１ｍｇ，０．０１ミリモル）を加えた。密封チューブにて反応物を８０℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％酢酸エチル）によって精製して明赤色の固形物として９３（２．０７ｇ、９６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７５（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．２８（ｓ，６Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３４】

工程５

９３（２００ｍｇ，０．５８７ミリモル）と臭化ベンジル（１５０ｍｇ，０．８８０ミリモル）と重炭酸カリウム（１１３ｍｇ，０．８２２ミリモル）のアセトニトリル（２０ｍＬ）における混合物を４５℃で２日間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～３０％の酢酸エチル）によって精製して茶色の固形物として９４（３０３ｍｇ、３０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３６－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．３０（ｓ，６Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３５】

工程６

９４（７５ｍｇ，０．１７ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）と水（１ｍＬ）の溶液に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）イソオキサゾール（５８ｍｇ，０．２６ミリモル）と重炭酸カリウム（７０ｍｇ，０．７０ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１０ｍｇ，０．００８７ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％酢酸エチル）によって精製してくすんだ白色の固形物として９５（５３ｍｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．３３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｓ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．３０（ｓ，６Ｈ）；ＨＰＬＣ＞９９％，ｔ$_{R}$＝１６．４分；ＥＳＩｍ／ｚ４４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３６】

工程７

９５（４８ｍｇ，０．１１ミリモル）と炭酸カリウム（３０ｍｇ，０．２２ミリモル）のアセトニトリル（１０ｍＬ）における混合物を密封チューブにて８０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル中０～２０％のメタノール）によって精製した。それをさらに１０～９０％ＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓＣ$_{18}$カラムにおける逆相ＨＰＬＣによって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１７３（３２ｍｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８４（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３７】

４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－チオン（実施例化合物１７７）の調製

【化１０５】



実施例 16　　実施例 177

実施例化合物１６（３４ｍｇ，０．１０ミリモル）とＬａｗｅｓｓｏｎの試薬（２０２ｍｇ，０．５ミリモル）の混合物をマイクロ波反応器にて１８０℃に２時間加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）と、その後のクロマトグラフィ（C_{18}，１０－７０％CH_3CN／水）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物１７７（１３ｍｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５６（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，４Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ９８．６％

【０３３８】

１－ベンジル－３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１９８）及び４－アミノ－１－ベンジル－３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１９９）の調製

【化１０６】



96　　実施例198　　実施例199

１－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）－１Ｈ－ピラゾールを用いて実施例化合物１５の調製用の類似の方法に従って化合物９６を調製した。

【０３３９】

工程１

９６（７０ｍｇ，０．２０ミリモル）とCH_3I（８５ｍｇ，０．６０ミリモル）とK_2CO_3（１１０ｍｇ，０．８ミリモル）のＤＭＦ（３ｍＬ）における混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、２０～７０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して黄色固形物として実施例化合物１９８（５０ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．６６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４０】

工程２

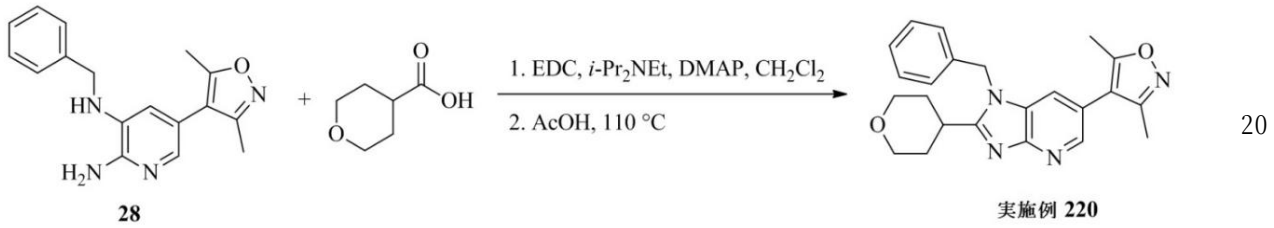
実施例化合物１９８（４５ｍｇ，０．１２ミリモル）のＴＨＦ（５ｍＬ）と水（４ｍＬ

）の溶液に$Na_2S_2O_4$（１２９ｍｇ，０．７４ミリモル）を加えた。混合物を室温で４時間撹拌し、２ＮのＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、混合物を１５分間加熱還流し、次いで室温に冷却した。Na_2CO_3をゆっくり加えてｐＨ９に合わせた。混合物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％メタノール／酢酸エチル）によって精製して白色固形物として実施例化合物１９９（３７ｍｇ、９０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．３９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），５．０１（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４１】

４－（１－ベンジル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物２２０）の調製

【化１０７】



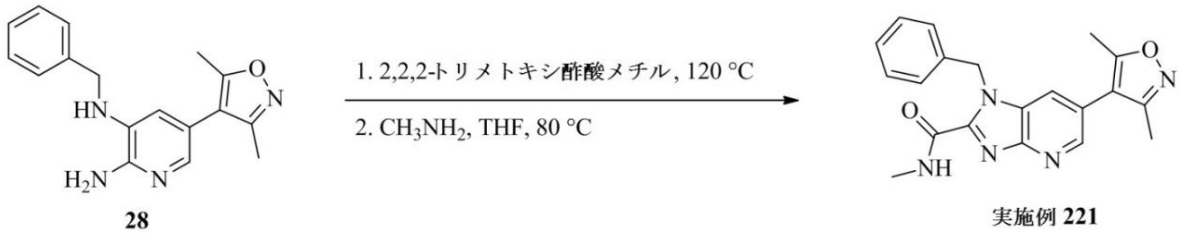
28 実施例 **220**

２８（１００ｍｇ，０．３４ミリモル）とテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（６５ｍｇ，０．５１ミリモル）のCH_2Cl_2溶液にＥＤＣ（１３１ｍｇ，０．６８ミリモル）とｉ－Pr_2ＮＥｔ（１３２ｍｇ，１．０２ミリモル）とＤＭＡＰ（１０ｍｇ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をＡｃＯＨ（２ｍＬ）に溶解し、５時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）によって精製して淡褐色の固形物として実施例化合物２２０（４７ｍｇ、３６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０５（ｍ，２Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２０－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，５Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７８（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４２】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド（実施例化合物２２１）の調製

【化１０８】



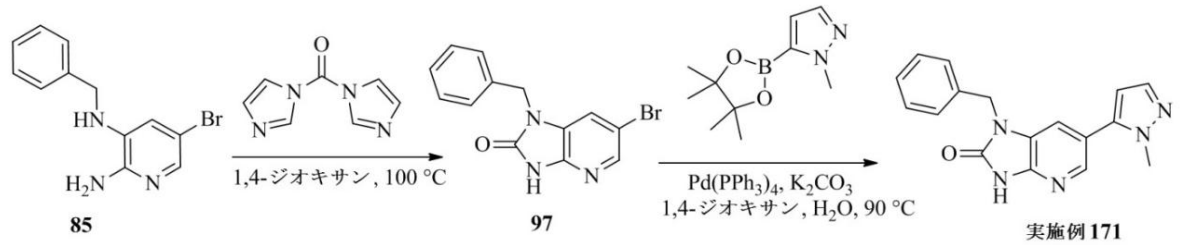
28　　実施例 221

２８（３００ｍｇ，１．０２ミリモル）と２，２，２－トリメトキシ酢酸メチル（１．５ｍＬ）の混合物を１２０℃で１６時間加熱した。混合物をクロマトグラフィ（シリカゲル、２０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して茶色の固形物を得た。固形物をCH_3NH_2／ＴＨＦ（２Ｍ）（３ｍＬ）に溶解し、８０℃で１６時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（C_{18}，１０～７０％CH_3CN／水）によって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物２２１（４５ｍｇ、１２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３１（ｑ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，５Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４３】

１－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１７１）の調製

【化１０９】



85　　97　　実施例 171

工程１

８５（１．１４ｇ，４．０９ミリモル）の１，４－ジオキサン（４１ｍＬ）溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（７９６ｍｇ，４．９１ミリモル）を加えた。反応混合物を１１０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）による精製によって白色固形物として９７（１．０３ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．８９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ）．

【０３４４】

工程２

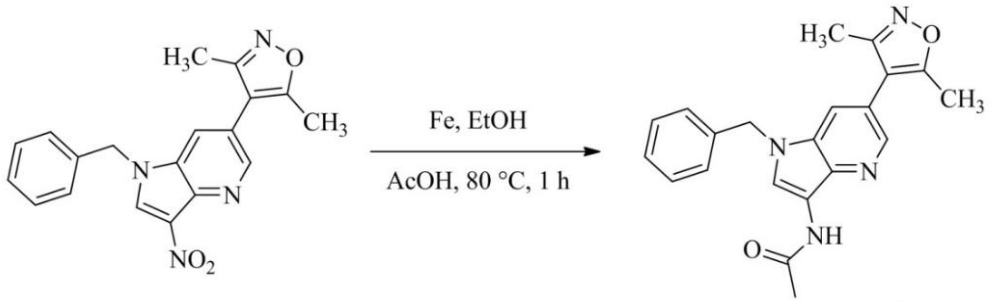
９７（３３４ｍｇ，１．０９ミリモル）の１，４－ジオキサン（１１ｍＬ）溶液に１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－ボロン酸ピナコールエステル（４５７ｍｇ，２．２０ミリモル）と炭酸ナトリウム（１．０Ｍ水溶液，３．２９ｍＬ，３．２９ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１２７ｍｇ，０．１ミリモル）を加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で３２時間加熱した。混合物を塩化メチレン（８０ｍＬ）で希釈し、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／塩

化メチレン）によって精製し、その後ＥｔＯＡｃで粉末化して白色固形物として実施例化合物１７１（１７３ｍｇ、５２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８７（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１．５，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３４５】

Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）アセトアミド（実施例化合物９９）の調製

【化１１０】



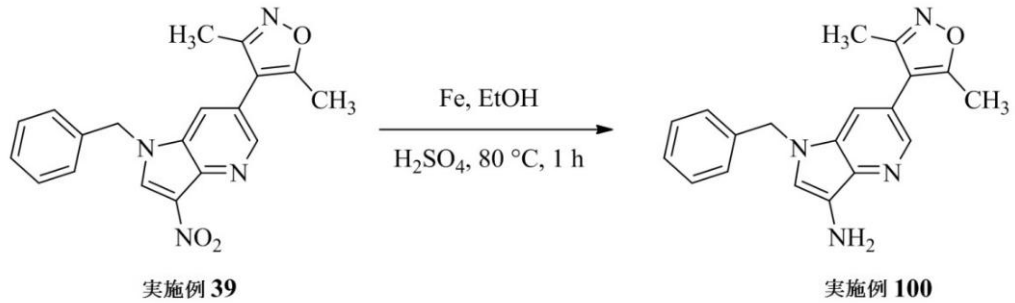
実施例 **39**　　実施例 **99**

実施例化合物３９（１００ｍｇ，０．２９ミリモル）のＥｔＯＨ（３ｍＬ）とＡｃＯＨ（１ｍＬ）の溶液に鉄粉（１６２ｍｇ，２．９ミリモル）を加えた。反応混合物を８０℃で１時間加熱した。セライトの層を介してそれを濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／ジクロロメタン）による精製によって赤色固形物として実施例化合物９９（２８ｍｇ、２７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，５Ｈ），５．４５（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３４６】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－アミン（実施例化合物１００）の調製

【化１１１】



実施例 **39**　　実施例 **100**

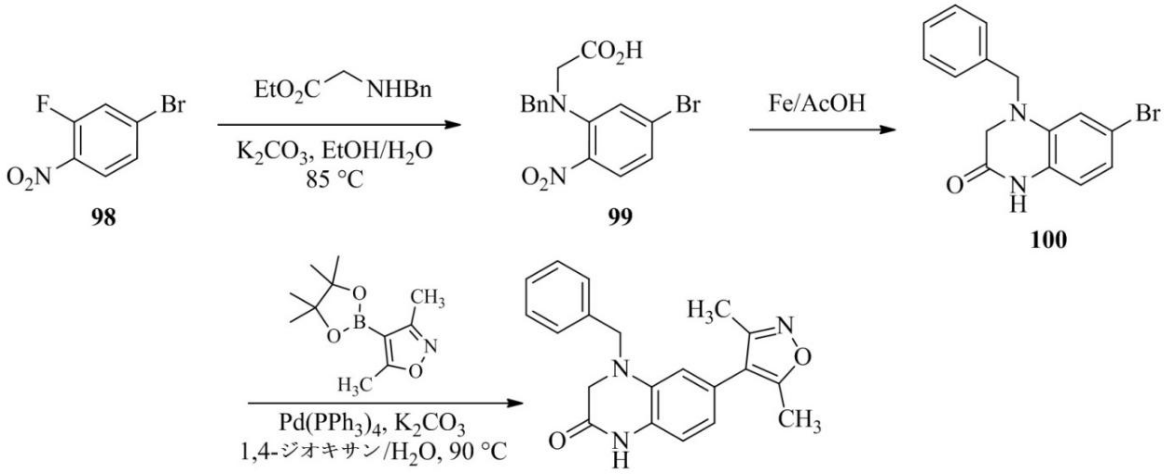
実施例化合物３９（１００ｍｇ，０．２９ミリモル）のＥｔＯＨ（３ｍＬ）とＨ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（０．５ｍＬ）の溶液に鉄粉（１６２ｍｇ，２．９ミリモル）を加えた。反応混合物を８０℃で１時間加熱した。それをＥｔＯＨ（２０ｍＬ）で希釈し、６ＮのＮａＯＨ水溶液によってｐＨ７に合わせた。セライトの層を介して混合物を濾過し、濾液を濃縮した。クロマトグラフィ（シリカゲル、０～５％メタノール／ジクロロメタン）による精製によって赤色固形物として実施例化合物１００（１２ｍｇ、１３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ

，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩＭＳｍ／ｚ３１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３４７】

４－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－２（１Ｈ）－オン（実施例化合物１５６）の調製

【化１１２】



工程１

エタノール（１５ｍＬ）と水（１１ｍＬ）における４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（１．００ｇ，４．５４ミリモル）と２－（ベンジルアミノ）酢酸エチル（０．８７ｇ，４．５ミリモル）と炭酸カリウム（０．７８ｇ，５．７ミリモル）を８５℃で１０時間加熱し、次いで室温で８時間撹拌した。反応混合物を水とブラインで希釈し、次いで塩化メチレンで洗浄した。得られた水性層を濾過して橙色固形物として９９（１．２８ｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．５７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２１（ｍ，６Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ）．

【０３４８】

工程２

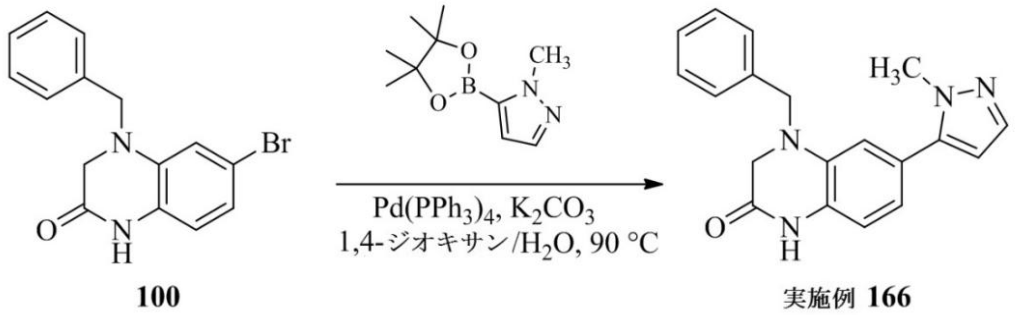
室温にて９９（１．２８ｇ，３．５１ミリモル）の酢酸（１４ｍＬ）溶液に鉄（４７０ｍｇ，８．４ミリモル）を加え、得られたスラリーを９０℃に２．２５時間加熱した。混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過し、塩化メチレンですすいだ。真空で濾液を濃縮し、得られた油を塩化メチレンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分割した。水性層を塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、０～１００％酢酸エチル／塩化メチレン）によって精製して白色固形物として１００（４３０ｍｇ、収率３９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３９－７．２６（ｍ，５Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ）．

【０３４９】

工程３

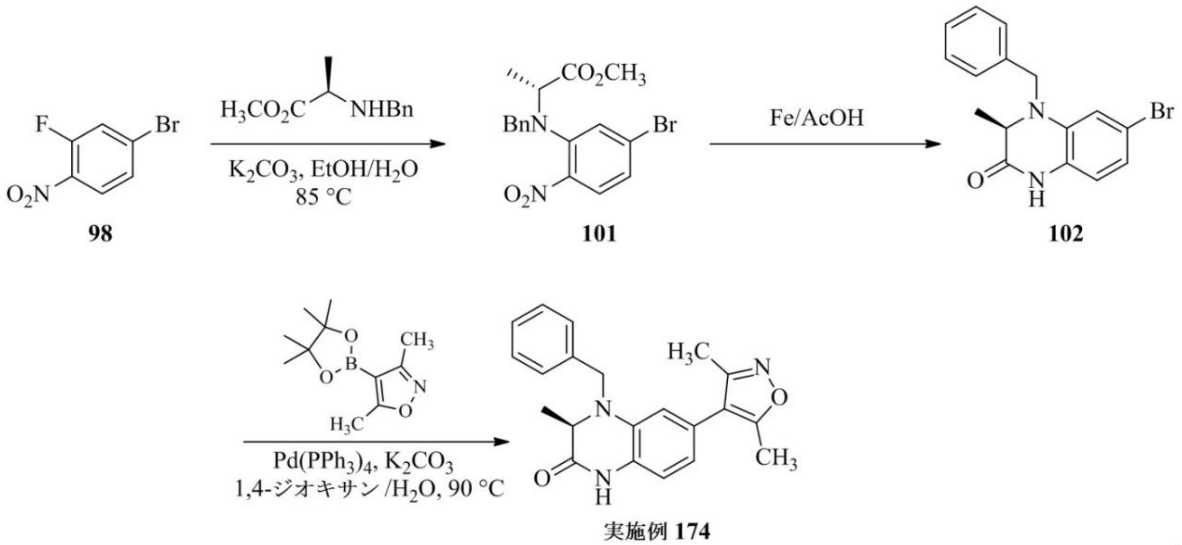
化合物１００にて実施例化合物７の工程１に使用した類似の手順を用いて白色固形物として実施例化合物１５６を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５８（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５０】
４－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－２（１Ｈ）－オン（実施例化合物１６６）の調製
【化１１３】



100　　実施例 166

化合物１００にて実施例化合物７の工程１に使用した類似の手順を用いて白色固形物として実施例化合物１６６を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６２（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０３５１】
（Ｒ）－４－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－２（１Ｈ）－オン（実施例化合物１７４）の調製
【化１１４】



98　　101　　102　　実施例 174

工程１
エタノール（８ｍＬ）と水（６ｍＬ）における４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（０．５０ｇ，２．３ミリモル）と（Ｒ）－メチル　２－（ベンジルアミノ）プロピオネート（０．５５ｇ，２．３ミリモル）と炭酸カリウム（０．４７ｇ，３．４ミリモル）を８５℃で１０時間加熱し、次いで室温で８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、濾過した。６ＮのＨＣｌ水溶液で濾液のｐＨを約４に合わせ、得られたスラリーを再濾過して粘性の橙色固形物として１０１を得た（秤量せず、次の工程でそのまま使用した）。
【０３５２】

工程２

化合物１０１にて実施例化合物１５６の工程２に使用した類似の方法を用いて白色固形物として化合物１０２（４３０ｍｇ、収率３９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３９－７．２５（ｍ，５Ｈ），６．８７－６．６６（ｍ，３Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３５３】

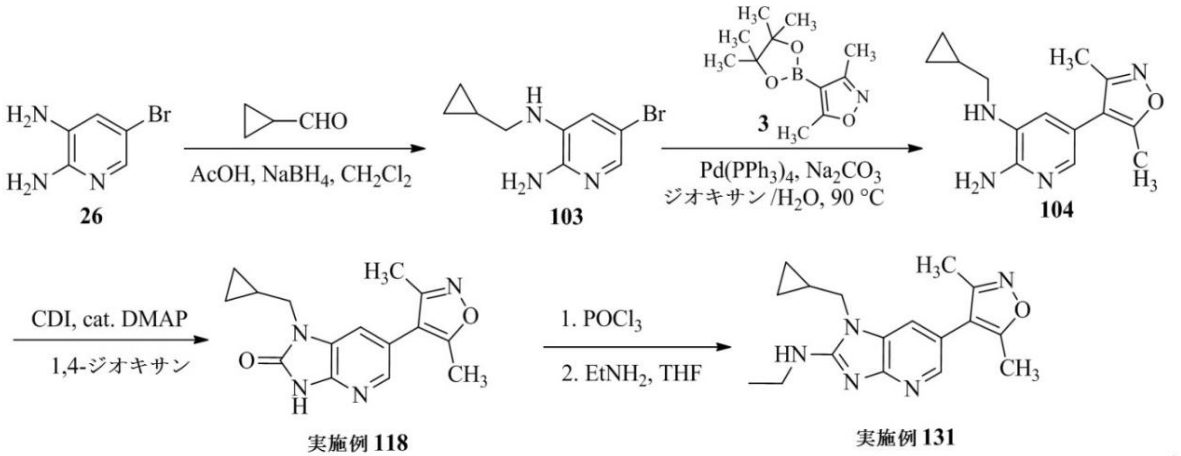
工程３

化合物１０２にて実施例化合物１５６の工程３に使用した類似の方法を用いてくすんだ白色の固形物として実施例化合物１７４を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５３（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５４】

１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物１１８）及び１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１３１）の調製

【化１１５】



26　103　3　104

実施例 118　実施例 131

工程１

撹拌した２６（２．００ｇ，１０．６ミリモル）の無水ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（５０ｍＬ）溶液に氷酢酸（０．６１ｍＬ，１０．８ミリモル）とシクロプロパンカルボキシアルデヒド（０．８１ｍＬ，１２．３ミリモル）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌し、０℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（１．２１ｇ，３１．８ミリモル）を慎重に加え、反応物を室温に温めた。常温で１５分間撹拌した後、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（２０ｍＬ）を加えて塩基性化し、次いで混合物をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた塩化メチレン層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を茶色の残留物に濃縮した。残留物をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２０ｍＬ）で希釈し、溶液をシリカゲル（１２０ｇ）に負荷し、ヘキサン中０～７０％の酢酸エチルで溶出して黄色固形物として１０３（３３０ｍｇ、１３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．６２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｂｒｓ，２Ｈ），３．３９（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝５

．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１９－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．６３－０．５６（ｍ，２Ｈ），０．２７－０．２２（ｍ，２Ｈ）．

【０３５５】

工程２

１０３（３００ｍｇ，１．２４ミリモル）と３（４１５ｍｇ，１．８６ミリモル）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）と水（２．５ｍＬ）における混合物に炭酸カリウム（３４３ｍｇ，２．４８ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７６ｍｇ，０．０６２ミリモル）を加えた。反応物を９０℃で１７時間撹拌し、加熱した。混合物をメタノール（２０ｍＬ）で希釈し、シリカゲル（１０ｇ）を加えた。懸濁液を乾燥するまで濃縮し、得られた粉末をシリカゲル（８０ｇ）に負荷し、ヘキサン中０～８０％の酢酸エチルで溶出した。不純物のない生成物を濃縮して黄色固形物として１０４（３１２ｍｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｂｒｓ，２Ｈ），３．３９（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．１８－１．０９（ｍ，１Ｈ），０．６３－０．５６（ｍ，２Ｈ），０．２８－０．２２（ｍ，２Ｈ）．

【０３５６】

工程３

圧力管における１０４（３１０ｍｇ，１．２０ミリモル）と触媒量のＤＭＡＰと１，４－ジオキサン（４ｍＬ）の溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（３９０ｍｇ，２．４０ミリモル）を加えた。管を密封し、８０℃で２時間加熱した。反応混合物をメタノール（２０ｍＬ）で希釈し、シリカゲル（１０ｇ）を加えた。懸濁液を乾燥するまで濃縮し、得られた粉末をシリカゲル（４０ｇ）に負荷し、ヘキサン中０～８０％の酢酸エチルで溶出した。不純物のない生成物を濃縮して黄色固形物として１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（２７５ｍｇ，８１％）を得た。次いで５０ｍｇの試料を１０～９０％のＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓＣ$_{18}$カラム上での逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して白色固形物として実施例化合物１１８（３７ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．９０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．５３（ｍ，２Ｈ），０．４４－０．３８（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５７】

工程４

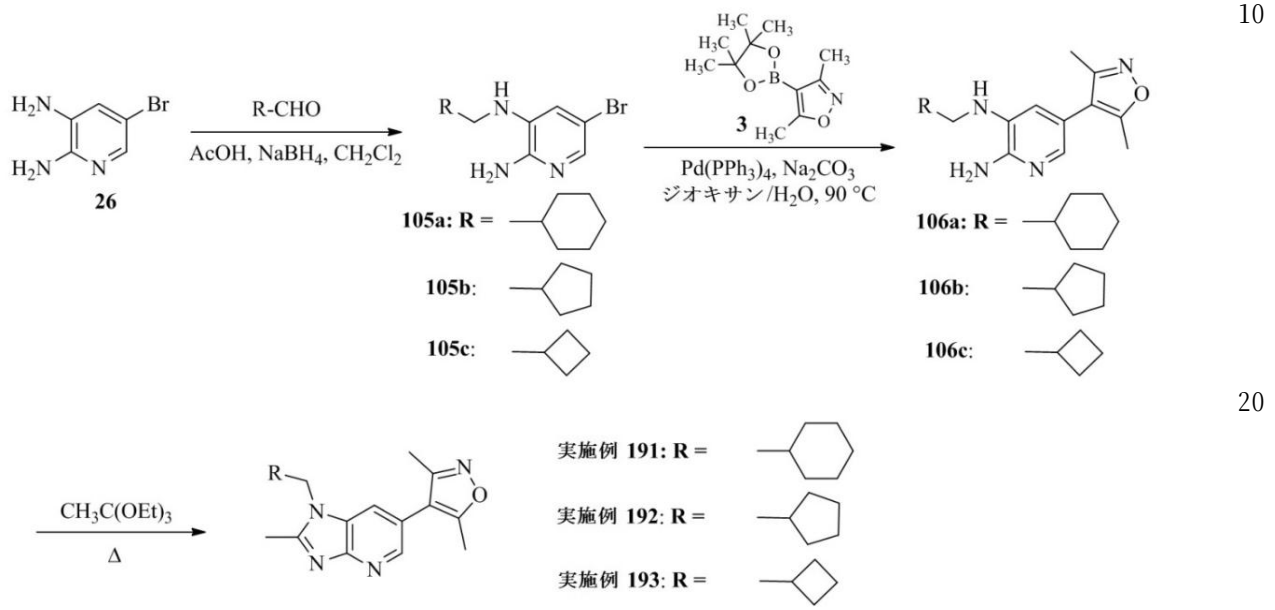
実施例化合物１１８（２２０ｍｇ，０．７７４ミリモル）のオキシ塩化リン（Ｖ）（３ｍＬ）溶液を密封チューブに入れ、１１０℃で６時間加熱した。真空で溶媒を取り除き、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（５ｍＬ）を加えた。混合物を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。次いでＴＨＦ（５ｍＬ）とＴＨＦ中の２．０Ｍエチルアミン溶液（６ｍＬ、１２．０ミリモル）を加え、反応物を７０℃で１７時間加熱した。反応物を乾燥するまで濃縮し、残留物をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（５ｍＬ）で希釈した。得られた溶液をシリカゲル（４０ｇ）に負荷し、ヘキサン中０～８０％の酢酸エチルで溶出した。次いで不純物のない生成物を１０～９０％のＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラム上での逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して白色固形物として実施例化合物１３１（９１ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２９－１．１９（ｍ，１Ｈ），０．５９－０．５２（ｍ，２Ｈ），０．４５－０．３９（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩｍ／

ｚ３１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５８】

４－（１－（シクロヘキシルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１９１）、４－（１－（シクロペンチルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１９２）及び４－（１－（シクロブチルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物１９３）の調製

【化１１６】



工程１

２，３－ジアミノ－５－ブロモピリジン（１０．０ｇ，０．０５３モル）とシクロヘキサンカルボキシアルデヒド（６．０８ｇ，０．０５４モル）と氷酢酸（３．０５ｍＬ）の無水ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２５０ｍＬ）における混合物を室温で１．５時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム（６．０６ｇ，０．１５９モル）を２０分かけて少しずつ加え、混合物を室温で１７時間撹拌した。混合物がｐＨ８に達するまで飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加え（７０ｍＬ）、水性層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）で抽出した。合わせたＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$層を合わせ、水（５００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。茶色の固形物をメタノール（１００ｍＬ）に溶解し、シリカゲル（４０ｇ）を加えた。懸濁液を乾燥するまで濃縮し、その物質をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン、次いで０～１０％ＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）によって精製して茶灰色の固形物として１０５ａ（１．３０ｇ、９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．２８（ｂｒｓ，１Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．１５（ｍ，４Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，２Ｈ）．

【０３５９】

シクロペンタンカルボアルデヒドで出発して１０５ｂを調製した（収率１４％；茶灰色固形物）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｂｒｓ，２Ｈ），３．２８（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９９－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，２Ｈ）．

【０３６０】

シクロペンタンカルボアルデヒドで出発して１０５ｃを調製した（収率１５％；茶灰色

固形物）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．６１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｂｒｓ，２Ｈ），３．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，２Ｈ）．

【０３６１】

工程２

１０５ａ（５００ｍｇ，１．７６ミリモル）と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）イソオキサゾール（５８９ｍｇ，２．６４ミリモル）と炭酸カリウム（４８７ｍｇ，３．５２ミリモル）と水（４ｍＬ）と１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）の混合物にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を加え、混合物を９０℃で１７時間加熱した。二相の混合物をメタノール（２０ｍＬ）で希釈し、シリカゲルを加えた。乾燥するまで濃縮した後、その物質をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して茶色の固形物として１０６ａ（５５１ｍｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｂｒｓ，２Ｈ），３．３４（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．１９（ｍ，４Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，２Ｈ）．

【０３６２】

１０５ｂで出発して１０６ｂを調製した（収率９６％；茶灰色固形物）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｂｒｓ，２Ｈ），３．２８（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２２（ｍ，２Ｈ）．

【０３６３】

１０５ｃで出発して１０６ｃを調製した（収率９５％；茶灰色固形物）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．６５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｂｒｓ，２Ｈ），３．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，２Ｈ）．

【０３６４】

工程３

１０６ａ（１００ｍｇ，０．３３ミリモル）とトリエチルオルトアセテート（５ｍＬ）と氷酢酸（０．１０ｍＬ）の溶液を密封チューブにて８０℃で２４時間加熱した。混合物を乾燥するまで蒸発させ、メタノール（１０ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（５ｍＬ）とシリカゲル（１０ｇ）とを加えた。乾燥するまで濃縮した後、得られた粉末をシリカゲルに負荷し、塩化メチレン中０～５％のメタノールで溶出した。次いで不純物のない生成物を１０～９０％のＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラム上での逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して白色固形物として実施例化合物１９１（５６ｍｇ、５２％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．３０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．５０（ｍ，５Ｈ），１．２９－１．０７（ｍ，５Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３６５】

１０６ｂで出発して白色固形物として実施例化合物１９２（３１ｍｇ、２９％）を調製

した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．３０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２７（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

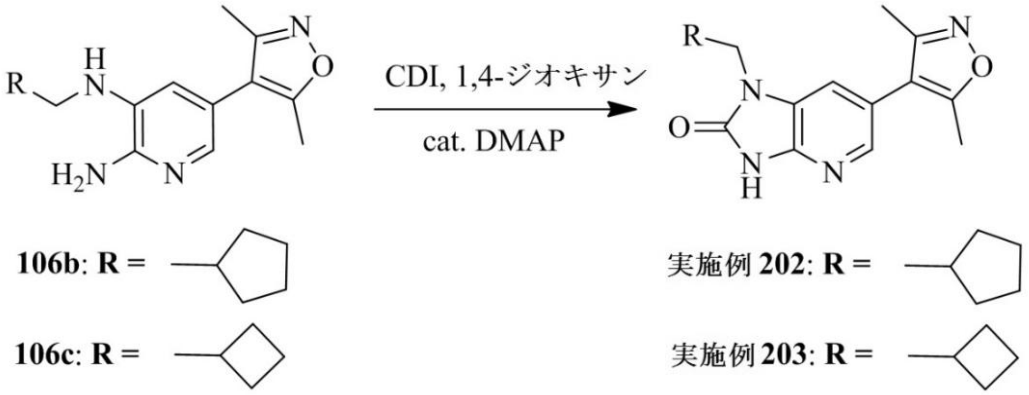
【０３６６】

１０６ｃで出発して白色固形物として実施例化合物１９３（３３ｍｇ、３０％）を調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００Ｈｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．３０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９２－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８１（ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３６７】

１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物２０２）及び１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（実施例化合物２０３）の調製

【化１１７】



106b: R = **実施例 202: R =**

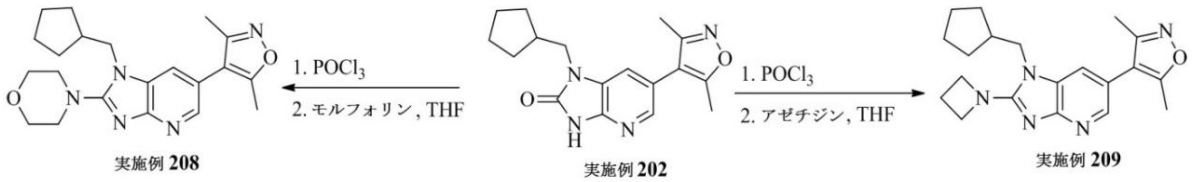
106c: R = **実施例 203: R =**

１０６ｂ（１．３０ｇ，４．５４ミリモル）と１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．４７ｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（５ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）溶液を８０℃で２時間加熱し、室温に冷却した。混合物にシリカゲル（１０ｇ）とメタノール（２０ｍＬ）を加え、懸濁液を乾燥粉末に濃縮した。その物質をシリカゲル（８０ｇ）に負荷し、ヘキサン中０～９０％の酢酸エチルで溶出し、黄色固形物として１．０８ｇ（７６％）の実施例化合物２０２を得た。次いで生成物の１００ｍｇの試料を１０～９０％のＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラム上での逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して白色固形物として実施例化合物２０２を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．９０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５２－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３６８】

１０６ｃで出発して実施例化合物２０２と類似の手順にて実施例化合物２０３（収率７６％、白色固形物）を合成した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．８９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８０（ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３６９】
４－（１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン（実施例化合物２０８）及び４－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－（シクロペンチルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物２０９）の調製
【化１１８】

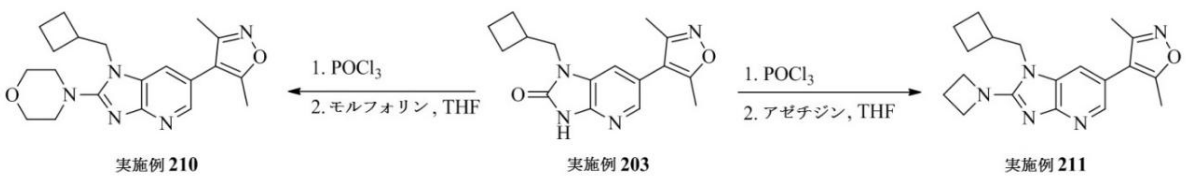


実施例 208　　実施例 202　　実施例 209

実施例化合物２０２（１７５ｍｇ，０．５６ミリモル）とオキシ塩化リン（Ｖ）（４ｍＬ）の溶液を１１０℃で１７時間加熱した。反応物を真空で濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５ｍＬ）と酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた。酢酸エチル層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を暗黄色固形物に濃縮した。固形物をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解し、モルフォリン（７３２ｍｇ，８．４０ミリモル）を加えた。撹拌した溶液を７０℃に１７時間加熱した。冷却した混合物にシリカゲル（５ｇ）とメタノール（２０ｍＬ）を加え、懸濁液を乾燥粉末に濃縮した。その物質をシリカゲル（４０ｇ）に負荷し、塩化メチレン中０～３％のメタノールで溶出してくすんだ白色の固形物として１４３ｍｇ（６７％）の生成物を得た。次いで生成物試料を１０～９０％のＣＨ$_3$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラム上での逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して白色固形物として実施例化合物２０８を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．１７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．５８－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７０】
実施例化合物２０８に使用したのと類似の手順を用いて実施例化合物２０９を合成した；実施例化合物２０９は白色固形物として回収された（１６６ｍｇ、８４％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．００（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．３７（ｍ，４Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５７－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．３２－１．２２（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７１】
４－（１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン（実施例２１０）及び４－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例２１１）の調製
【化１１９】



実施例 210　　実施例 203　　実施例 211

実施例２０８に使用されたのと類似の手順を用いて実施例２１０及び実施例２１１を合成した。

【０３７２】

実施例２１０は白色固形物として回収された（１７６ｍｇ、収率８２％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．１６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．９３－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７６（ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

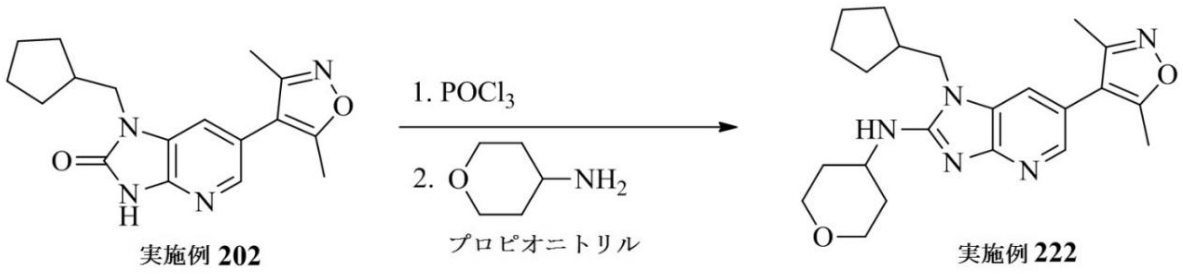
【０３７３】

実施例２１１は白色固形物として回収された（１８０ｍｇ、収率９１％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．９９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｍ，４Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．７８（ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３７４】

１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン（実施例２２２）の調製

【化１２０】



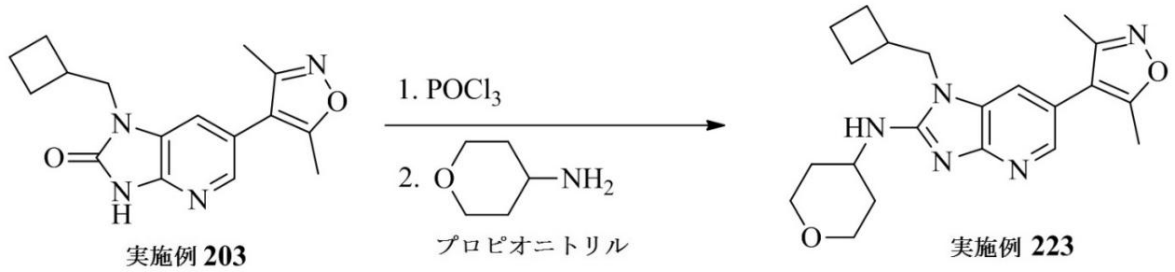
実施例２０２（１７５ｍｇ，０．５６ミリモル）とオキシ塩化リン（Ｖ）（４ｍＬ）の溶液を１１０℃で１７時間加熱した。反応物を真空で濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（５ｍＬ）と酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた。酢酸エチル層を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を暗黄色固形物に濃縮した。固形物をプロピオニトリル（５ｍＬ）に溶解し、４－アミノテトラヒドロピラン（２８３ｍｇ，２８．０ミリモル）を加えた。撹拌した溶液をマイクロ波反応器にて１８０℃に６時間加熱した。冷却した混合物にシリカゲル（１０ｇ）とメタノール（２０ｍＬ）を加え、懸濁液を乾燥粉末に濃縮した。この物質をシリカゲル（４０ｇ）に負荷し、塩化メチレン中０～３％のメタノールで溶出して黄色固形物を得た。次いでその物質を１０～９０％のＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓカラム上での逆相ＨＰＬＣによって精製し、不純物のない分画を凍結し、凍結乾燥して白色固形物として実施例２２２（７０ｍｇ、３１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．９４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０２－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝１１．７５Ｈｚ，２Ｈ），２．４４－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６４（ｍ，６Ｈ），１．６２－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２５（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３７５】

１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリ

ジン－２－アミン（実施例化合物２２３）の調製

【化１２１】

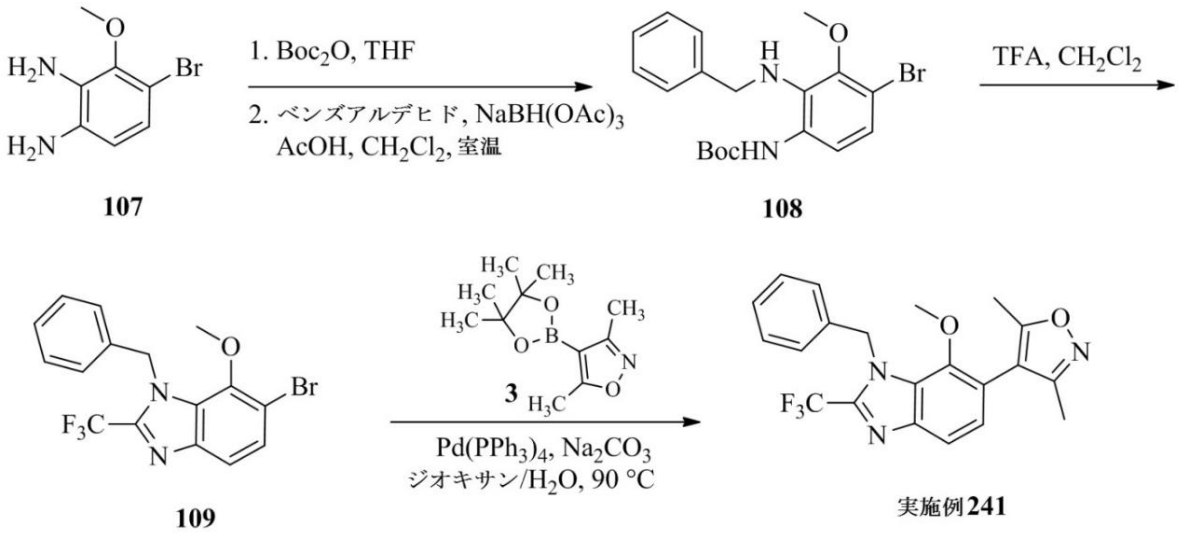


実施例化合物２２２に使用されたのと類似の手順を用いて実施例化合物２２３を調製した。実施例化合物２２３は白色固形物として回収された（４５ｍｇ、収率２０％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．９３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．０３－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝１１．７５Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９２（ｍ，８Ｈ），１．７５－１．６４（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩｍ／ｚ３８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３７６】

４－（１－ベンジル－７－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール（実施例化合物２４１）の調製

【化１２２】



工程１

１０７（１３６ｍｇ，０．６２７ミリモル）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１３７ｍｇ，０．６２７ミリモル）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。次いで反応物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～２５％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物を得、それをＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３ｍＬ）に溶解し、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２ｍＬ）中のベンズアルデヒドを加え、その後ＡｃＯＨ（２滴）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（２８３ｍｇ，１．３４ミリモル）を加えた。次いで反応物を室温で１６時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$で反応を止め、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製してくすんだ白色の固形物として１０８（９７ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４３

（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２３－７．００（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），４．８７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．

【０３７７】

工程２

１０８（１３５ｍｇ，０．３３２ミリモル）のCH_2Cl_2（５ｍＬ）溶液に０℃でＴＦＡ（０．５１ｍＬ，６．６３ミリモル）を加え、反応物を室温に温め、１６時間撹拌した。次いで反応物を濃縮して１０９（１１４ｍｇ、９０％）を得た。ＥＳＩｍ／ｚ３８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７８】

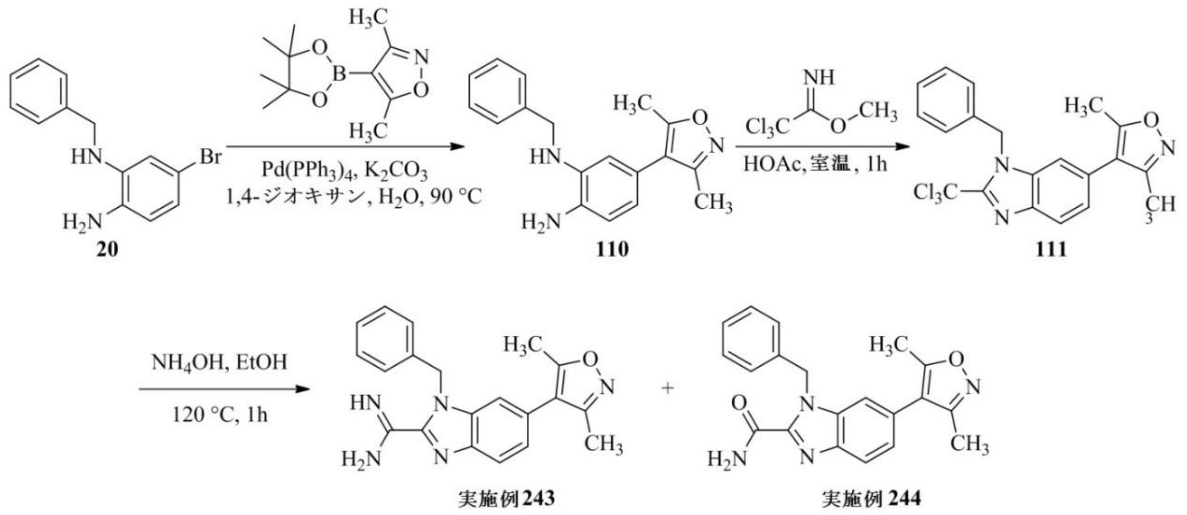
工程３

化合物１０９（１１４ｍｇ，０．２９６ミリモル）で出発して基本手順Ｂの工程１で使用した手順を用いてくすんだ白色の固形物として実施例化合物２４１（４５ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，２Ｈ），５．８１（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ４０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７９】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキシイミドアミド（実施例化合物２４３）及び１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキサミド（実施例化合物２４４）の調製

【化１２３】



工程１

２０（３．００ｇ，１０．８ミリモル）の１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）と水（６ｍＬ）の溶液に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）イソオキサゾール（２．９０ｇ，１３．０ミリモル）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６２４ｍｇ，０．５４ミリモル）と炭酸カリウム（２．９８ｇ，２１．６ミリモル）とを加えた。反応混合物を窒素でパージし、９０℃で１８時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～２０％の酢酸エチルによって精製して黄色固形物として１１０（３．１８ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝１．８，７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），

２．１１（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ２９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８０】

工程１

室温にて１１０（１００ｍｇ，０．３４ミリモル）の酢酸（２ｍＬ）溶液にメチル　２，２，２－トリクロロアセトイミダート（６６ｍｇ，０．３８ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水を加えた。形成された沈殿物を濾過によって回収し、濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で４０℃にて乾燥させてくすんだ白色の固形物として１１１（１１０ｍｇ、７７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９３（ｄｄ，Ｊ＝０．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．１９－７．１１（ｍ，３Ｈ），５．９６（ｓ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ４２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８１】

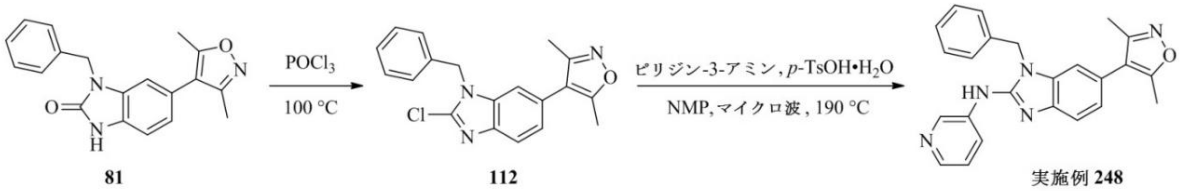
工程２

１１１（１００ｍｇ，０．２３８ミリモル）のエタノール（１ｍＬ）溶液に濃縮した水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を１２０℃で１時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％酢酸エチル、次いで酢酸エチル中２０％までのメタノール）と、その後の１０～９０％のＣＨ$_{3}$ＣＮ水溶液で溶出するＰｏｌａｒｉｓＣ$_{18}$カラム上での逆相ＨＰＬＣによって精製してくすんだ白色の固形物として実施例化合物２４３（２１ｍｇ、２５％）及び実施例化合物２４４（２９ｍｇ、３５％）を得た。実施例化合物２４３：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．７７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．１９（ｍ，６Ｈ），６．５８（ｓ，２Ｈ），６．２７（ｓ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；実施例化合物２４４：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．０２（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８２】

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（実施例化合物２４８）の調製

【化１２４】



工程１

８１（５００ｍｇ，１．５７ミリモル）とオキシ塩化リン（Ｖ）（２ｍＬ）の溶液を１００℃で１７時間加熱した。反応物を真空で濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（５ｍＬ）と酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた。酢酸エチル層を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～３０％の酢酸エチル）によって精製して淡褐色の油として１１２（４１５ｍｇ、７８％）を得た。ＥＳＩｍ／ｚ３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８３】

工程２

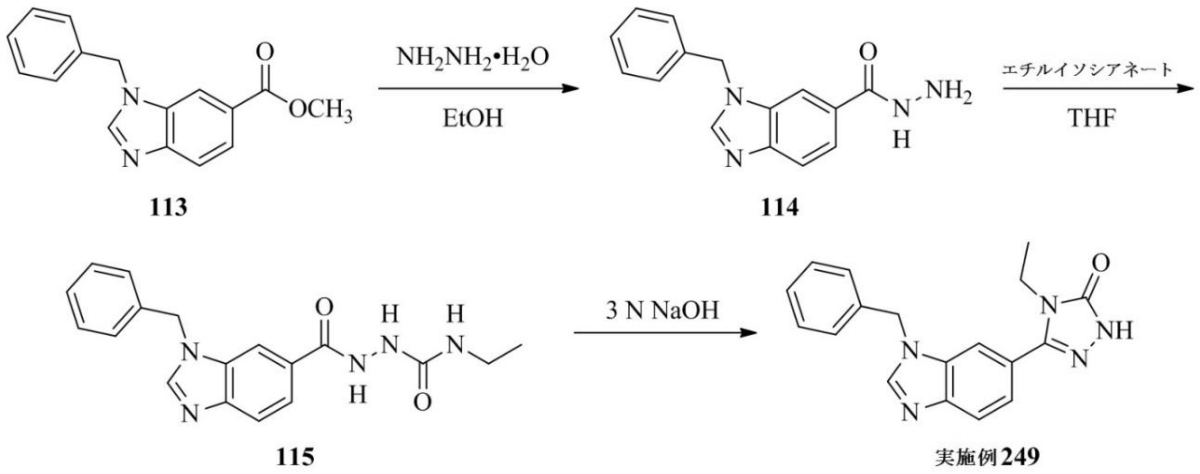
１１２（２０ｍｇ，０．０６ミリモル）とピリジン－３－アミン（２８ｍｇ，０．３０ミリモル）とｐ－ＴｓＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（２２ｍｇ，０．１２ミリモル）のＮＭＰにおける混

合物をマイクロ波反応器にて１９０℃で２時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）によって精製して淡褐色の油として実施例化合物２４８を得た。ＥＳＩｍ／ｚ３９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３８４】

３－（１－ベンジル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（実施例化合物２４９）の調製

【化１２５】



工程１

１１３（１．２０ｇ，４．５１ミリモル）とヒドラジン一水和物（３．２７ｍＬ，６７．６５ミリモル）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液を１６時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾過によって回収し、濾過ケーキを乾燥させてくすんだ白色の固形物として１１４（１．０２ｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．７４（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ）．

【０３８５】

工程２

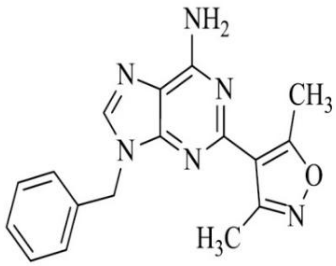
１１４（５００ｍｇ，１．８８ミリモル）とイソシアン酸エチル（１６０ｍｇ，２．２６ミリモル）のＴＨＦ懸濁液を室温で５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、乾燥させて白色固形物として１１５（６１０ｍｇ、９６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．０９（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２８（ｍ，５Ｈ），６．４７（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｓ，２Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，２Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３８６】

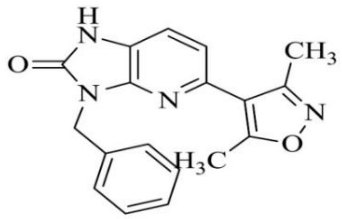
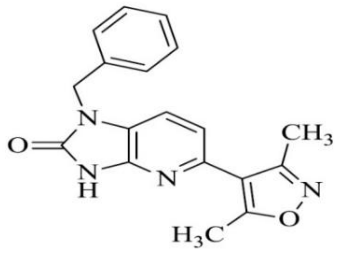
工程３

１１５（３３７ｍｇ，１．０ミリモル）の３ＮのＮａＯＨ（５ｍＬ）懸濁液を１６時間加熱還流した。２ＮのＨＣｌによって混合物をｐＨ８に合わせ、次いでＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で残留物を粉末化してくすんだ白色の固形物として実施例化合物２４９を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．５８（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｑ，Ｊ＝７．２，Ｈｚ２Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＥＳＩｍ／ｚ３２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

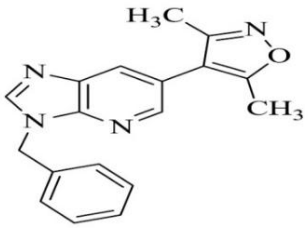
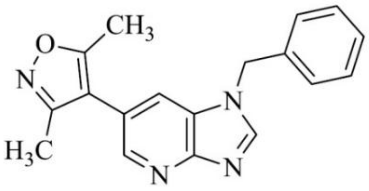
【表２－１】
表２.実施例化合物

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
1	9－ベンジル－2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-9H-プリン-6－アミン		A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 7H), 5.38 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); ESI m/z 321 [M + H]$^+$.	96.6

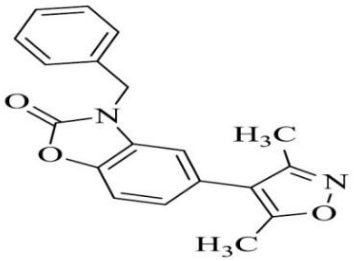
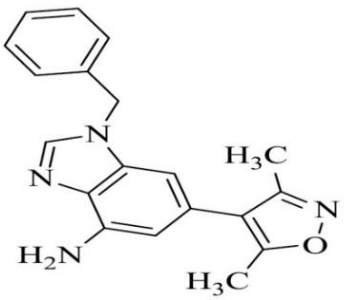
【表２－２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
2	3－ベンジル－5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5 H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 321 [M + H]$^+$.	>99
3	1－ベンジル－5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 321 [M + H]$^+$.	>99

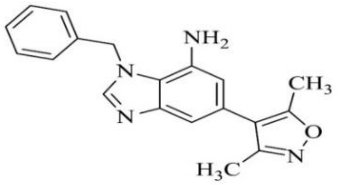
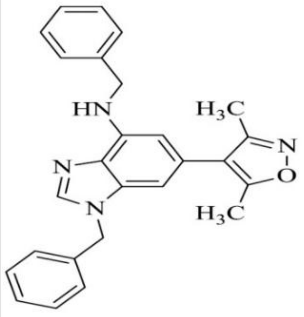
【表２－３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
4	4-(3－ベンジル－3H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 5.96 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 305 $[M+H]^+$.	>99
5	4-(1－ベンジル－1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 5.96 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 305 $[M+H]^+$.	>99

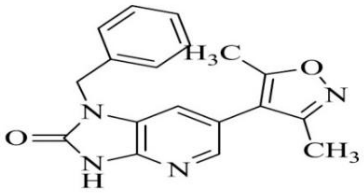
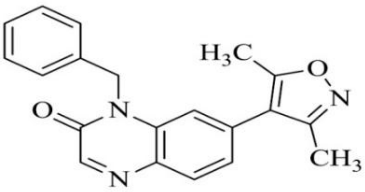
【表２－４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
6	3－ベンジル－5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)ベンゾ［d]オキサゾール-2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.42 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2 Hz, 7.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 321 $[M + H]^+$	>99
7	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d]イミダゾール-4－アミン		C	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 319 $[M + H]^+$	>99

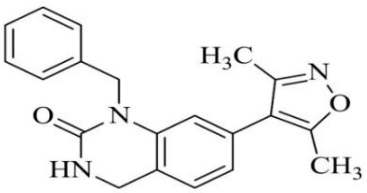
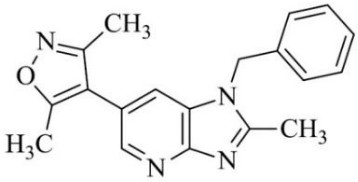
【表２－５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
8	1－ベンジル－5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-7－アミン		C	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 319 $[M + H]^+$	95.2
9	N,1-ジベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		C	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.40-7.18 (m, 10H), 6.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ESI MS m/z 409 $[M + H]^+$.	>99

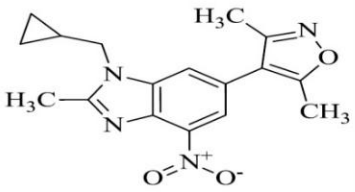
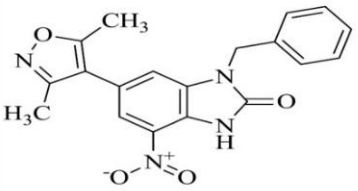
【表２－６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
10	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.25 (m, 6H), 5.05 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MM m/z 321 [M + H]$^+$.	>99
11	1－ベンジル－7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)キノキサリン-2(1H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ESI m/z 332 [M + H]$^+$.	>99

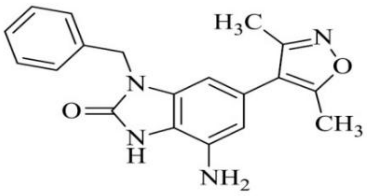
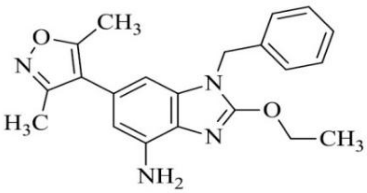
【表２－７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
12	1－ベンジル－7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34-7.21 (m, 7H), 6.90 (dd, J = 7.5,1.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); MM m/z 334 [M + H]$^+$.	>99
13	4-(1－ベンジル－2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 319 [M + H]$^+$.	>99

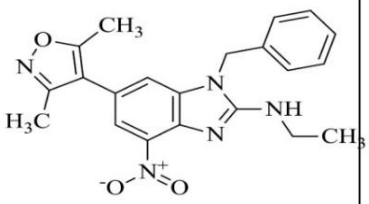
【表２－８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
14	4-(1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-4－ニトロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		F	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.51-0.46 (m, 2H). ESI m/z 327 $[M + H]^+$	97.3
15	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-4－ニトロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)－オン		G	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 365 $[M + H]^+$.	98.5

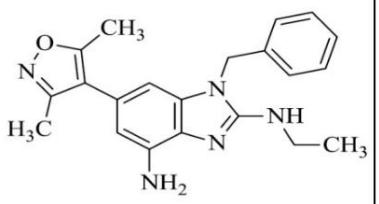
【表２－９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
16	4－アミノ－1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		G	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 6.28 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 335 [M + H]$^+$.	98.6
17	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-エトキシ-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.20 (m, 5H), 6.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.68 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.30 (br.s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 363 [M + H]$^+$.	99

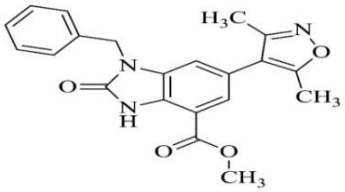
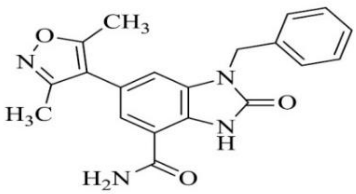
【表２－１０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
18	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N－エチル－4－ニトロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2－アミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI m/z 392 [M + H]$^+$.	99

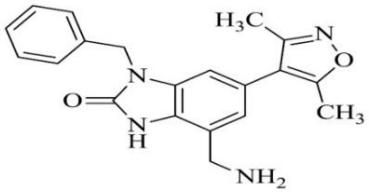
【表２－１１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
19	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N2－エチル－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2,4－ジアミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34-7.20 (m, 5H), 6.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 362 [M + H]$^+$.	96.8

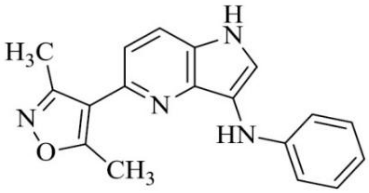
【表２－１２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
20	メチル 1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2－オキソ－2,3－ジヒドロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート		J	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 378 $[M+H]^+$.	>99
21	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2－オキソ－2,3－ジヒドロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキサミド		J	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 363 $[M+H]^+$.	98.3

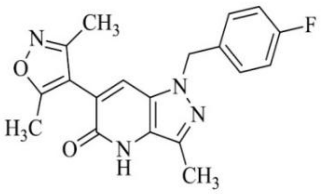
【表２－１３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
22	4-(アミノメチル)-1-ベンジル-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン		J	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.23 (m, 5H), 6.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 349 $[M+H]^+$.	93.9

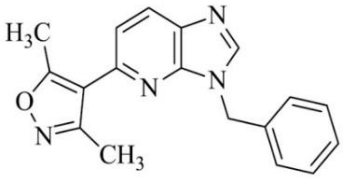
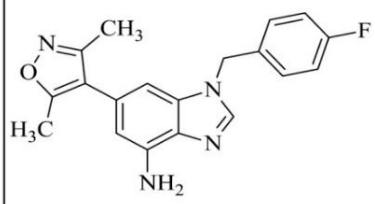
【表２－１４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
23	5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-アミン		M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.1 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI MS m/z 305 [M + H]$^+$.	>99

【表２－１５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
24	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4－オキシド		N	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 353 [M + H]$^+$.	>99
25	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン－5(4H)－オン		N	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.0 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.14 (s, 3H); ESI MS m/z 353 [M + H]$^+$.	96.2

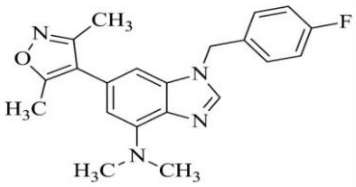
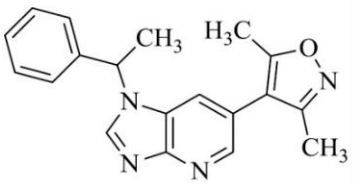
【表２－１６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
26	4-(3－ベンジル－3H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－5－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESI m/z 305 [M + H]$^+$.	98
27	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		C	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.40 (s, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 337 [M + H]$^+$.	>99

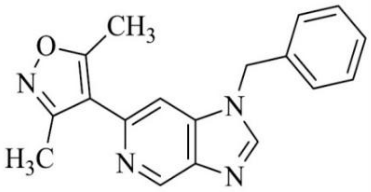
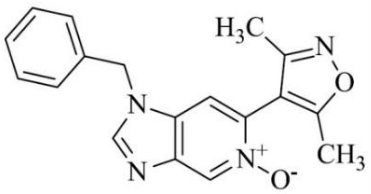
【表２－１７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
28	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4-アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.83 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 351 [M + H]$^+$	>99

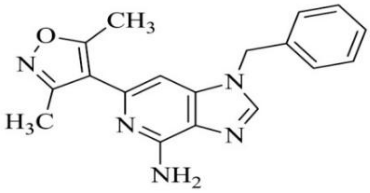
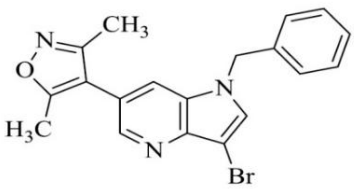
【表２－１８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
29	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-フルオロベンジル)-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.18 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 365 [M + H]$^+$.	98.1
30	3,5-ジメチル-4-(1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)イソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ESI m/z 319 [M + H]$^+$.	98.6

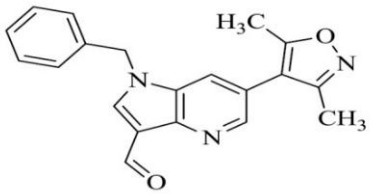
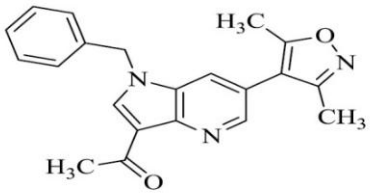
【表２－１９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
31	4-(1－ベンジル－1H-イミダゾ［4,5-c］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 305 $[M+H]^+$.	98.6
32	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ［4,5-c］ピリジン5－オキシド		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 6.57 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 321 $[M+H]^+$.	98.7

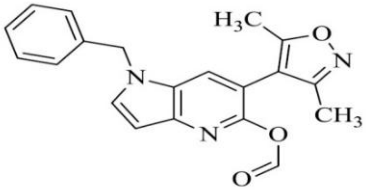
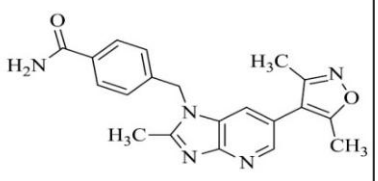
【表２－２０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
33	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ［4,5-c］ピリジン－4－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 320 [M + H]$^+$.	96.9
34	4-(1－ベンジル－3－ブロモ－1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 382 [M + H]$^+$.	>99

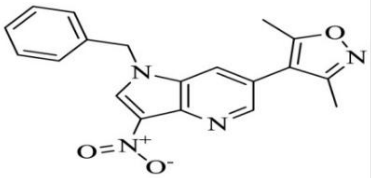
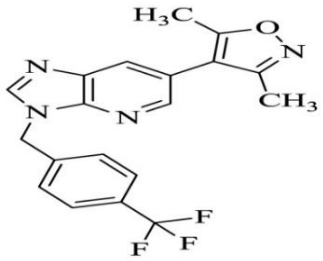
【表２－２１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
35	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボアルデヒド		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.2 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 5.59 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI MS m/z 332 [M + H]$^+$	>99
36	1-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン－3－イル)エタノン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 346 [M + H]$^+$.	>99

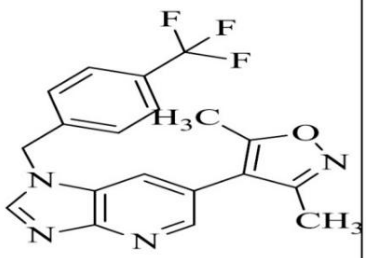
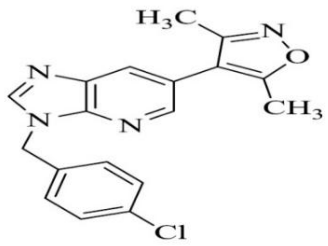
【表２－２２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
37	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン－5－イルホルメート		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI MS m/z 348 $[M + H]^+$.	>99
38	4-((6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－1－イル)メチル)ベンズアミド		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (br.s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (br.s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 362 $[M + H]^+$.	>99

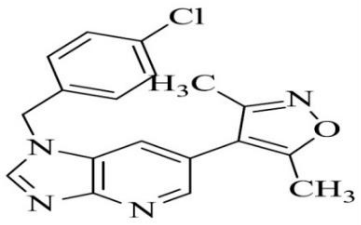
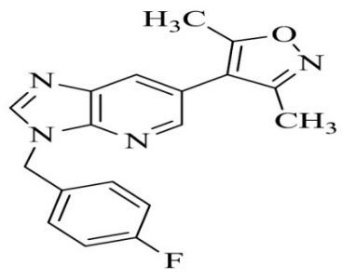
【表２－２３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
39	4-(1－ベンジル－3－ニトロ－1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) • 8.74 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 349 [M + H]$^+$.	>99
40	3,5-ジメチル-4-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)イソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MM m/z 373 [M + H]$^+$	98.3

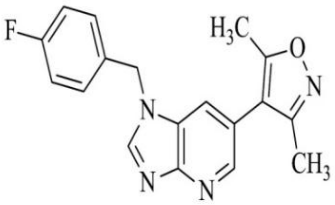
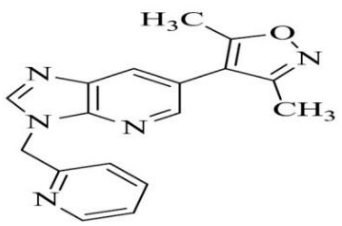
【表２－２４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
41	3,5-ジメチル-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)イソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MM m/z 373 $[M+H]^+$	98.9
42	4-(3-(4-クロロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.11 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 5.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MM m/z 339 $[M+H]^+$.	>99

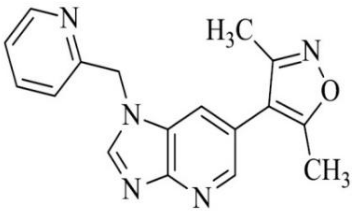
【表２－２５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
43	4-(1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MM m/z 339 $[M + H]^+$	>99
44	4-(3-(4-フルオロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, CDC13) δ 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MM m/z 323 [M + H]+	>99

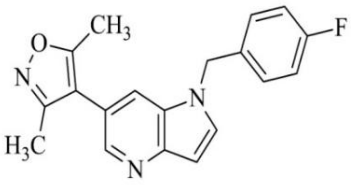
【表２－２６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
45	4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MM m/z 323 [M + H]$^+$	98.4
46	3,5-ジメチル-4-(3-(ピリジン－2－イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)イソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62-8.59 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MM m/z 306 [M + H]$^+$	95.5

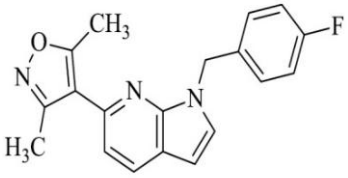
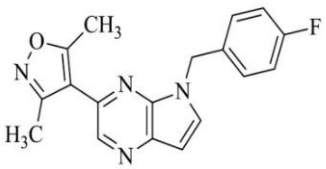
【表２－２７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
47	3,5-ジメチル-4-(1-(ピリジン－2－イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)イソオキサゾール		B	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62-8.59 (m, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); MM m/z 306 [M + H]$^+$	98.3

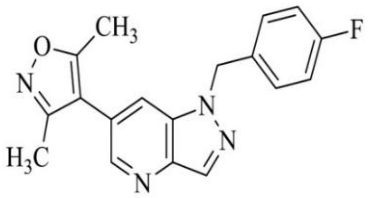
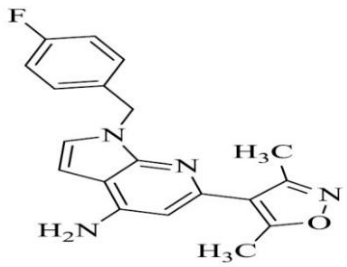
【表２－２８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
48	4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		A:出発物質として6－ブロモ－1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンを使用して	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 0.9, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 0.6, 3.3 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI MS m/z 322 [M + H]$^+$.	97.6

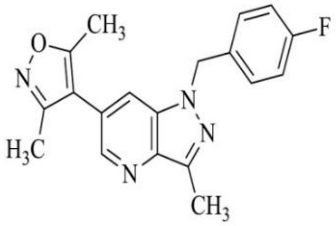
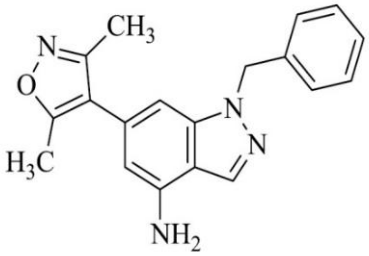
【表２－２９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
49	4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		A:出発物質として6－ブロモ－1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを使用して	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ESI MS m/z 322 $[M + H]^+$.	>99
50	4-(5-(4-フルオロベンジル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		A:出発物質として3－ブロモ－5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを使用して	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ESI MS m/z 323 $[M + H]^+$.	>99

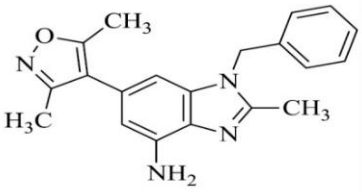
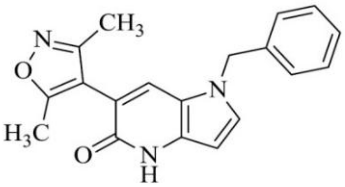
【表２－３０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
51	4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		A:出発物質として6－ブロモ－1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンを使用して	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI MS m/z 323 [M + H]$^+$.	98.5
52	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン－4－アミン		A:出発物質として6－ブロモ－1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン－4－アミンを使用して	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) d 7.29-7.24 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 337 [M + H]$^+$.	>99

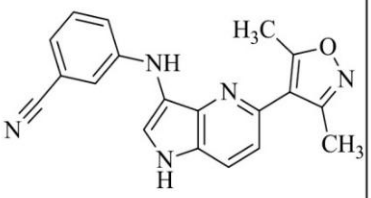
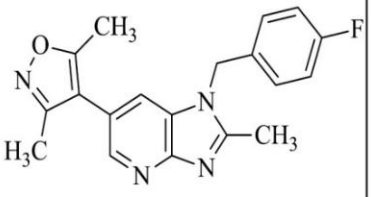
【表２－３１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
53	4-(1-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		A:出発物質として6－ブロモ－3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンを使用して	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI MS m/z 337 [M + H]$^+$.	96.7
54	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-インダゾール-4－アミン		B:出発物質として6－ブロモ－1H-インダゾール-4－アミンを使用して	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI MS m/z 319 [M + H]$^+$.	>99

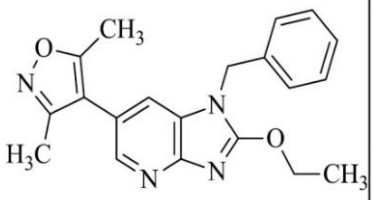
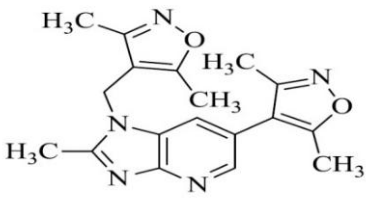
【表２－３２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
55	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		K	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.42 (br.s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 333 $[M + H]^+$.	99
56	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン－5(4H)－オン		N	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 5H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI MS m/z 320 $[M + H]^+$.	>99

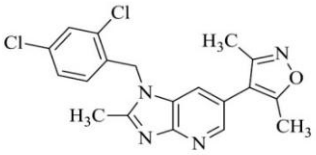
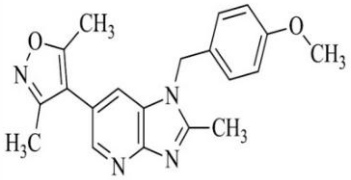
【表２－３３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
57	3-((5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン－3－イル)アミノ)ベンゾニトリル		M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.5 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS m/z 330 [M + H]$^+$.	>99
58	4-(1-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 337 [M + H]$^+$.	98.9

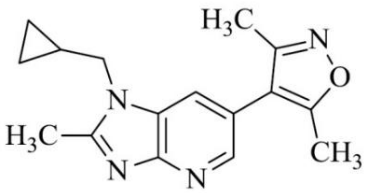
【表２－３４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
58	4-(1－ベンジル－2-エトキシ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 5H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 349 $[M + H]^+$.	>99
60	4-((6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－1－イル)メチル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); ESI m/z 338 $[M + H]^+$.	>99

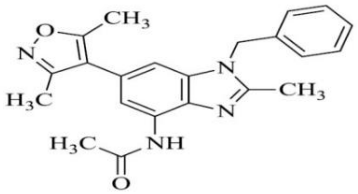
【表２－３５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
61	4-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 387 [M + H]$^+$.	>99
62	4-(1-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 349 [M + H]$^+$.	>99

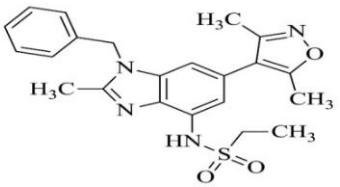
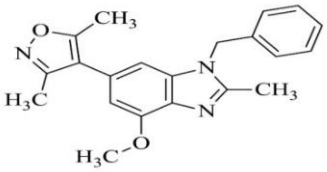
【表２－３６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
63	4-(1-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.31-1.18 (m, 1H), 0.54-0.48 (m, 2H), 0.46-0.41 (m, 2H); ESI m/z 283 [M + H]$^+$.	97.4

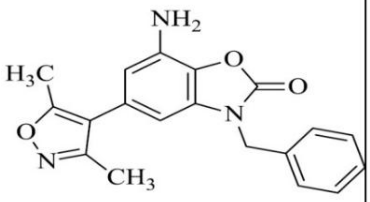
【表２－３７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
64	N-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)アセトアミド		K	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (br.s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 375 $[M+H]^+$.	97.4

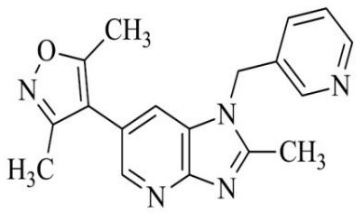
【表２－３８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
65	N-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)エタンスルホンアミド		K	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (br.s, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.21 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 3H); APCI m/z 425 $[M+H]^+$.	95.7
66	4-(1－ベンジル－4－メトキシ－2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.30 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 348 $[M+H]^+$.	93.7

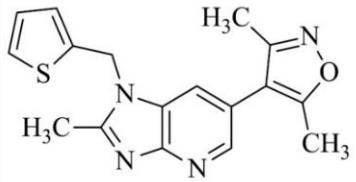
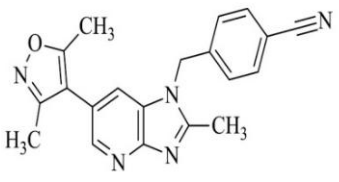
【表２－３９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
67	7－アミノ－3－ベンジル－5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)ベンゾ［d]オキサゾール-2(3H)－オン		G	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 6.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI m/z 336 [M + H]$^+$.	97.6

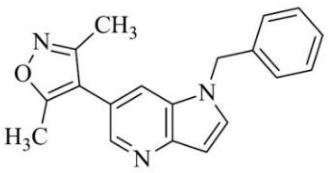
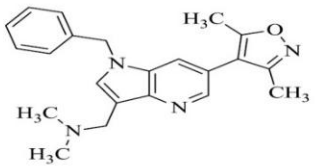
【表２－４０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
68	3,5-ジメチル-4-(2-メチル-1-(ピリジン－3－イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)イソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 320 [M + H]$^+$	96.5

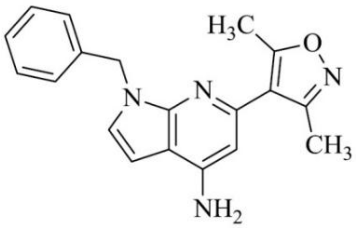
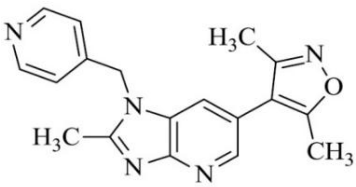
【表２－４１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
69	3,5-ジメチル-4-(2-メチル-1-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)イソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.1, 3.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 325 $[M + H]^+$.	>99
70	4-((6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (s, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 344 $[M + H]^+$.	98.3

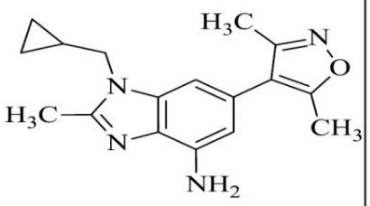
【表２－４２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
71	4-(1－ベンジル－1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		B:出発物質として6－ブロモ－1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンを使用して	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 304 [M + H]$^+$.	>99
72	1-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン－3－イル)-N,N-ジメチルメタンアミン		L	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 361 [M + H]$^+$.	98.3

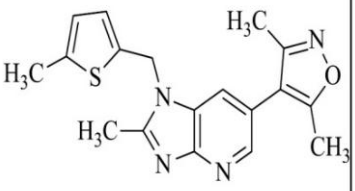
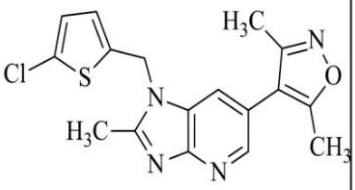
【表２－４３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
73	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン－4－アミン		B:出発物質として6－ブロモ－1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン－4－アミンを使用して	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.20 (m, 6H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 319 [M + H]$^+$;	>99
74	3,5-ジメチル-4-(2-メチル-1-(ピリジン－4－イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)イソオキサゾール		D	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI m/z 320 [M + H]$^+$.	98.9

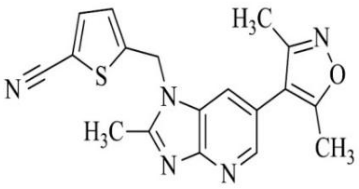
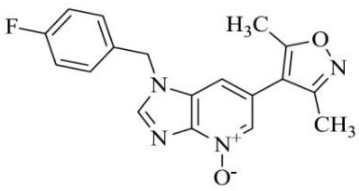
【表２－４４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
75	1-(シクロプロピルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		F	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.70 (s, 1H), 6.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.62-0.53 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H). ESI m/z 297 $[M + H]^+$.	>99

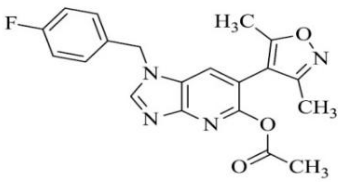
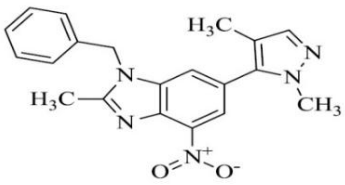
【表２－４５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
76	3,5-ジメチル-4-(2-メチル-1-((5-メチルチオフェン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)イソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 339 $[M + H]^+$.	98.1
77	4-(1-((5-クロロチオフェン-2-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 359 $[M + H]^+$.	96.3

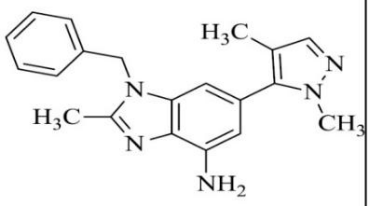
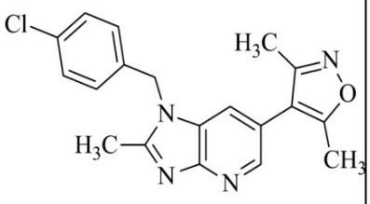
【表２－４６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
78	5-((6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－1－イル)メチル)チオフェン-2-カルボニトリル		D	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 350 [M + H]$^+$.	>99
79	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン4－オキシド		N	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 339 [M + H]$^+$	>99

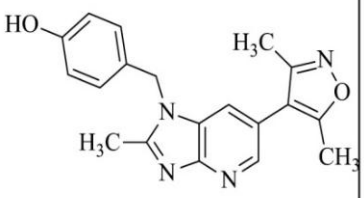
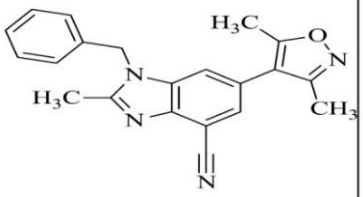
【表２－４７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
80	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－5－イルアセテート		N: 出発物質として実施例59を使用して	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 381 [M + H]$^+$	>99
81	1－ベンジル－6-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5－イル)-2-メチル-4－ニトロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール		F	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.23-7.21 (m, 2H), 5.6 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); ESI m/z 362 [M + H]$^+$.	99

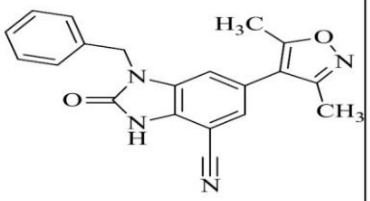
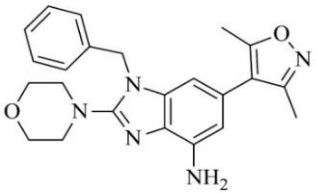
【表２－４８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
82	1－ベンジル－6-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		F	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.27 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); ESI m/z 332 [M + H]$^+$.	98.4
83	4-(1-(4-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 353 [M + H]$^+$.	>99

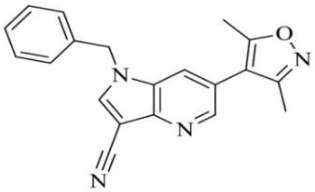
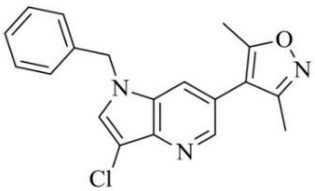
【表２－４９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
84	4-((6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－1－イル)メチル)フェノール		D	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 335 $[M + H]^+$.	>99
85	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4-カルボニトリル		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 343 $[M + H]^+$.	>99

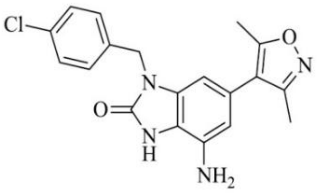
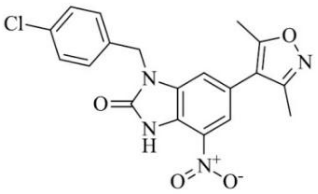
【表２－５０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
86	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2－オキソ－2,3－ジヒドロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4-カルボニトリル		J：出発物質として2－アミノ－5-ブロモベンゾニトリルを使用して	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.25 (m, 6H), 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)；ESI m/z 345 [M + H]$^+$.	>99
87	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-モルフォリノ-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.35-7.27 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.29 (br.s, 2H), 3.83 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.25 (br.s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)；ESI m/z 404 [M + H]+.	>99

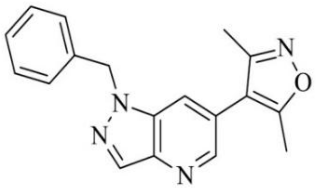
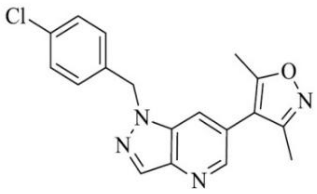
【表２－５１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
88	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン-3-カルボニトリル		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.40 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 329 [M + H]+.	>99
89	4-(1－ベンジル－3-クロロ-1H-ピロロ［3,2-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.49 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 338 [M + H]+.	>99

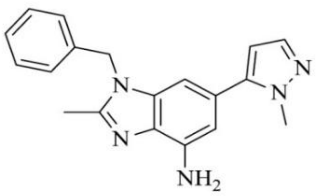
【表２－５２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
90	4－アミノ－1-(4-クロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		E	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.36-7.28 (m, 4H), 6.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); HPLC >99%, tR = 13.4 min; ESI m/z 369 [M + H]+.	>99
91	1-(4-クロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-4－ニトロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		E	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); HPLC 98.7%, tR = 16.5 min; ESI m/z 399 [M + H]+.	98.7

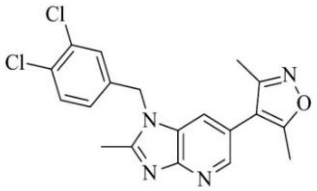
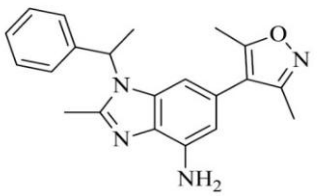
【表２－５３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
92	4-(1－ベンジル－1H-ピラゾロ［4,3-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		A	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H), 5.72 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 305 [M + H]+.	98.7
93	4-(1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾロ［4,3-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		A	^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 374 [M + H]+.	98.8

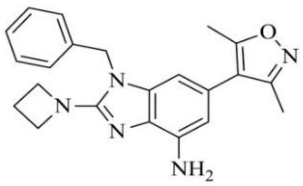
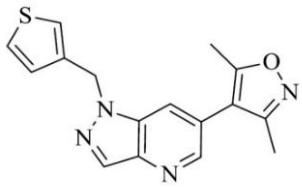
【表２－５４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
94	1－ベンジル－2-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		U	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (s, 3H); ESI m/z 318 [M + H]+.	>99

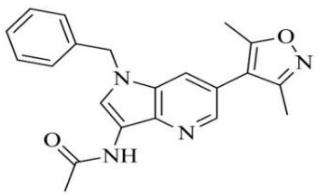
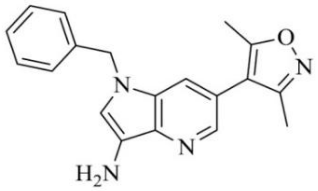
【表２－５５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
95	4-(1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 387 [M + H]+.	>99
96	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4－アミン		K	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.86 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI m/z 347 [M + H]+.	>99

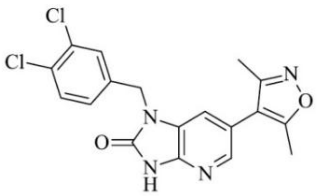
【表２－５６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
97	2-(アゼチジン-1－イル)-1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d]イミダゾール-4－アミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.34-7.17 (m, 5H), 6.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.34-2.24 (m, 5H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 374 [M + H]+.	98.8
98	3,5-ジメチル-4-(1-(チオフェン-3－イルメチル)-1H-ピラゾロ［4,3-b]ピリジン－6－イル)イソオキサゾール		A	^{1}H NMR (500 MHz, CDC13) δ 8.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0 Hz, 1.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 311 [M + H]+.	>99

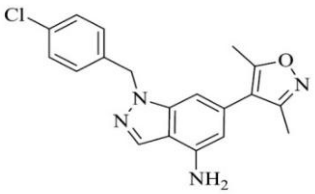
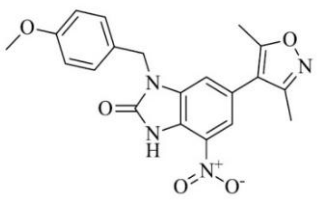
【表２－５７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
99	N-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン－3－イル)アセトアミド		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 10.2 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI MS m/z 361 [M + H]+.	96.7
100	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン－3－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI MS m/z 319 [M + H]+.	84.2

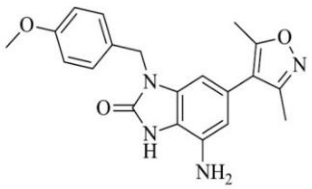
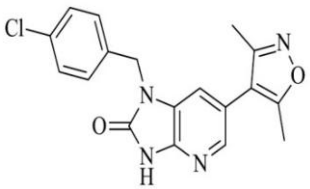
【表２－５８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
101	1-(3,4-ジクロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		R	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.83 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 389 [M + H]+.	>99

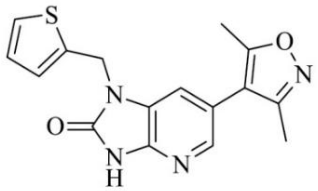
【表２－５９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
102	1-(4-クロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-インダゾール-4－アミン		C	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI m/z 353 [M + H]+.	>99
103	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-メトキシベンジル)-4－ニトロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		E	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 395 [M + H]+.	>99

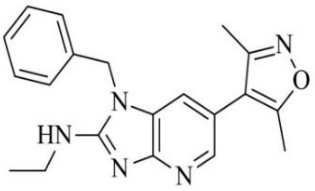
【表２－６０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
104	4－アミノ－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		E	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); HPLC 93.0%, tR = 12.2 min; ESI m/z 365 [M + H]+.	93.0
105	1-(4-クロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2(3H)－オン		R	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.81 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 355 [M + H]+.	>99

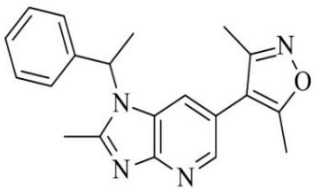
【表２－６１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
106	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(チオフェン-2－イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		R	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.77 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 327 [M + H]+.	98.6

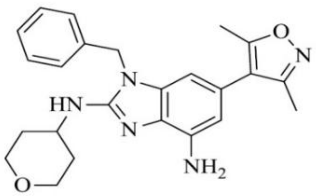
【表２－６２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
107	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N－エチル－1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.51-4.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 348 [M + H]+.	>99

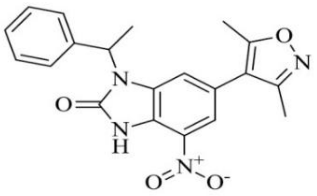
【表２－６３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
108	3,5-ジメチル-4-(2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)イソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 4H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.01 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 333 [M + H]+.	97.7

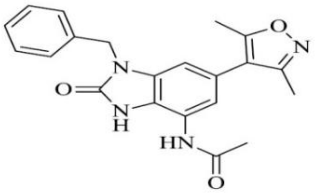
【表２－６４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
109	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2,4－ジアミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.34-7.21 (m, 5H), 6.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 3.42 (td, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); 1.98 (dd, J = 12.3, 2.7 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), ESI m/z 418 [M + H]+.	>99

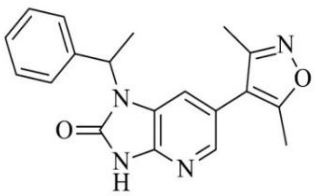
【表２－６５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
110	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ニトロ-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)-オン		P	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.88 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 377 [M - H]+.	>99

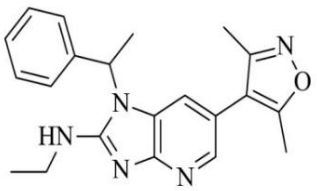
【表２－６６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
111	N-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2－オキソ－2,3－ジヒドロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4－イル)アセトアミド		0	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.78 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.60-7.46 (m, 5H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 377 [M + H]+.	98.8

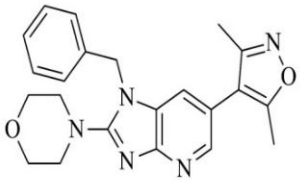
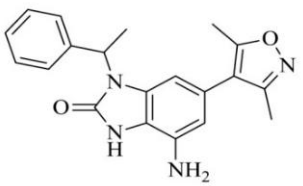
【表２－６７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
112	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 335 [M + H]+.	>99

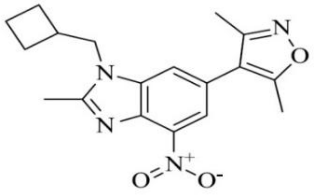
【表２－６８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
113	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-エチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 6H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.84 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 362 [M + H]+.	>99

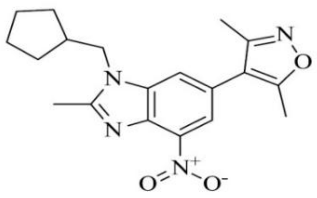
【表２－６９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
114	4-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)モルフォリン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.83 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.50 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 390 [M + H]+.	>99
115	4－アミノ－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)－オン		P	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.42-7.32 (m, 4H), 7.26 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.78 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 349 [M + H]+.	>99

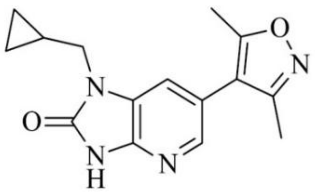
【表２－７０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
116	4-(1-(シクロブチルメチル)-2-メチル-4－ニトロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		F	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H); ESI m/z 341 [M + H]+.	>99

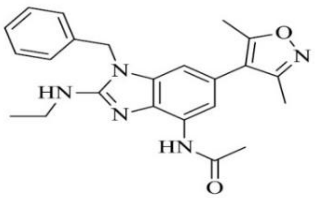
【表２－７１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
117	4-(1-(シクロペンチルメチル)-2-メチル-4－ニトロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		F	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 2H); ESI m/z 355 [M + H]+.	>99

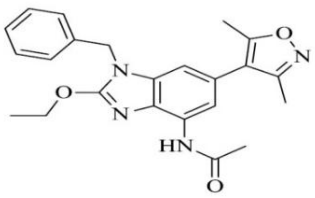
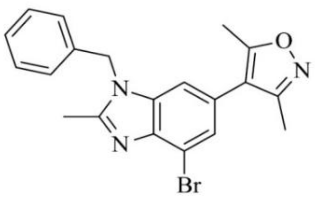
【表２－７２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
118	1-(シクロプロピルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H). ESI m/z 285 [M + H]+.	>99

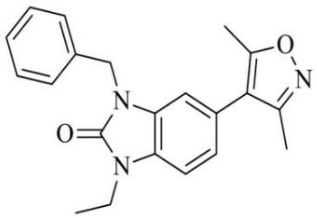
【表２－７３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
119	N-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-(エチルアミノ)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)アセトアミド		0	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.37(s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 6.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 404 [M + H]+.	99.0

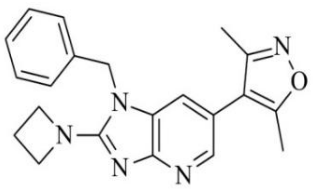
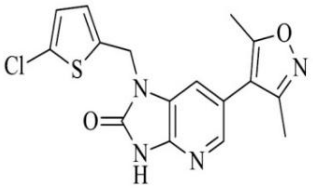
【表２－７４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
120	N-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-エトキシ-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)アセトアミド		0	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.64(s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.65 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 405 [M + H]+.	>99
121	4-(1－ベンジル－4－ブロモ－2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		H	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 396 [M + H]+.	>99

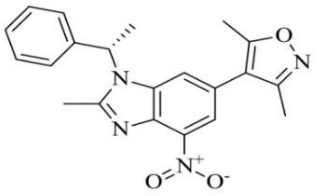
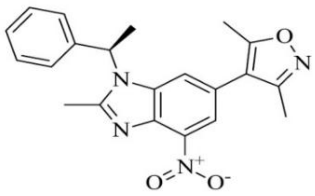
【表２－７５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
122	3－ベンジル－5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1－エチル－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 348 [M + H]+.	94.6

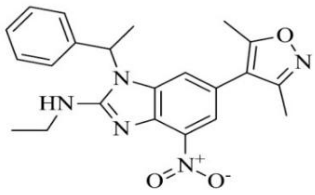
【表２－７６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
123	4-(2-(アゼチジン-1－イル)-1－ベンジル－1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.07 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.13 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.49 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.54 (クイント, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 360 [M + H]+.	>99
124	1-((5-クロロチオフェン-2－イル)メチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2(3H)－オン		R	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.81 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.99 (s, J = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 361 [M + H]+.	>99

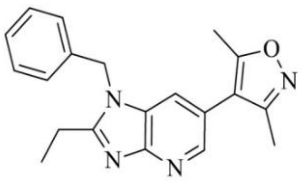
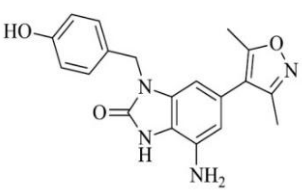
【表２－７７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
125	(S)-3,5-ジメチル-4-(2-メチル-4-ニトロ-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)イソオキサゾール		S	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 6H), 6.11 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI MS m/z 377 [M + H]+.	>99
126	(R)-3,5-ジメチル-4-(2-メチル-4-ニトロ-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)イソオキサゾール		S	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 6H), 6.11 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI MS m/z 377 [M + H]+.	98.3

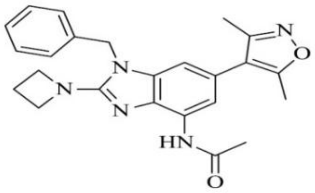
【表２－７８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
127	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N－エチル－4－ニトロ－1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.86 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 406 [M + H]+.	96.3

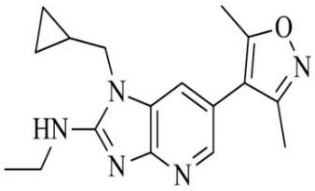
【表２－７９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
128	4-(1－ベンジル－2－エチル－1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		D	^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.09 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI m/z 333 [M + H]+.	>99
129	4－アミノ－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 351 [M + H]+.	>99

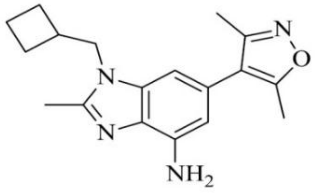
【表２－８０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
130	N-(2-(アゼチジン-1－イル)-1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)アセトアミド		0	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.69 (s, 1H), 7.36-7.16 (m, 6H), 6.92 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.18 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.35-2.27 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 416 [M + H]+.	98.2

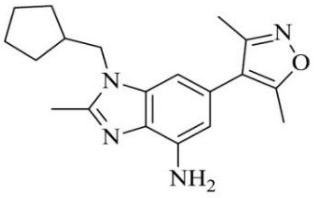
【表２－８１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
131	1-(シクロプロピルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N－エチル－1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H). ESI m/z 312 [M + H]+.	>99

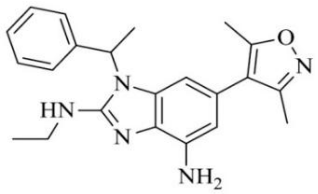
【表２－８２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
132	1-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		F	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 6.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 4H); ESI m/z 311 ［M + H］+.	98.5

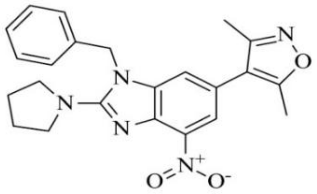
【表２－８３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
133	1-(シクロペンチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		F	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 6.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H); ESI m/z 325 [M + H]+.	>99

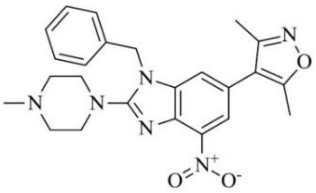
【表２－８４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
134	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N2-エチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2,4-ジアミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 6.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.72 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 376 [M + H]+.	>99

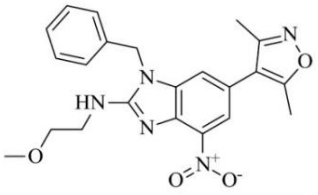
【表２－８５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
135	4-(1－ベンジル－4－ニトロ－2-(ピロリジン-1－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 4H); ESI m/z 418 [M + H]+.	96.8

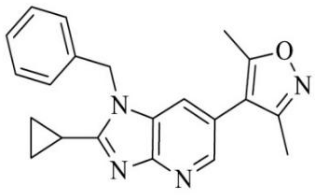
【表２－８６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
136	4-(1－ベンジル－2-(4-メチルピペラジン-1－イル)-4－ニトロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI m/z 447 [M + H]+.	98.5

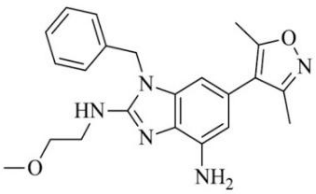
【表２－８７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
137	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(2-メトキシエチル)-4－ニトロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2－アミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 5.41 (s, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 422 [M + H]+.	97.4

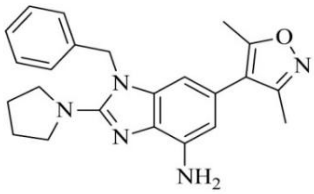
【表２－８８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
138	4-(1－ベンジル－2-シクロプロピル1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.13-1.11 (m, 4H); ESI m/z 345 [M + H]+.	>99

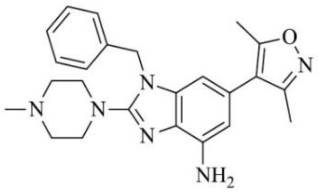
【表２－８９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
139	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N2-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2,4－ジアミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 6.76 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 392 [M + H]+.	97.5

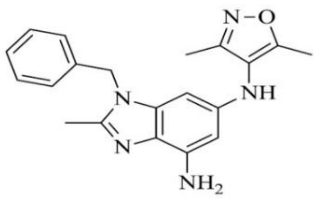
【表２－９０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
140	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-(ピロリジン-1－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.34-7.24 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88-1.84 (m, 4H); ESI m/z 388 [M + H]+.	>99

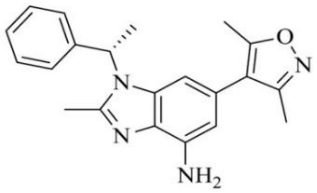
【表２－９１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
141	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-(4-メチルピペラジン-1－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.34-7.20 (m, 5H), 6.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.14 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 417 [M + H]+.	97.8

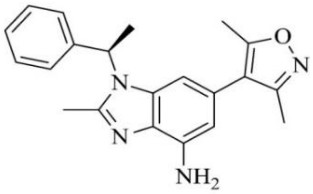
【表２－９２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
142	1－ベンジル－N6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4,6－ジアミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ESI m/z 348 [M + H]+.	>99

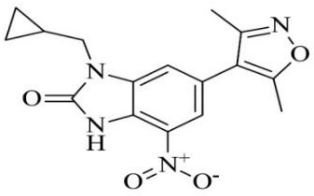
【表２－９３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
143	(S)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		S	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 7.39-7.26 (m, 5H), 6.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.86 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI MS m/z 347 [M + H]+.	>99

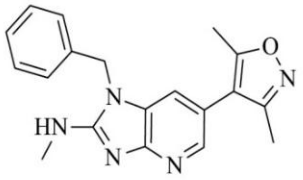
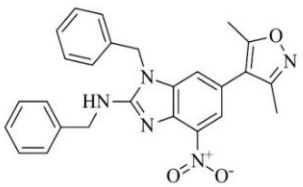
【表２－９４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
144	(R)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		S	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 7.39-7.26 (m, 5H), 6.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.86 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI MS m/z 347 ［M + H］+.	>99

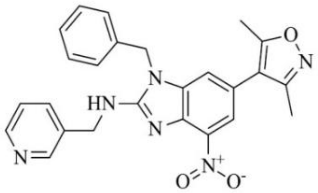
【表２－９５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
145	1-(シクロプロピルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-4－ニトロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.47-0.43 (m, 2H). ESI m/z 329 [M + H]+.	>99

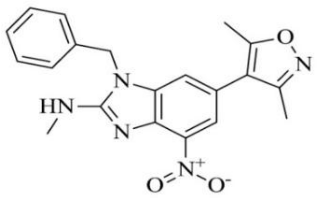
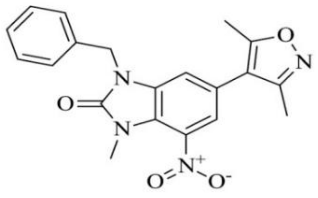
【表２－９６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
146	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-メチル-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40-7.36 (br s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.00 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H]+.	>99
147	N,1-ジベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-4－ニトロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2－アミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 10H), 5.44 (s, 2H), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 454 [M + H]+.	97.9

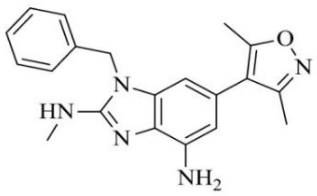
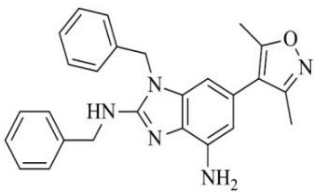
【表２－９７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
148	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-4－ニトロ－N-(ピリジン－3－イルメチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2－アミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 6H), 5.42 (s, 2H), 4.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 455 [M + H]+.	98.5

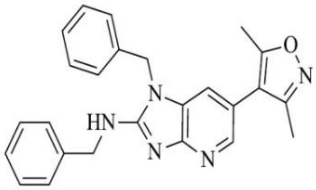
【表２－９８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
149	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-メチル-4－ニトロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2－アミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.68-7.66 (m, 2H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 3.06 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 378 [M + H]+.	>99
150	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-3-メチル-4－ニトロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 5H), 6.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 379 [M + H]+.	>99

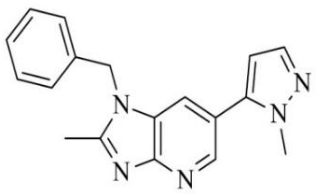
【表２－９９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
151	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2,4－ジアミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 6.63 (br.s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.94 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 348 [M + H]+.	>99
152	N2,1-ジベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2,4－ジアミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.37-7.22 (m, 11H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 424 [M + H]+.	>99

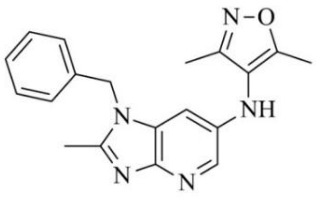
【表２－１００】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
153	N,1-ジベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 10H), 5.37 (s, 2H), 4.68 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 410 [M + H]+.	>99

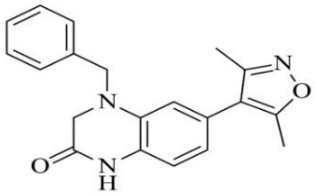
【表２－１０１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
154	1－ベンジル－2-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ESI m/z 304 [M + H]+.	99.0

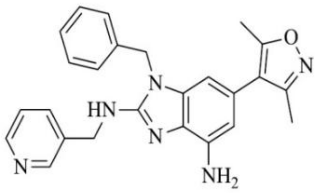
【表２－１０２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
155	N-(1－ベンジル－2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H]+.	>99

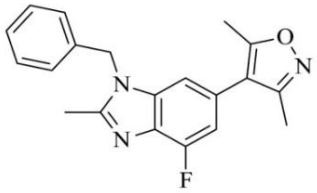
【表２－１０３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
156	4－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H]+.	>99

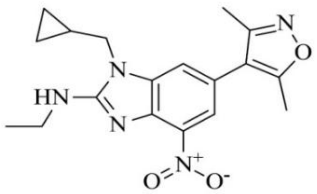
【表２－１０４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
157	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N2-(ピリジン－3－イルメチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2,4－ジアミン		I	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 7H), 6.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 425 [M + H]+.	97.9

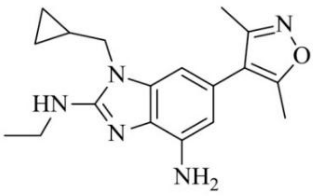
【表２－１０５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
158	4-(1－ベンジル－4-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		S	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 7.38-7.26 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI MS m/z 336 [M + H]+.	>99

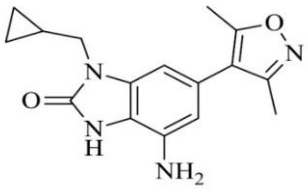
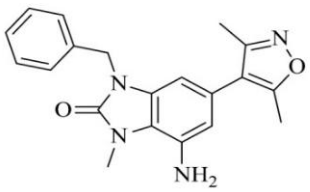
【表２－１０６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
159	1-(シクロプロピルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N－エチル－4－ニトロ－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H). ESI m/z 356 [M + H]+.	>99

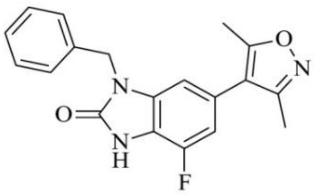
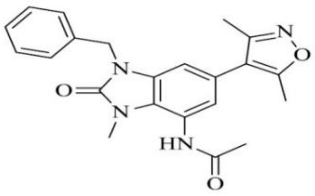
【表２－１０７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
160	1-(シクロプロピルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N2－エチル－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2,4－ジアミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 6.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.53-0.48 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 2H). ESI m/z 326 [M + H]+.	>99

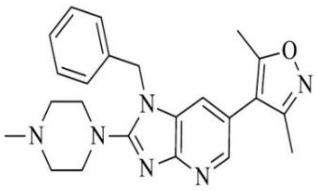
【表２－１０８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
161	4－アミノ－1-(シクロプロピルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 6.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.56-0.48 (m, 2H), 0.44-0.39 (m, 2H). ESI m/z 299 [M + H]+.	97.4
162	4－アミノ－1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-3-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 6.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 349 [M + H]+.	>99

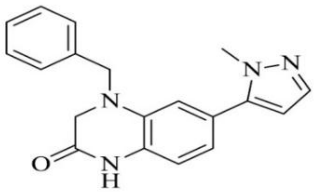
【表２－１０９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
163	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		J	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 11.7 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI MS m/z 338 [M + H]+.	90.3
164	N-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-3-メチル-2－オキソ－2,3－ジヒドロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)アセトアミド		O	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 7.41-7.24 (m, 5H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ESI m/z 391 [M + H]+.	>99

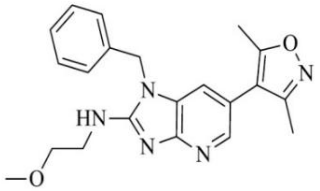
【表２－１１０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
165	4-(1－ベンジル－2-(4-メチルピペラジン-1－イル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 403 [M + H]+.	>99

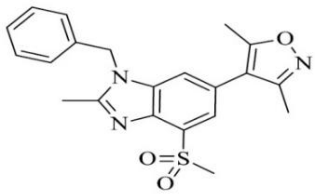
【表２－１１１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
166	4－ベンジル－6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5－イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); ESI m/z 319 [M + H]+.	>99

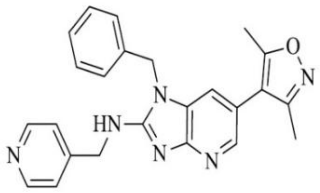
【表２－１１２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
167	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 378 [M + H]+.	>99

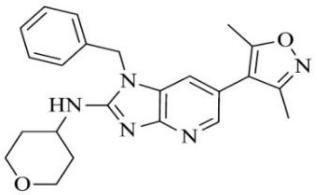
【表２－１１３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
168	4-(1－ベンジル－2-メチル-4-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 396 [M + H]+.	92.3

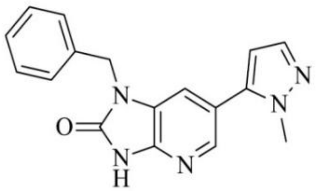
【表２－１１４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
169	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(ピリジン－4－イルメチル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.50-8.46 (m, 2H), 8.08 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 7H), 5.40 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 411 [M + H]+.	98.0

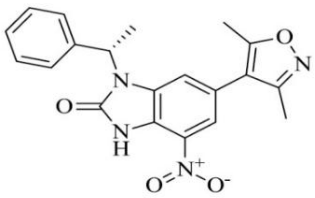
【表２－１１５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
170	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4－イル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H); ESI m/z 404 [M + H]+.	>99

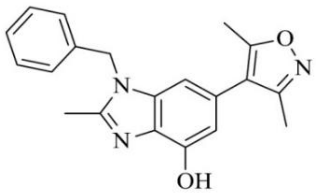
【表２－１１６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
171	1－ベンジル－6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.87 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); ESI m/z 306 [M + H]+.	>99

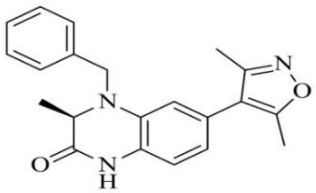
【表２－１１７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
172	(S)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-4－ニトロ－1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		P	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 12.1 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.79 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI MS m/z 379 [M + H]+.	>99

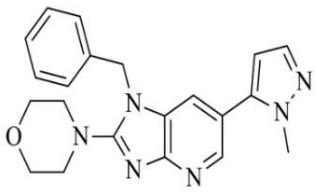
【表２－１１８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
173	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－オール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H]+.	>99

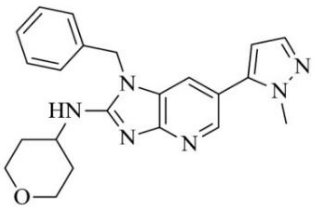
【表２－１１９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
174	(R)-4－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-3-メチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.53 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI m/z 348 [M + H]+.	98.7

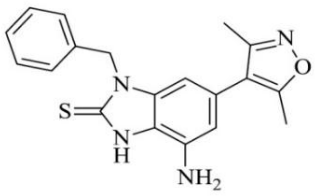
【表２－１２０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
175	4-(1－ベンジル－6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)モルフォリン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.34 (t, J = 4.5 Hz, 4H); ESI m/z 375 [M + H]+.	95.6

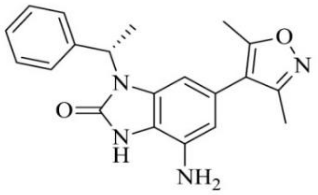
【表２－１２１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
176	1－ベンジル－6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5－イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 4H), 6.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.96 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 2H), 1.60 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H); ESI m/z 389 [M + H]+.	>99

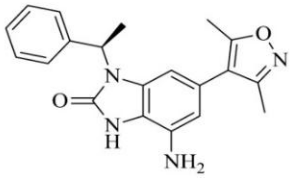
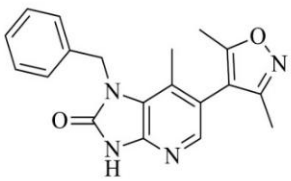
【表２－１２２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
177	4－アミノ－1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－チオン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 351 [M + H]+.	98.6

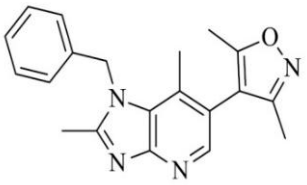
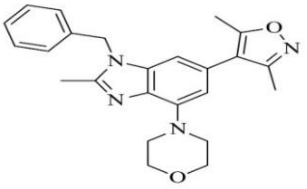
【表２－１２３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
178	(S)-4－アミノ－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		P	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 10.5 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 5H), 6.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI MS m/z 349 [M + H]+.	>99

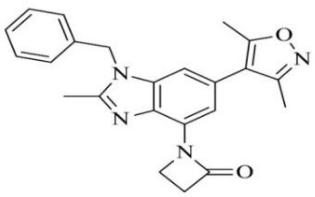
【表２－１２４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
179	(R)-4－アミノ－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		P	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 10.5 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 5H), 6.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI MS m/z 349 [M + H]+.	>99
180	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-7-メチル-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ESI m/z 335 [M + H]+.	94.3

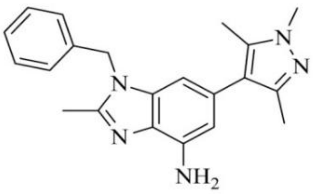
【表２－１２５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
181	4-(1－ベンジル－2,7-ジメチル-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, CDC13) δ 8.23 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ESI m/z 333 [M + H]+.	98.7
182	4-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)モルフォリン		K	^{1}H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.31-7.29 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.00 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 403 [M + H]+.	>99

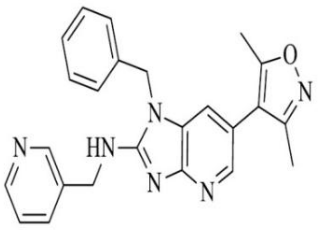
【表２－１２６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
183	1-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)アゼチジン-2－オン		K	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.32 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 387 [M + H]+.	>99

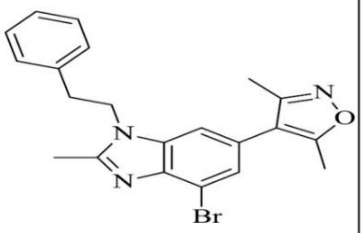
【表２－１２７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
184	1－ベンジル－2-メチル-6-(1,3,5-トリメチル1H-ピラゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		U	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.35-7.16 (m, 5H), 6.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ESI MS m/z 346 [M + H]+.	>99

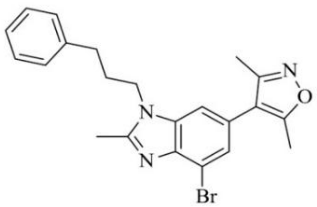
【表２－１２８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
185	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(ピリジン－3－イルメチル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 411 [M + H]+.	>99

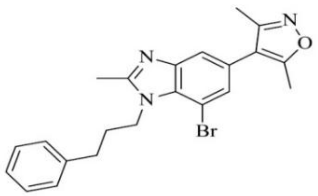
【表２－１２９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
186	4-(4－ブロモ－2-メチル-1-フェネチル1H-ベンゾ［d]イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		H	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 410 [M + H]+.	>99

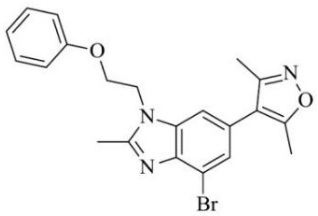
【表２－１３０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
187	4-(4－ブロモ－2-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		H	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H); ESI m/z 424 [M + H]+.	98.6

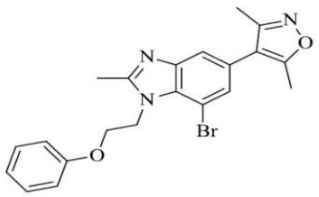
【表２－１３１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
188	4-(7－ブロモ－2-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		H	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 2H); ESI m/z 424 [M + H]+.	99.0

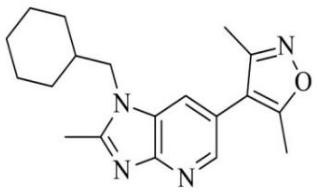
【表２－１３２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
189	4-(4－ブロモ－2-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		H	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.0, 2.0 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 426 [M + H]+.	>99

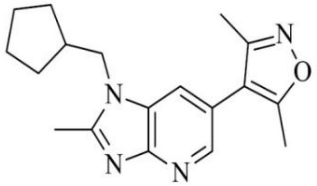
【表２－１３３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
190	4-(7－ブロモ－2-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-5－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		H	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94-6.89 (m, 3H), 4.89 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 426 [M + H]+.	>99

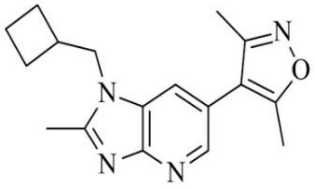
【表２－１３４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
191	4-(1-(シクロヘキシルメチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.76-1.50 (m, 5H), 1.29-1.07 (m, 5H). ESI m/z 325 [M + H]+.	>99

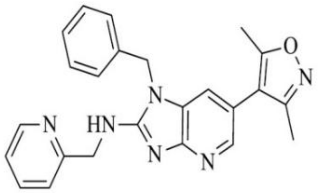
【表２－１３５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
192	4-(1-(シクロペンチルメチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H). ESI m/z 311 [M + H]+. HPLC 98.5%.	98.5

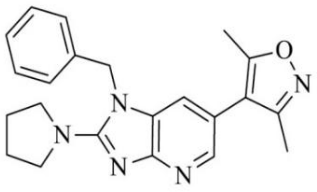
【表２－１３６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
193	4-(1-(シクロブチルメチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 4H). ESI m/z 297 [M + H]+.	97.9

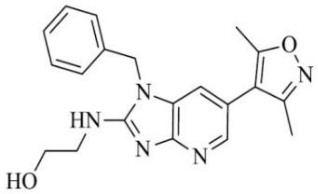
【表２－１３７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
194	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(ピリジン－2－イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.56-8.51 (m, 1H), 8.11 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 7H), 5.40 (s, 2H), 4.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 411 [M + H]+.	>99

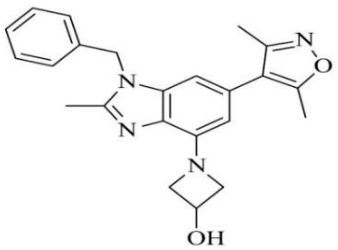
【表２－１３８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
195	4-(1－ベンジル－2-(ピロリジン-1－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91-1.86 (m, 4H); ESI m/z 374 [M + H]+.	>99

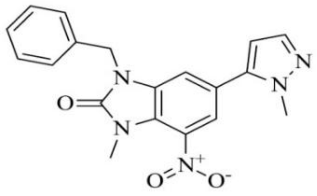
【表２－１３９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
196	2-((1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)アミノ)エタノール		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 364 [M + H]+.	>99

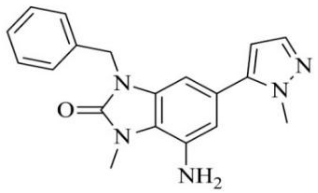
【表２－１４０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
197	1-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)アゼチジン-3－オール		K	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.36-7.24 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 389 [M + H]+.	94.1

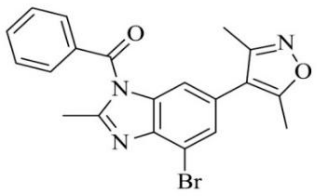
【表２－１４１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
198	1－ベンジル－3-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5－イル)-4－ニトロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H); ESI m/z 364 [M + H]+.	>99

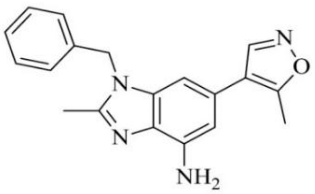
【表２－１４２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
199	4－アミノ－1－ベンジル－3-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5－イル)-1H-ベンゾ［d]イミダゾール-2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 5H), 6.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H]+.	>99

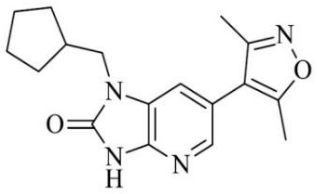
【表２－１４３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
200	(4－ブロモ－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-2-メチル-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-1－イル)(フェニル)メタノン		H	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ESI m/z 410 ［M + H］+.	96.1

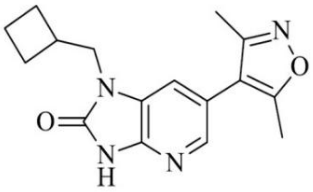
【表２－１４４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
201	1－ベンジル－2-メチル-6-(5-メチルイソオキサゾール4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－アミン		U	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ESI m/z 319 [M + H]+.	99.0

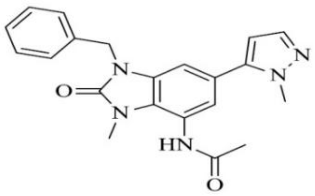
【表２－１４５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
202	1-(シクロペンチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H). ESI m/z 313 [M + H]+.	>99

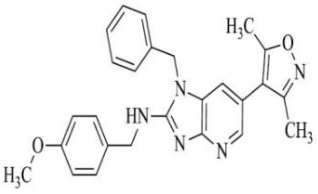
【表２－１４６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
203	1-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H). ESI m/z 299 [M + H]+.	>99

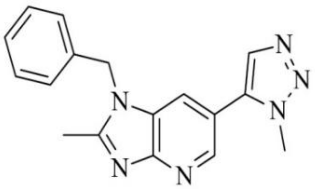
【表２－１４７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
204	N-(1－ベンジル－3-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5－イル)-2－オキソ－2,3－ジヒドロ－1H-ベンゾ［d］イミダゾール-4－イル)アセトアミド		P	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ESI m/z 376 [M + H]+.	>99

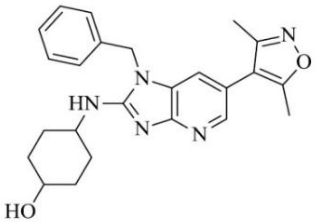
【表２－１４８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
205	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(4-メトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 7H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 440 [M + H]+.	>99

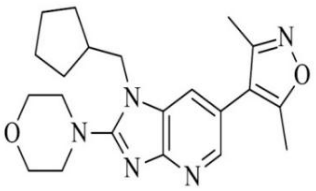
【表２－１４９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
206	1－ベンジル－2-メチル-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ESI m/z 305 [M + H]+.	98.6

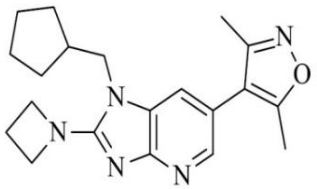
【表２－１５０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
207	4-((1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)アミノ)シクロヘキサノール		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.01 (br.d, 11.0 Hz, 2H), 1.88 (br.d, 11.5 Hz, 2H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H); ESI m/z 418 [M + H]+.	>99

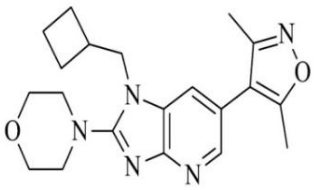
【表２－１５１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
208	4-(1-(シクロペンチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)モルフォリン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.30-1.19 (m, 2H). ESI m/z 382 [M + H]+.	98.5

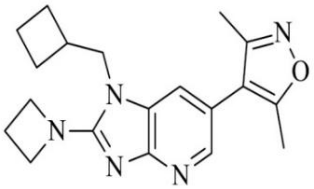
【表２－１５２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
209	4-(2-(アゼチジン-1－イル)-1-(シクロペンチルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 4H), 4.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76-1.51 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 2H). ESI m/z 352 [M + H]+.	>99

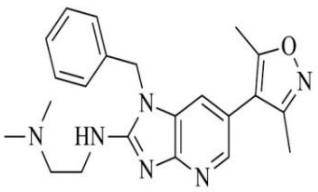
【表２－１５３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
210	4-(1-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)モルフォリン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 4H). ESI m/z 368 [M + H]+.	>99

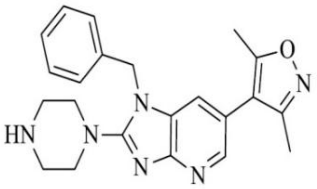
【表２－１５４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
211	4-(2-(アゼチジン-1－イル)-1-(シクロブチルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.38 (m, 4H), 4.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 4H). ESI m/z 338 [M + H]+.	>99

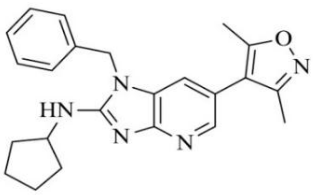
【表２－１５５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
212	N1-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2－ジアミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71 (bs, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 391 [M + H]+.	>99

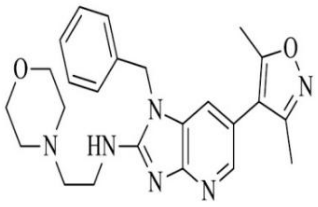
【表２－１５６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
213	4-(1－ベンジル－2-(ピペラジン-1－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		Q	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.51-3.48 (m, 4H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (br. s, 1H); ESI m/z 389 [M + H]+.	97.1

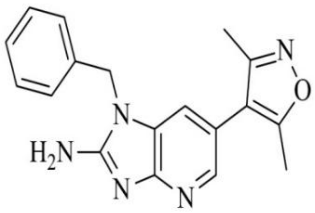
【表２－１５７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
214	1－ベンジル－N-シクロペンチル-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.39 (pentet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.95-1.30 (m, 6H); ESI m/z 388 [M + H]+.	>99

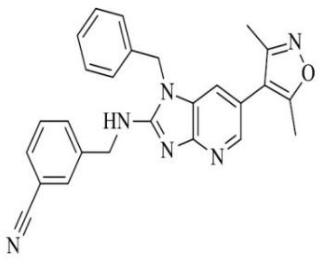
【表２－１５８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
215	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(2-モルフォリノエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 433 [M + H]+.	>99

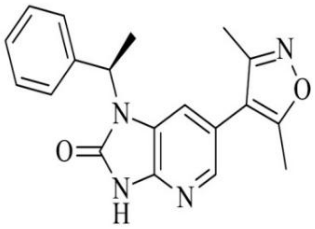
【表２－１５９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
216	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.16 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 320 [M + H]+.	98.6

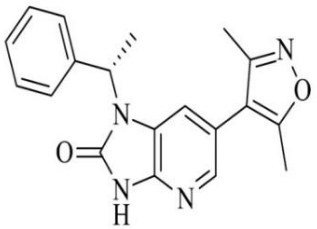
【表２－１６０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
217	3-(((1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 7.28 (tt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 435 [M + H]+.	>99

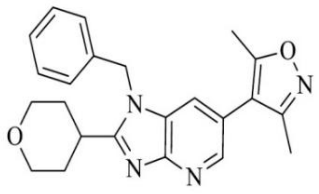
【表２－１６１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
218	(R)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.77 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ESI m/z 335 [M + H]+; HPLC (キラル中心, 4.6 mm × 250 mm, ヘプタン中10% EtOH, 1 mL/分) >99%, tR = 9.4分.	99.0

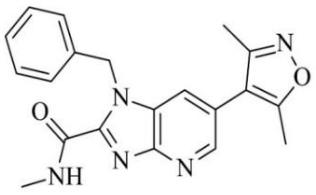
【表２－１６２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
219	(S)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2(3H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ESI m/z 335 [M + H]+; HPLC (Chiralcel OD, 4.6 mm × 250 mm, ヘプタン中10% EtOH, 1 mL/分) >99%, tR = 10.9分.	>99

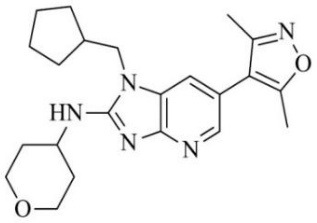
【表２－１６３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
220	4-(1－ベンジル－2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 11.7, 1.8 Hz, 2H), 3.52 (td, J = 11.7, 1.8 Hz, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H); ESI m/z 389 [M + H]+.	95.8

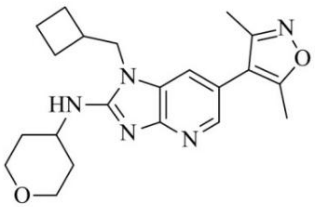
【表２－１６４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
221	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキサミド		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ESI m/z 362 [M + H]+.	>99

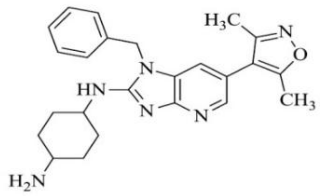
【表２－１６５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
222	1-(シクロペンチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.57 (t, J = 11.75 Hz, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H). ESI m/z 396 [M + H]+.	98.0

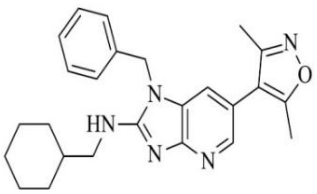
【表２－１６６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
223	1-(シクロブチルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 4.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.56 (t, J = 11.75 Hz, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 8H), 1.75-1.64 (m, 2H). ESI m/z 382 [M + H]+.	96.4

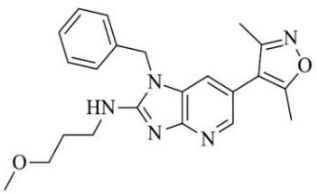
【表２－１６７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
224	N1-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)シクロヘキサン-1,4－ジアミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.93-1.71 (m, 6H), 1.60-1.49 (m, 2H); ESI m/z 417 [M + H]+.	95.7

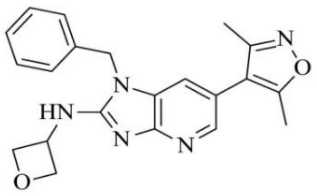
【表２－１６８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
225	1－ベンジル－N-(シクロヘキシルメチル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.79-1.60 (m, 6H), 1.30-1.10 (m, 3H), 0.99-0.89 (m, 2H); ESI m/z 416 [M + H]+.	>99

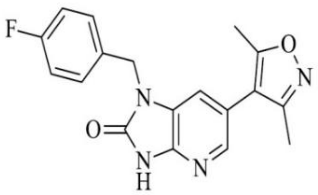
【表２－１６９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
226	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(3-メトキシプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (quin, J = 6.5 Hz, 2H); ESI m/z 392 [M + H]+.	>99

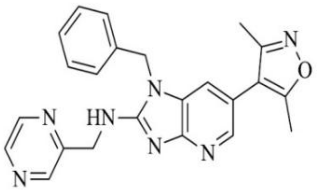
【表２－１７０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
227	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(オキセタン-3－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.24-5.17 (m, 1H), 5.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 376 [M + H]+.	>99

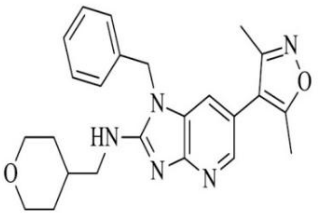
【表２－１７１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
228	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン		R	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.82 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 339 [M + H]+.	>99

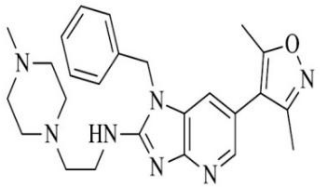
【表２－１７２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
229	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(ピラジン-2－イルメチル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.5, 1H), 8.16 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 5.42 (s, 2H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 412 [M + H]+.	>99

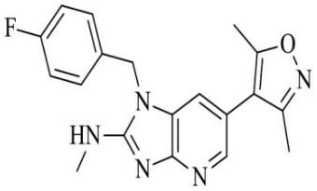
【表２－１７３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
230	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4－イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (td, J = 11.0, 2.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.20 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H); ESI m/z 418 [M + H]+.	>99

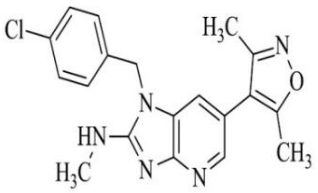
【表２－１７４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
231	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1－イル)エチル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80-2.20 (幅のあるピーク, 8H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 446 [M + H]+.	>99

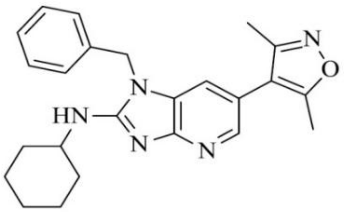
【表２－１７５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
232	6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 352 [M + H]+.	>99

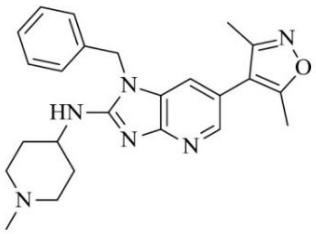
【表２－１７６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
233	1-(4-クロロベンジル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-メチル-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 368 [M + H]+.	>99

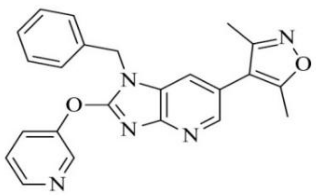
【表２－１７７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
234	1－ベンジル－N-シクロヘキシル-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.42-1.30 (m, 4H), 1.23-1.14 (m, 1H); ESI m/z 402 [M + H]+.	>99

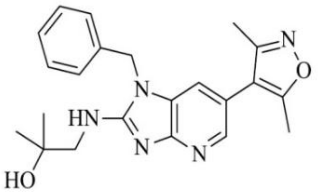
【表２－１７８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
235	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(1-メチルピペリジン-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 1H), 2.78 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.67-1.54 (m, 2H); ESI m/z 417 [M + H]+.	97.0

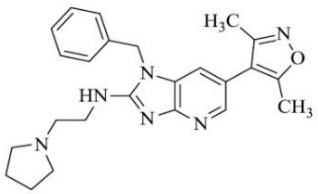
【表２－１７９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
236	4-(1－ベンジル－2-(ピリジン－3－イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		T	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.5, 0.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.53 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 398 [M + H]+.	98.0

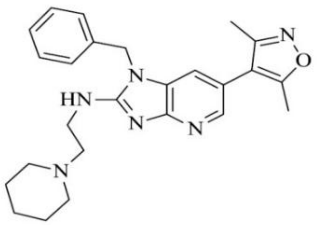
【表２－１８０】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
237	1-((1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2－オール		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.20 (s, 6H); ESI m/z 392 [M + H]+.	>99

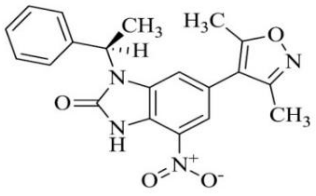
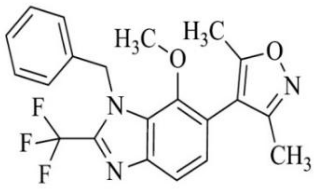
【表２－１８１】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
238	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(2-(ピロリジン-1－イル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 4H); ESI m/z 417 [M + H]+.	98.1

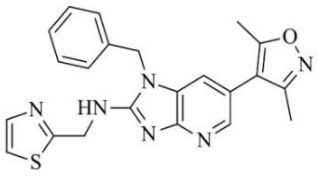
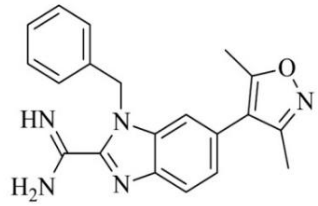
【表２－１８２】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
239	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(2-(ピペリジン-1－イル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 2H); ESI m/z 431 [M + H]+.	>99

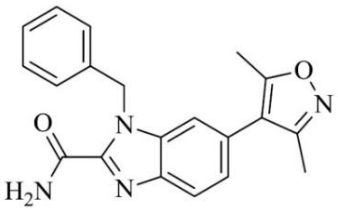
【表２－１８３】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
240	(R)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-4－ニトロ－1-(1-フェニルエチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2(3H)－オン		P	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.1 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.79 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI MS m/z 379 [M + H]+.	98.1
241	4-(1－ベンジル－7－メトキシ－2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 402 [M + H]+.	95.6

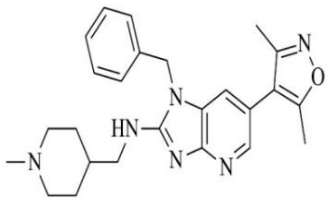
【表２－１８４】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
242	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(チアゾール-2－イルメチル)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 417 [M + H]+.	>99
243	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2-カルボキシイミドアミド		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 6H), 6.58 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 346 [M + H]+.	>99

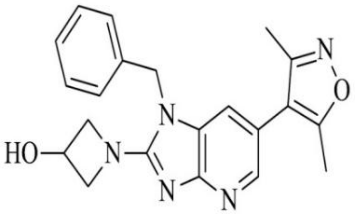
【表２－１８５】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
244	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2-カルボキサミド		基本手順なし	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 347 [M + H]+.	>99

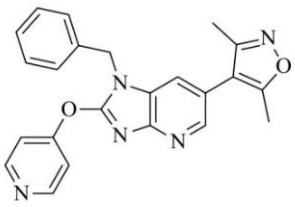
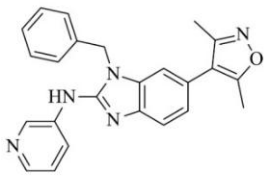
【表２－１８６】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
245	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-((1-メチルピペリジン-4－イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－アミン		Q	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (br.s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.98-1.71 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 3H), 1.23-1.15 (m, 2H); ESI m/z 431 [M + H]+.	>99

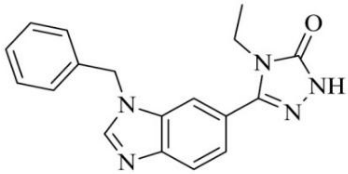
【表２－１８７】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
246	1-(1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル)アゼチジン-3－オール		Q	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.89 (qd, J = 12.0, 3.3 Hz, 2H), 3.45 (qd, J = 14.4, 3.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 376 [M + H]+.	>99

【表２－１８８】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
247	4-(1－ベンジル－2-(ピリジン－4－イルオキシ)-1H-イミダゾ［4,5-b］ピリジン－6－イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		T	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 6.26 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 398 [M + H]+.	>99
248	1－ベンジル－6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4－イル)-N-(ピリジン－3－イル)-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2－アミン		基本手順なし	ESI m/z 396 [M + H]+.	-

【表２－１８９】

実施例化合物	化学名	構造	基本手順	性状分析	純度HPLC(%)
249	3-(1－ベンジル－1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6－イル)-4－エチル－1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)－オン		基本手順なし	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 3.63 (q, J = 7.2, Hz 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 320 [M + H]+.	-

【０３８７】

実施例１：個々のＢＥＴブロモドメインを結合するテトラアセチル化ヒストンＨ４の阻害

タンパク質をクローニングし、Ｎ末端６×Ｈｉｓタグと共に過剰発現させ、次いでニッケル親和性とその後のサイズ排除クロマトグラフィによって精製した。手短には、Ｂｒｄ２、Ｂｒｄ３、Ｂｒｄ４に由来するＮ末端にニッケル親和性タグを付けたブロモドメインをコードする組換え発現ベクターで大腸菌ＢＬ２１（ＤＥ３）細胞を形質転換した。細胞培養物を振盪しながら適当な密度まで３７℃でインキュベートし、ＩＰＴＧによって一晩誘導した。溶解した細胞の上清を精製用のＮｉ－ＩＤＡカラムに負荷した。溶出させたタンパク質をプールし、濃縮し、さらにサイズ排除クロマトグラフィによって精製した。単量体タンパク質を表す分画をプールし、濃縮し、等分し、その後の実験での使用まで－８０℃で凍結した。

【０３８８】

時間分解型蛍光共鳴エネルギー移動（ＴＲ－ＦＲＥＴ）法によってテトラアセチル化ヒストンＨ４とＢＥＴブロモドメインの結合を確認した。白色の９６穴マイクロタイタープレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ）にてユーロピウムクリプテート標識したストレプトアビジン（Ｃｉｓｂｉｏカタログ番号６１０ＳＡＫＬＢ）とＸＬ６６５－標識したモノクローナル抗Ｈｉｓ抗体（Ｃｉｓｂｉｏカタログ番号６１ＨＩＳＸＬＢ）の存在下でＮ末端にＨｉｓタグを付けたブロモドメイン（２００ｎＭ）とビオチン化したテトラアセチル化ヒストンＨ４ペプチド（２５～５０ｎＭ、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）をインキュベートした。阻害アッセイについては、０．２％の最終濃度のＤＭＳＯにて連続希釈した試験化合物をこれらの反

応に加えた。緩衝液の最終濃度は、３０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、３０ｍＭのＮａＣｌ、０．３ｍＭのＣＨＡＰＳ、２０ｍＭのリン酸塩、ｐＨ７．０，３２０ｍＭのＫＦ、０．０８％のＢＳＡだった。室温での２時間のインキュベートの後、ＳｙｎｅｒｇｙＨ４プレートリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ）によって６６５ｎｍ及び６２０ｎｍにてＦＲＥＴによる蛍光を測定した。Ｂｒｄ４の第１ブロモドメインによる説明に役立つ結果を以下に示す。結合阻害活性は６２０ｎｍに比べた６６５ｎｍでの蛍光の低下によって示された。IC_{50}値は用量反応曲線から決定した。

【０３８９】

０．３μＭ以下のIC_{50}値を持つ化合物は高度に活性がある（＋＋＋）と見なされ、０．３～３μＭの間のIC_{50}値を持つ化合物は非常に活性がある（＋＋）と見なされ、３～３０μＭの間のIC_{50}値を持つ化合物は活性がある（＋）と見なされた。

【表３－１】

表３．ＦＲＥＴによって測定したときのＢｒｄ４ブロモドメイン１（ＢＲＤ４（１））へのテトラアセチル化ヒストンＨ４の結合の阻害

実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)
1	++	2	+++	3	++	4	++
5	+++	6	++	7	+++	8	+++
9	+	10	+++	11	+++	12	+++
13	+++	14	+++	15	+++	16	+++
17	+++	18	+++	19	+++	20	+++
21	+++	22	++	23	++	24	+++
25	+	26	++	27	+++	28	+++
29	+++	30	+++	31	++	32	活性がない
33	+++	34	+++	35	+++	36	+++

【表３－２】

実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)
37	++	38	+++	39	+++	40	++
41	+++	42	++	43	+++	44	++
45	+++	46	++	47	+	48	+++
49	+	50	+++	51	+++	52	++
53	+++	54	+++	55	+++	56	++
57	+	58	+++	59	++	60	++
61	+++	62	+++	63	++	64	+++
65	+++	66	+++	67	+++	68	+++
69	+++	70	+++	71	+++	72	++
73	++	74	++	75	+++	76	++
77	+++	78	+++	79	活性がない	80	++
81	++	82	++	83	+++	84	+++
85	+++	86	+++	87	+++	88	+++
89	+++	90	+++	91	+++	92	+++
93	+++	94	+++	95	+++	96	+++
97	+++	98	++	99	+++	100	+++
101	++	102	+++	103	+++	104	+++

【表３－３】

実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)
105	+++	106	+++	107	+++	108	+++
109	+++	110	+++	111	+++	112	+++
113	+++	114	+++	115	+++	116	+++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	+++	122	+++	123	+++	124	+++
125	+++	126	+++	127	+++	128	+++
129	+++	130	+++	131	+++	132	+++
133	+++	134	+++	135	+++	136	+++
137	+++	138	+++	139	+++	140	+++
141	+++	142	++	143	+++	144	+++
145	+++	146	+++	147	+++	148	+++
149	+++	150	+++	151	+++	152	+++
153	+++	154	+++	155	+++	156	+++
157	+++	158	+++	159	+++	160	+++
161	+++	162	+++	163	+++	164	+++
165	+++	166	++	167	+++	168	+++
169	+++	170	+++	171	++	172	+++

【表３－４】

実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)
173	+++	174	+++	175	++	176	++
177	++	178	+++	179	+++	180	+++
181	+++	182	+++	183	+++	184	+
185	+++	186	+++	187	++	188	+
189	++	190	++	191	+++	192	+++
193	+++	194	+++	195	+++	196	+++
197	+++	198	+++	199	+++	200	++
201	+++	202	+++	203	+++	204	++
205	+++	206	+++	207	+++	208	+++
209	+++	210	+++	211	+++	212	+++
213	+++	214	+++	215	+++	216	+++
217	+++	218	+++	219	++	220	+++
221	+++	222	+++	223	+++	224	+++
225	+++	226	+++	227	+++	228	+++
229	+++	230	+++	231	+++	232	+++
233	+++	234	+++	235	+++	236	+++
237	+++	238	+++	239	+++	240	+++

【表３－５】

実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)	実施例化合物	FRET活性BRD4(1)
241	++	－	－	－	－	－	－

【０３９０】

実施例２：癌細胞株におけるｃ－ｍｙｃ発現の阻害

９６穴Ｕ底プレートにウェル当たり２．５×１０^{4}個の密度でＭＶ４－１１細胞（ＣＲＬ－９５９１）を入れ、１０％ＦＢＳ及びペニシリン／ストレプトマイシンを含有するＩＭＤＭ培地における漸増濃度の試験化合物又はＤＭＳＯ（０．１％）で処理し、３７℃で３時間インキュベートした。各濃度には３つ組のウェルを用いた。遠心分離によって細胞を沈殿させ、製造元の指示書に従ってｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳキットを用いて回収した。次いで、ｃＭＹＣ及びサイクロフィリンのためのＡｐｐｌｉｅｄ　ＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓのＴａｑＭａｎ（登録商標）プライマー／プローブと一緒にＲＮＡ　ＵｌｔｒａＳｅｎｓｅ（商標）一工程キット（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いて一工程定量的リアルタイムＰＣＲ反応に、溶出し、単離したｍＲＮＡを用いた。リアルタイムＰＣＲプレートをＶＩａ（商標）７リアルタイムＰＣＲマシーン（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）で実行し、データを解析し、内部対照に対してｃＭＹＣのＣｔ値を基準化した後、対照に比べた各試料の発現倍率を決定した。

【０３９１】

０．３μＭ以下のＩＣ$_{50}$値を持つ化合物は高度に活性がある（＋＋＋）と見なされ、０．３～３μＭの間のＩＣ$_{50}$値を持つ化合物は非常に活性がある（＋＋）と見なされ、３～３０μＭの間のＩＣ$_{50}$値を持つ化合物は活性がある（＋）と見なされた。

【表４－１】

表４．ヒトＡＭＬ　ＭＶ４－１１細胞におけるｃ－ｍｙｃ活性の阻害

実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性
1	活性がない	2	+	3	+	4	++
5	++	6	++	7	++	8	++
9	+	10	++	11	活性がない	12	++
13	++	14	++	15	++	16	+++

【表４－２】

実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性
17	+++	18	+++	19	+++	20	活性がない
22	++	23	活性がない	24	+	26	+
27	++	28	++	29	++	30	++
31	活性がない	33	++	34	++	35	++
36	++	37	+	38	+	39	++
40	活性がない	41	活性がない	42	+	43	活性がない
44	+	45	++	46	+	47	活性がない
48	++	49	+	50	+	51	++
52	+	53	活性がない	54	++	55	+++
56	活性がない	58	++	60	+	61	++
62	++	63	+	64	+++	65	++
66	++	67	+++	68	++	69	++
70	活性がない	71	++	72	+	73	+
74	+	75	++	76	++	77	++
78	+	79	活性がない	80	活性がない	81	+

【表４－３】

実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性
82	++	83	++	84	++	85	+++
86	++	87	+++	88	++	89	++
90	+++	91	++	92	++	93	+
94	++	95	++	96	+++	97	+++
98	++	99	++	100	++	102	+++
103	++	104	++	105	++	106	++
108	++	109	+++	110	++	111	+++
112	+++	113	+++	114	++	115	+++
116	+++	117	+++	118	++	119	+++
120	++	121	+++	122	++	123	+++
124	++	125	+++	126	+++	127	+++
128	++	129	+++	130	++	131	++
132	++	133	+++	134	+++	138	+++
139	+++	140	+++	141	+++	142	++
143	+++	144	+++	145	+	146	+++
148	++	149	+++	150	活性がない	151	+++
152	+++	153	+++	154	活性がない	155	+

【表４－４】

実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性	実施例化合物	c-myc活性
156	++	157	+++	158	++	159	+++
160	++	161	活性がない	163	++	165	++
167	+++	168	++	169	+++	170	+++
171	++	172	+++	173	+++	174	++
176	++	177	+++	178	+++	179	+++
180	++	181	+++	182	++	183	++
185	+++	186	+	191	+++	192	++
193	++	194	+++	195	+++	196	+++
197	+++	198	+	199	++	200	活性がない
201	++	202	++	203	+	205	++
206	活性がない	208	+++	209	++	210	++
211	++	212	++	213	++	214	+++
215	+++	216	++	217	+++	218	++
219	++	220	+	221	++	222	+++
223	+++	－	－	－	－	－	－

【０３９２】

実施例３：癌細胞株における細胞増殖の阻害

ＭＶ４－１１細胞：９６穴プレートに指数関数的に増殖しているヒトＡＭＬ　ＭＶ－４－１１（ＣＲＬ－９５９１）をウェル当たり５×１０^{4}個で播き、直ちに３０μＭ～０．２μＭの範囲に及ぶ２倍希釈の試験化合物で処理した。培地のみ及び３種のＤＭＳＯ対照

ウェルと同様に各濃度にも３つ組ウェルを用いた。３７℃、５％CO_2にて細胞及び化合物を７２時間インキュベートし、その後、各ウェルに２０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ａｑｕｅｏｕｓ　Ｏｎｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を加え、３７℃、５％CO_2にてさらに３～４時間インキュベートした。分光光度計にて４９０ｎｍで吸光度を取得し、ブランクウェルの補正の後、ＤＭＳＯ処理した細胞に比べた増殖の比率を算出した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウエアを用いてIC_{50}を算出した。

【０３９３】

０．３μＭ以下のIC_{50}値を持つ化合物は高度に活性がある（＋＋＋）と見なされ、０．３～３μＭの間のIC_{50}値を持つ化合物は非常に活性がある（＋＋）と見なされ、３～３０μＭの間のIC_{50}値を持つ化合物は活性がある（＋）と見なされた。

【表５－１】

表５．ヒトＡＭＬ　ＭＶ－４－１１細胞における細胞増殖の阻害

実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性
1	活性がない	2	++	3	+	4	+
5	++	6	++	7	+++	8	++
9	+	10	++	11	活性がない	12	++
13	++	14	+	15	++	16	+++
17	++	18	+++	19	+++	20	活性がない
21	++	22	++	23	+	24	活性がない
25	活性がない	26	++	27	++	28	++
29	++	30	++	31	+	33	+
34	++	35	++	36	++	37	活性がない

【表５－２】

実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性
38	活性がない	39	++	40	活性がない	41	++
42	+	43	++	44	+	45	++
46	+	47	活性がない	48	+	49	+
50	+	51	++	52	++	53	活性がない
54	++	55	+++	57	+	58	++
59	活性がない	60	活性がない	61	+	62	++
64	++	65	++	66	++	67	++
68	+	69	++	70	+	71	++
72	+	73	+	74	+	75	++
76	+	77	++	78	+	79	活性がない
80	活性がない	81	+	82	+	83	++
84	++	86	+	87	+++	88	++
89	++	90	++	91	+	92	++
93	+	94	++	95	++	96	+++
97	+++	98	++	99	++	100	++
102	++	103	++	104	++	105	++
106	++	107	++	108	++	109	+++

【表５－３】

実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性
110	++	111	+++	112	++	113	+++
114	++	115	+++	116	+++	117	+++
118	++	119	+++	120	++	121	+++
122	+++	123	++	124	++	125	++
126	++	127	+++	128	++	129	++
130	++	131	++	132	++	133	++
134	+++	135	++	136	++	137	+++
138	++	139	+++	140	+++	141	+++
142	+	143	+++	144	+++	145	+
146	+++	148	++	149	++	150	活性がない
151	+++	152	++	153	+++	154	+
155	活性がない	156	++	157	+++	158	++
159	++	160	++	161	++	162	+++
163	++	165	++	167	+++	168	++
169	+++	170	+++	171	++	172	++
173	++	174	++	176	++	177	+++
178	++	179	+++	180	++	181	++

【表５－４】

実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性	実施例化合物	細胞増殖活性
182	++	183	+	185	+++	186	活性がない
191	++	192	++	193	++	194	+++
195	+++	196	++	197	+++	198	+
199	++	200	活性がない	201	++	202	++
203	+	205	++	206	+	207	+++
208	++	209	+++	210	++	211	+++
212	++	213	++	214	+++	215	++
216	+++	217	++	218	+	219	++
220	++	221	++	222	+++	223	++

【０３９４】

実施例４：ｈＩＬ－６のｍＲＮＡ転写の阻害

この実施例では、組織培養細胞におけるｈＩＬ－６のｍＲＮＡを定量して本発明の化合物で処理した場合のｈＩＬ－６の転写阻害を測定した。

【０３９５】

この実施例では、組織培養細胞におけるｈＩＬ－６のｍＲＮＡを定量して本発明の化合物で処理した場合のｈＩＬ－６の転写阻害を測定した。

【０３９６】

１０％ＦＢＳとペニシリン／ストレプトマイシンを含有する１００μＬのＲＰＭＩ－１６４０に、９６穴プレートのウェル当たり３．２×１０４個の密度でヒト白血病性単球リンパ腫Ｕ９３７細胞（ＣＲＬ－１５９３．２）を入れ、化合物の添加に先立って３７℃で５％ＣＯ２にて６０ｎｇ／ｍＬのＰＭＡ（ホルボール－１３－ミリステート－１２－アセテート）中で３日間、マクロファージに分化させた。細胞を０．１％ＤＭＳＯ中の漸増濃度の試験化合物で１時間予備処理した後、大腸菌由来の１μｇ／ｍＬのリポ多糖で刺激した。各濃度には３つ組のウェルを用いた。３７℃で５％ＣＯ２にて細胞を３時間インキュベートした後、細胞を回収した。回収時、培地を取り除き、細胞を２００μＬのＰＢＳですすいだ。製造元の指示書に従ってｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳキットを用いて細胞を回収した。次いで溶出させたｍＲＮＡを、ｈＩＬ－６及びサイクロフィリンのためのＡｐｐｌｉｅｄ　ＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓのＴａｑＭａｎ（登録商標）プライマー／プローブと一緒にＲＮＡ　ＵｌｔｒａＳｅｎｓｅ（商標）一工程キット（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈ

ｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いて一工程定量的リアルタイムＰＣＲ反応に使用した。リアルタイムＰＣＲプレートをＶＩａ（商標）７リアルタイムＰＣＲマシーン（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）で実行し、データを解析し、内部対照に対してｈＩＬ－６のＣｔ値を基準化した後、対照に比べた各試料の発現倍率を決定した。

【０３９７】

０．３μＭ以下のＩＣ$_{50}$値を持つ化合物は高度に活性がある（＋＋＋）と見なされ、０．３～３μＭの間のＩＣ$_{50}$値を持つ化合物は非常に活性がある（＋＋）と見なされ、３～３０μＭの間のＩＣ$_{50}$値を持つ化合物は活性がある（＋）と見なされた。

【表６－１】

表６．ｈＩＬ－６ｍＲＮＡ転写の阻害

実施例化合物	IL-6活性	実施例化合物	IL-6活性	実施例化合物	IL-6活性	実施例化合物	IL-6活性
1	++	2	++	3	+	4	++
5	++	6	++	7	+++	8	++
9	+	10	+++	11	++	12	++
13	+++	14	++	15	++	16	+++
17	++	18	++	19	+++	20	活性がない
21	+++	22	++	23	++	24	++
25	活性がない	26	++	27	++	28	++
29	++	30	++	31	++	33	++
34	++	35	++	36	++	37	+
38	+	39	++	40	+	41	+

【表６－２】

実施例化合物	IL-6活性	実施例化合物	IL-6活性	実施例化合物	IL-6活性	実施例化合物	IL-6活性
42	+	43	++	44	++	45	++
46	+	47	活性がない	48	++	49	+
50	++	51	++	52	++	53	++
54	++	55	+++	56	+	58	++
59	活性がない	60	++	61	++	62	++
63	++	64	+++	65	++	66	++
67	+++	68	++	69	++	70	++
71	++	72	+	73	++	74	++
75	++	76	++	77	++	78	++
79	活性がない	80	活性がない	81	++	82	++
83	++	84	++	85	++	86	++
87	+++	88	+++	89	++	91	++
92	++	93	++	94	++	95	++
96	+++	97	+++	98	++	99	++
100	++	102	+++	103	++	105	++
106	++	108	+++	109	+++	111	+++

【表６－３】

実施例化合物	IL-6活性	実施例化合物	IL-6活性	実施例化合物	IL-6活性	実施例化合物	IL-6活性
112	++	113	+++	114	++	115	+++
116	++	117	+++	118	++	119	+++
121	++	122	++	123	+++	127	+++
129	+++	131	++	132	+++	133	+++
135	+++	136	++	137	+++	140	+++
141	+++	143	+++	144	+++	146	+++
148	+++	149	+++	150	++	151	+++
152	+++	153	+++	154	+	155	++
156	++	157	+++	158	++	162	+++
164	+++	207	+++	208	+++	209	+++
211	+++	214	+++	215	+++	216	+++
217	+++	218	++	220	++	221	++
223	++	－	－	－	－	－	－

【０３９８】

実施例５：ＩＬ－１７ｍＲＮＡの転写の阻害

この実施例では、ヒト末梢血単核細胞におけるｈＩＬ－１７のｍＲＮＡを定量して本発明の化合物で処理した場合のｈＩＬ－１７の転写阻害を測定した。

【０３９９】

９６穴プレートにて２０ｎｇ／ｍｌのＩＬ－２とペニシリン／ストレプトマイシンを含有する４５μＬのＯｐＴｉｍｉｚｅｒＴ細胞増殖培地にヒト末梢血単核細胞（ウェル当たり２．０×１０^{5}個）を入れた。細胞を試験化合物（２×濃度で４５μＬ）で処理し、次いで細胞を３７℃で１時間インキュベートし、その後、培地中１０μｇ／ｍｌでの１０×ストックＯＫＴ３抗体を加えた。細胞を３７℃で６時間インキュベートした後、細胞を回収した。回収時に、細胞を遠心分離した（８００ｒｐｍ、５分）。消費した培地を取り除き、細胞溶解溶液（７０μＬ）を各ウェルの細胞に加え、室温で５～１０分間インキュベ

ートして完全な細胞溶解と剥離を可能にした。次いで供給されたプロトコールに従って「ｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳプレート」（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いてｍＲＮＡを調製した。最後の洗浄の後、ウェルを乾燥させずに出来るだけ多くの緩衝液を吸引した。次いで各ウェルに溶出緩衝液（Ｅ３、７０μＬ）を加えた。次いで、ｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳプレートを溶出緩衝液と共に６８℃で５分間インキュベートし、次いで直ちにプレートを氷上に置くことによってｍＲＮＡを溶出した。

【０４００】

次いで、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓのプライマー／プローブのミックスと一緒にＵｌｔｒａ　Ｓｅｎｓｅキットの成分を用いて一工程定量的ＲＴ－ＰＣＲ反応にて、溶出させ、単離したｍＲＮＡを使用した。リアルタイムＰＣＲのデータを解析し、内部対照に対してｈＩＬ－１７のＣｔ値を基準化した後、対照に比べた各未知の試料の誘導倍率を決定した。

【０４０１】

０．３μＭ以下のIC_{50}値を持つ化合物は高度に活性がある（＋＋＋）と見なされ、０．３～３μＭの間のIC_{50}値を持つ化合物は非常に活性がある（＋＋）と見なされ、３～３０μＭの間のIC_{50}値を持つ化合物は活性がある（＋）と見なされた。

【表７】

表７．ｈＩＬ－１７ｍＲＮＡの転写の阻害

実施例化合物	IL-17活性	実施例化合物	IL-17活性	実施例化合物	IL-17活性	実施例化合物	IL-17活性
5	++	7	+++	8	++	10	+++
13	++	16	++	18	++	19	+++
30	++	45	++	51	++	53	+
55	+++	64	+++	105	++	106	++
112	+++	－	－	－	－	－	－

【０４０２】

実施例６：ｈＶＣＡＭのｍＲＮＡ転写の阻害

この実施例では、組織培養細胞におけるｈＶＣＡＭのｍＲＮＡを定量して本開示の化合物で処理した場合のｈＶＣＡＭの転写阻害を測定した。

【０４０３】

当該化合物の添加に先立って、９６穴プレートにて１００μＬのＥＧＭ培地にヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）を入れ（４．０×10^3個／ウェル）、２４時間インキュベートした。腫瘍壊死因子－αによる刺激に先立って、細胞を試験化合物で１時間予備処理した。細胞をさらに２４時間インキュベートした後、細胞を回収した。回収時、消費した培地をＨＵＶＥＣから取り除き、２００μＬのＰＢＳですすいだ。次いで細胞溶解溶液（７０μＬ）を各ウェルの細胞に加え、室温で約５～１０分間インキュベートして、完全な細胞の溶解と剥離を可能にした。次いで供給されたプロトコールに従って「ｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳプレート」（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いてｍＲＮＡを調製した。最後の洗浄の後、ウェルを乾燥させずに出来るだけ多くの緩衝液を吸引した。次いで各ウェルに溶出緩衝液（Ｅ３、７０μＬ）を加えた。次いで、ｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳプレートを溶出緩衝液と共に６８℃で５分間インキュベートし、次いで直ちにプレートを氷上に置くことによってｍＲＮＡを溶出した。

【０４０４】

次いで、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓのプライマー／プローブのミックスと一緒にＵｌｔｒａ　Ｓｅｎｓｅキットの成分を用いて一工程定量的ＲＴ－ＰＣＲ反応にて

、溶出させ、そのように単離したｍＲＮＡを使用した。リアルタイムＰＣＲのデータを解析し、内部対照に対してｈＶＣＡＭのＣｔ値を基準化した後、対照に比べた各未知の試料の誘導倍率を決定した。

【０４０５】

実施例７：ｈＭＣＰ－１のｍＲＮＡ転写の阻害

この実施例では、ヒト末梢血単核細胞におけるｈＭＣＰ－１のｍＲＮＡを定量して本開示の化合物で処理した場合のｈＭＣＰ－１の転写阻害を測定した。

【０４０６】

９６穴プレートにて１０％ＦＢＳとペニシリン／ストレプトマイシンを含有する４５μＬのＲＰＭＩ－１６４０にヒト末梢血単核細胞を入れた（１．０×10^5個／ウェル）。細胞を試験化合物（２×濃度で４５μＬ）で処理し、次いで細胞を３７℃で３時間インキュベートした後、細胞を回収した。回収時、細胞をＶ底プレートに移し、遠心分離した（８００ｒｐｍ、５分）。消費した培地を取り除き、細胞溶解溶液（７０μＬ）を各ウェルの細胞に加え、室温で約５～１０分間インキュベートし、完全な細胞の溶解と剥離を可能にした。次いで供給されたプロトコールに従って「ｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳプレート」（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いてｍＲＮＡを調製した。最後の洗浄の後、ウェルを乾燥させずに出来るだけ多くの緩衝液を吸引した。次いで各ウェルに溶出緩衝液（Ｅ３、７０μＬ）を加えた。次いで、ｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳプレートを溶出緩衝液と共に６８℃で５分間インキュベートし、次いで直ちにプレートを氷上に置くことによってｍＲＮＡを溶出した。

【０４０７】

次いで、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓのプライマー／プローブのミックスと一緒にＵｌｔｒａ　Ｓｅｎｓｅキットの成分を用いて一工程定量的ＲＴ－ＰＣＲ反応にて、溶出させ、単離したｍＲＮＡを使用した。リアルタイムＰＣＲのデータを解析し、内部対照に対してｈＭＣＰ－１のＣｔ値を基準化した後、対照に比べた各未知の試料の誘導倍率を決定した。

【０４０８】

実施例８：ｈＡｐｏＡ－１ｍＲＮＡの転写の上方調節

この実施例では、組織培養細胞におけるｈＡｐｏＡ－１のｍＲＮＡを定量して本発明の化合物で処理した場合のＡｐｏＡ－１の転写の上方調節を測定した。

【０４０９】

当該化合物の添加の２４時間前に、ウェル当たり１００μＬのＤＭＥＭ（ペニシリン／ストレプトマイシン及び１０％ＦＢＳで補完されたＧｉｂｃｏのＤＭＥＭ）を用いた９６穴プレートにＨｕｈ７細胞（ウェル当たり２．５×10^5個）を入れた。４８時間の処理の後、消費された培地をＨｕｈ－７細胞から取り出し、Ａｂｃａｍの「ＬＤＨ細胞傷害性アッセイキットＩＩ」と共に（直ちに使用するために）氷上に又は（後で使用するために）－８０℃に置いた。プレートに残っている細胞を１００μＬのＰＢＳですすいだ。

【０４１０】

次いで８５μＬの細胞溶解溶液を各ウェルに加え、室温で５～１０分間インキュベートして完全な細胞の溶解と剥離を可能にした。次いで供給されたプロトコールに従ってＬｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓの「ｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳプレート」を用いてｍＲＮＡを調製した。最後の洗浄の後、ウェルを乾燥させずに出来るだけ多くの緩衝液を吸引した。次いで各ウェルに溶出緩衝液（Ｅ３、８０μＬ）を加えた。次いで、ｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ　ＰＬＵＳプレートを溶出緩衝液と共に６８℃で５分間インキュベートし、次いで４℃で１分間インキュベートすることによってｍＲＮＡを溶出した。溶出させたｍＲＮＡ伴ったＣａｔｃｈｅｒプレートを使用のために氷上で保持した又は－８０℃で保存した。

【０４１１】

次いで、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓのプライマー／プローブのミックスと一緒にＵｌｔｒａ　Ｓｅｎｓｅキットの成分を用いて一工程リアルタイムＰＣＲ反応にて、

溶出させ、単離したｍＲＮＡを使用した。Ｃｔ値を用いてリアルタイムＰＣＲのデータを解析し、対照に比べた（すなわち、それぞれ独立したＤＭＳＯ濃度についての対照に比べた）各未知の試料の誘導倍率を決定した。

【０４１２】

０．３μＭ以下のＥＣ$_{170}$値を持つ化合物は高度に活性がある（＋＋＋）と見なされ、０．３～３μＭの間のＥＣ$_{170}$値を持つ化合物は非常に活性がある（＋＋）と見なされ、３～３０μＭの間のＥＣ$_{170}$値を持つ化合物は活性がある（＋）と見なされた。

【表８】

表８：ｈＡｐｏＡ－１ｍＲＮＡの転写の上方調節

実施例化合物	ApoA-1活性
7	+++

【０４１３】

実施例９：ＭＶ４－１１細胞を用いた急性骨髄性白血病異種移植モデルの胸腺欠損ヌードマウス系統における生体内の有効性

標準の細胞培養条件下でＭＶ４－１１細胞（ＡＴＣＣ）を増殖させ、６～７週齢の（ＮＣｒ）ｎｕ／ｎｕフィソル（ｆｉｓｏｌ）系メスマウスに左下脇腹にて１００μＬのＰＢＳ＋１００μＬのマトリゲル中の動物当たり５×１０^{6}個の細胞を注入する。ＭＶ４－１１細胞注入後およそ１８日目までに、平均約１２０ｍｍ^{3}の腫瘍容積（（Ｌ×Ｗ×Ｈ）／２）に基づいてマウスを無作為化する。体重ｋｇ当たり１０ｍＬの投与容量でのＥＡ００６製剤における１日２回の７５ｍｇ／ｋｇ及び１日２回の１２０ｍｇ／ｋｇの化合物をマウスに経口で投与する。投与期間から開始して隔日に電子微細ノギスによって腫瘍測定を行い、体重を測定する。溶媒対照動物に対して平均腫瘍容積、腫瘍増殖阻害比率（ＴＧＩ）及び体重の％変化を比較する。エクセルにてスチューデントのｔ検定を用いて平均値、統計的解析及び群間の比較を算出する。

【表９】

表９．急性骨髄性白血病異種移植モデルの胸腺欠損ヌードマウス系統における生体内の有効性

実施例化合物	生体内活性
実施例7	活性がある

【０４１４】

実施例１０：ＯＣＩ－３ＡＭＬ細胞を用いた急性骨髄性白血病異種移植モデルの胸腺欠損ヌードマウス系統における生体内の有効性

標準の細胞培養条件下でＯＣＩ－３ＡＭＬ細胞（ＤＭＳＺ）を増殖させ、６～７週齢の（ＮＣｒ）ｎｕ／ｎｕフィソル（ｆｉｓｏｌ）系メスマウスに左下脇腹にて１００μＬのＰＢＳ＋１００μＬのマトリゲル中の動物当たり１０×１０^{6}個の細胞を注入する。ＯＣＩ－３ＡＭＬ細胞注入後のおよそ１８～２１日目までに、平均約１００～３００ｍｍ^{3}の腫瘍容積（（Ｌ×Ｗ×Ｈ）／２）に基づいてマウスを無作為化する。体重ｋｇ当たり１０ｍＬの投与容量でのＥＡ００６製剤における連続投与スケジュールでの１日２回の３０ｍｇ／ｋｇ及び５日間オンと２日間オフの投与スケジュールでの１日１回の２．５～４５ｍｇ／ｋｇをマウスに経口で投与する。投与期間から開始して隔日に電子微細ノギスによって腫瘍測定を行い、体重を測定する。溶媒対照動物に対して平均腫瘍容積、腫瘍増殖阻害

比率（ＴＧＩ）及び体重の％変化を比較する。エクセルにてスチューデントのｔ検定を用いて平均値、統計的解析及び群間の比較を算出する。

【０４１５】

実施例１１：標的関与の評価

標準の細胞培養条件下でＭＶ４－１１細胞（ＡＴＣＣ）を増殖させ、６～７週齢の（ＮＣｒ）ｎｕ／ｎｕフィソル（ｆｉｓｏｌ）系メスマウスに左下脇腹にて１００μＬのＰＢＳ＋１００μＬのマトリゲル中の動物当たり５×１０^{6}個の細胞を注入する。ＭＶ４－１１細胞注入後のおよそ２８日目までに、平均約５００ｍｍ^{3}の腫瘍容積（（Ｌ×Ｗ×Ｈ）／２）に基づいてマウスを無作為化する。体重ｋｇ当たり１０ｍＬの投与容量でのＥＡ０６６製剤における化合物をマウスに経口投与し、ＰＤ生体マーカーとしてのＢｃｌ２及びｃ－ｍｙｃの遺伝子発現の解析のために投与の６時間後腫瘍を採取する。

【０４１６】

実施例１２：マウスの内毒素血症モデルのアッセイの生体内有効性

致死未満量の内毒素（大腸菌の細菌性リポ多糖）を動物に投与し、分泌されるサイトカインの上昇によってモニターされる一般化された炎症反応を生成する。Ｔ＝４時間にてＣ５７／Ｂｌ６マウスに経口で７５ｍｇ／ｋｇ用量にて化合物を投与し、Ｔ＝０時間にて０．５ｍｇ／ｋｇ用量でのリポ多糖（ＬＰＳ）による腹腔内感作の３時間後のＩＬ－６及びＩＬ－１７及びＭＣＰ－１サイトカインにおける阻害を評価する。

【０４１７】

実施例１３：ラットのコラーゲン誘導の関節炎における生体内有効性

ラットのコラーゲン誘導の関節炎は、多数の抗関節炎薬の前臨床試験に広く使用されている多発性関節炎の実験モデルである。コラーゲンの投与に続いてこのモデルは、パンヌス形成及び軽度から中程度の骨吸収及び骨膜骨増殖と関連して測定可能な多関節の炎症、顕著な軟骨の破壊を作る。このモデルでは、試験の１日目と７日目にラットのメスＬｅｗｉｓ系統にコラーゲンを投与し、１１日目から１７日目まで化合物を投与する。疾患が確立された後に治療が投与されるモデルを用いて、試験化合物を審査して、関節炎ラットにおける炎症（足の腫脹を含む）、軟骨の破壊及び骨吸収を抑制する潜在力を評価する。

【０４１８】

実施例１４：ＭＳの実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）モデルにおける生体内有効性

実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）は、ヒト多発性硬化症（ＭＳ）と多数の臨床的な及び組織病理的な特徴を共有するＣＮＳのＴ細胞が介在する自己免疫疾患である。ＥＡＥはＭＳの最も一般的に使用される動物モデルである。Ｔｈ１及びＴｈ１７系列双方のＴ細胞がＥＡＥを誘導することが示されている。Ｔｈ１及びＴｈ１７の分化に決定的である又はこれらのＴ細胞によって産生されるサイトカインＩＬ－２３、ＩＬ－６及びＩＬ－１７はＥＡＥの発症に決定的な及び非冗長の役割を担う。従って、これらのサイトカインの産生を標的とする薬剤はＭＳの治療にて治療上の潜在力を有する可能性がある。

【０４１９】

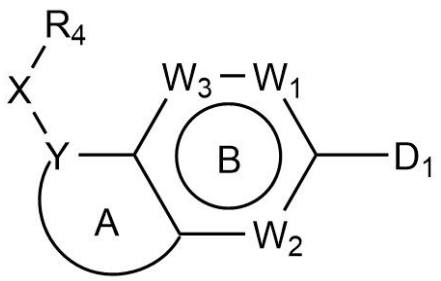
ＥＡＥマウスに対する免疫の時から１日２回の５０～１２５ｍｇ／ｋｇにて式Ｉ又はＩａの化合物を投与し、抗炎症活性を評価した。このモデルでは、ＥＡＥはメスＣ５７Ｂｌ／６マウスにおけるＭＯＧ$_{35-55}$／ＣＦＡの免疫及び百日咳毒素の注射によって誘導する。

【表１０】

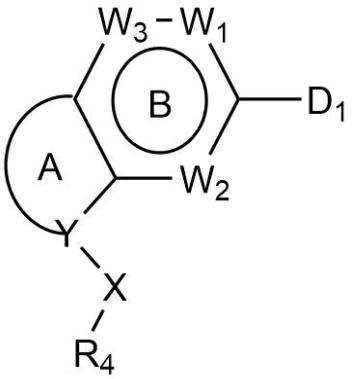
表１０．ＭＳの実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）モデルにおける生体内有効性

実施例化合物	生体内活性
実施例7	活性がある

【０４２０】
実施例１５：外部ＭＯＧ刺激によって刺激された脾細胞及びリンパ球の培養に由来するＴ細胞の機能に対する生体外効果
ＭＯＧ／ＣＦＡによってマウスを免疫し、同時に１日２回の投薬計画にて化合物で１１日間処理した。鼠径リンパ節及び脾臓を採取し、リンパ球と脾細胞について培養を設定し、外部抗原（ＭＯＧ）で７２時間刺激した。サイトメトリービーズアレイアッセイを用いてこれらの培養の上清をＴｈ１、Ｔｈ２及びＴｈ１７サイトカインについて分析した。
【０４２１】
実施例１６：ＭＭ１．ｓ細胞を用いた多発性骨髄腫異種移植モデルの胸腺欠損ヌードマウス系統における生体内有効性
標準の細胞培養条件下でＭＭ１．ｓ細胞（ＡＴＣＣ）を増殖させ、６～７週齢の（ＮＣｒ）ｎｕ／ｎｕフィソル（ｆｉｓｏｌ）系メスマウスに左下脇腹にて１００μＬのＰＢＳ＋１００μＬのマトリゲル中の動物当たり１０×１０^{6}個の細胞を注入する。ＭＭ１．ｓ細胞注入後のおよそ２１日目までに、平均約１２０ｍｍ^{3}の腫瘍容積（（Ｌ×Ｗ×Ｈ）／２）に基づいてマウスを無作為化する。体重ｋｇ当たり１０ｍＬの投与容量でのＥＡ００６製剤における１日２回の７５ｍｇ／ｋｇの化合物をマウスに経口で投与する。投与期間から開始して隔日に電子微細ノギスによって腫瘍測定を行い、体重を測定する。溶媒対照動物に対して平均腫瘍容積、腫瘍増殖阻害比率（ＴＧＩ）及び体重の％変化を比較する。エクセルにてスチューデントのｔ検定を用いて平均値、統計的解析及び群間の比較を算出する。
【０４２２】
本明細書で開示される本明細書の考慮及び本開示の実践から本開示の他の実施形態が当業者に明らかであろう。本明細書及び実施例は例示のみとして見なされることが意図され、本開示の真の範囲及び精神は下記の態様および以下のクレームによって示される。
［態様１］
式Ｉｂ又は式ＩＩｂ
【化１２６】



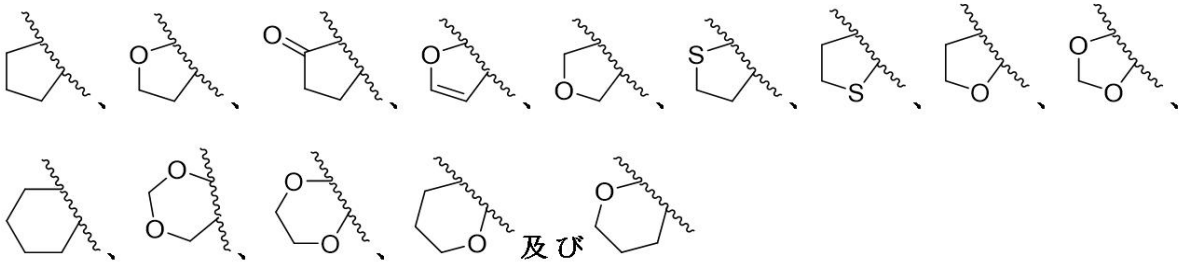
式Ｉｂ



式ＩＩｂ

［式中、
Ａは、環Ｂに縮合する５員環又は６員環の単環式複素環から選択され、
ただし、Ａは、置換された又は非置換の

【化１２７】



であることはできず；

Ｂは、６員環芳香族の炭素環又は複素環であり；

ＹはＮ及びＣから選択され；

W_1はＮ及びCR_1から選択され；

W_2はＮ及びCR_2から選択され；

W_3はＮ及びCR_3から選択され；

W_1、W_2及びW_3は互いに同一であっても異なっていてもよく；

Ｘは、－ＮＨ－、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-CH_2CH_2NH-$、$-CH_2CH_2S-$、－Ｃ（Ｏ）－、$-C(O)CH_2-$、$-C(O)CH_2CH_2-$、$-CH_2C(O)-$、$-CH_2CH_2C(O)-$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、$-C(O)NHCH_2-$、$C(O)OCH_2-$、$-C(O)SCH_2-$から選択され、その際、１以上の水素は独立して重水素、ヒドロキシ、メチル、ハロゲン、$-CF_3$、ケトンで置き換えられてもよく、Ｓはスルホキシド又はスルホンに酸化されてもよく；

R_4は、３～７員環の炭素環及び複素環から選択され；

D_1は、D_1がD_1環の中で二重結合の一部である炭素原子を介してＢ環に連結される５員環の単環式複素環から選択され；

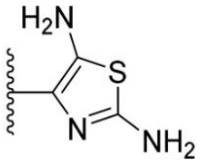
R_1及びR_2は独立して水素、重水素、アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－チオアルキル、アルコキシ、ケトン、エステル、カルボン酸、尿素、カルバメート、アミノ、アミド、ハロゲン、スルホン、スルホキシド、スルフィド、スルホンアミド、及び－ＣＮから選択され；

R_3は、水素、$-NH_2$、－ＣＮ、$-N_3$、ハロゲン、$-NO_2$、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、$-NHC(O)Me$、$-NHSO_2Me$、シクロアミノ、シクロアミド、－ＯＨ、$-SO_2Me$、$-SO_2Et$、$-CH_2NH_2$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)OMe$及び重水素から選択される；

ただし、

R_3が水素であり、Ａが５員環の環であるならば、D_1は

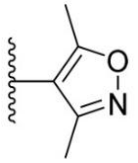
【化１２８】



であることができず；

D_1が

【化１２９】



であり、R_2及びR_3が水素であり、R_1が－ＯＭｅであるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は

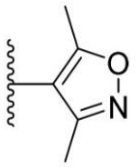
【化１３０】



とは異なり；

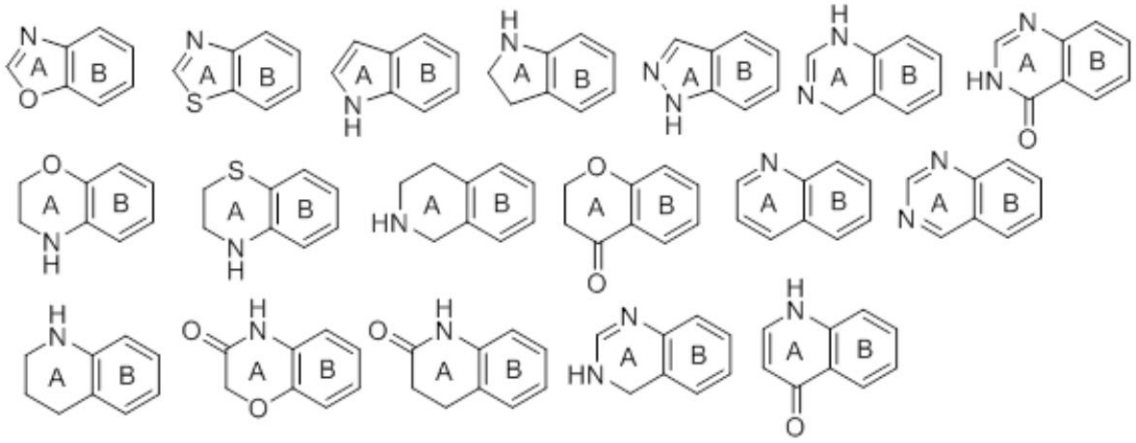
D_1が

【化１３１】



であり、R_1、R_2、R_3のそれぞれが水素であるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は、

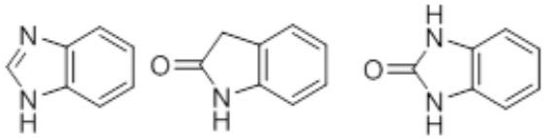
【化１３２】



ではなく；

R_1、R_2、R_3のそれぞれが水素であるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は

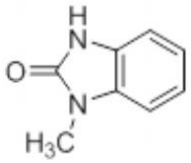
【化１３３】



ではなく；

R_1、R_2、R_3のそれぞれが水素であるならば、Ａ－Ｂ二環式の環は

【化１３４】



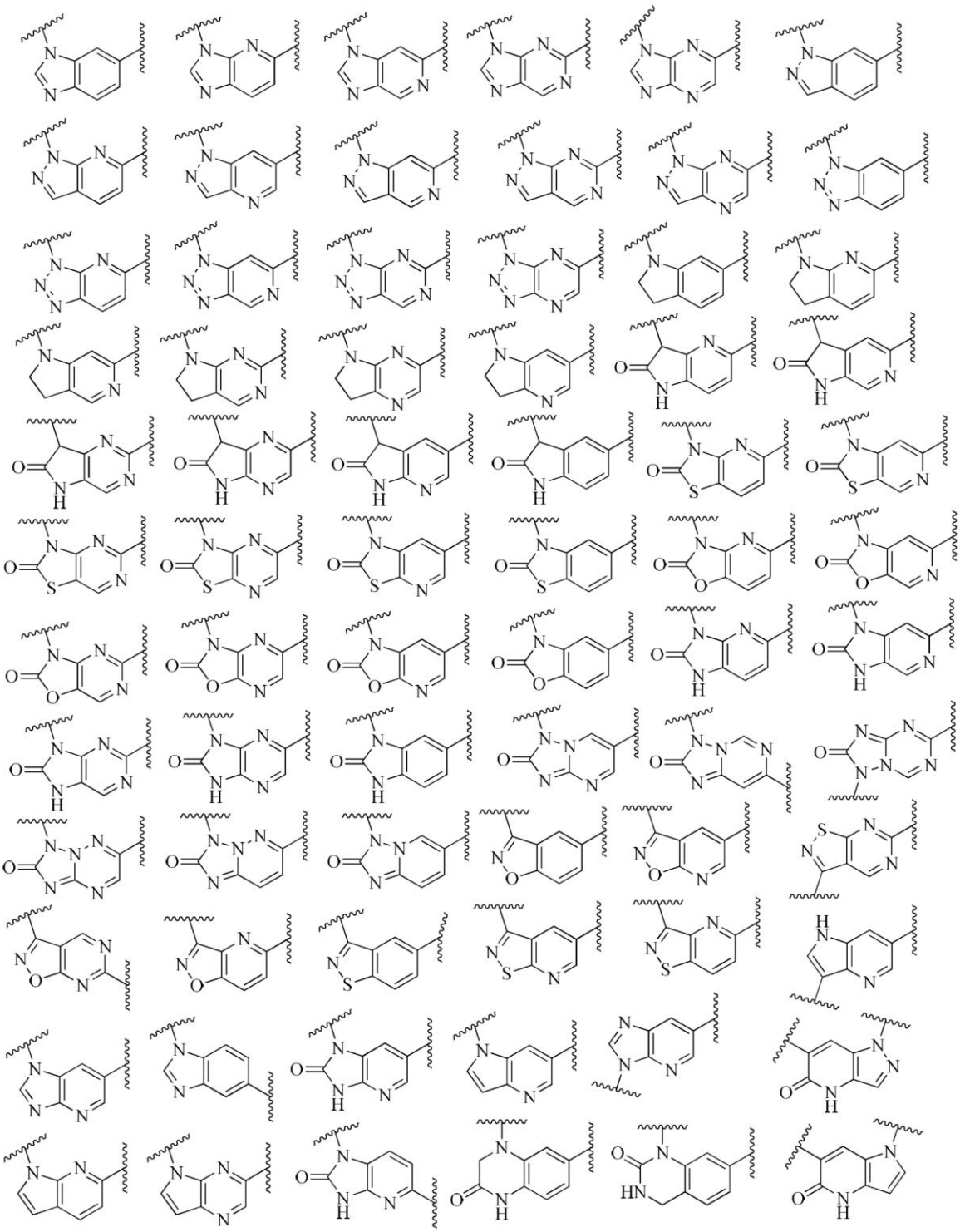
ではない］

で示される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、もしくは水和物。

［態様２］

Ａ－Ｂ二環式の環が

【化１３５】

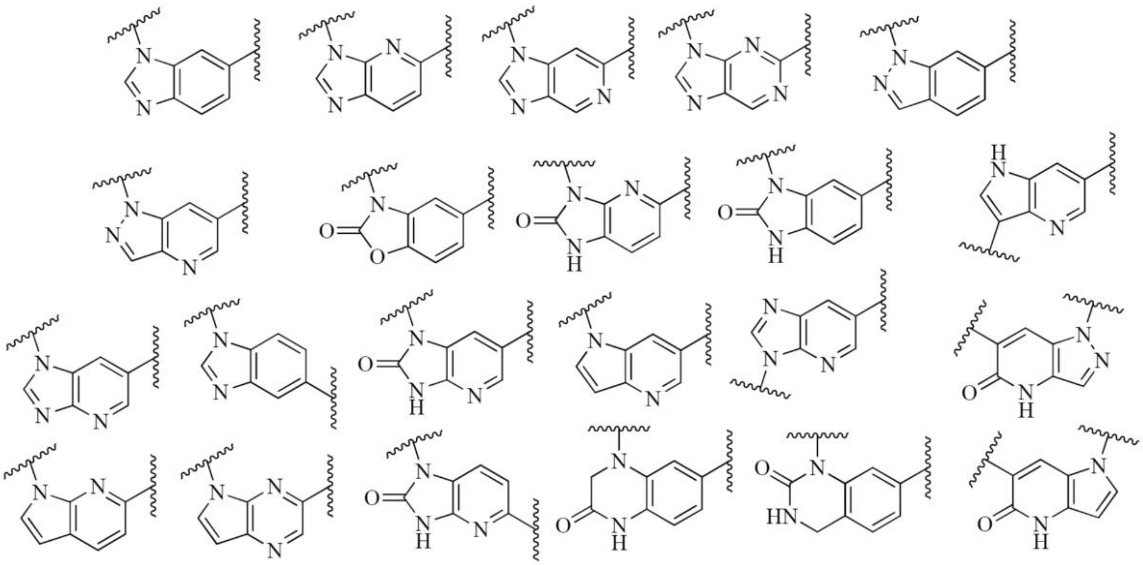


から選択される、上記態様１に記載の化合物。

［態様３］

Ａ－Ｂ二環式の環が

【化１３６】

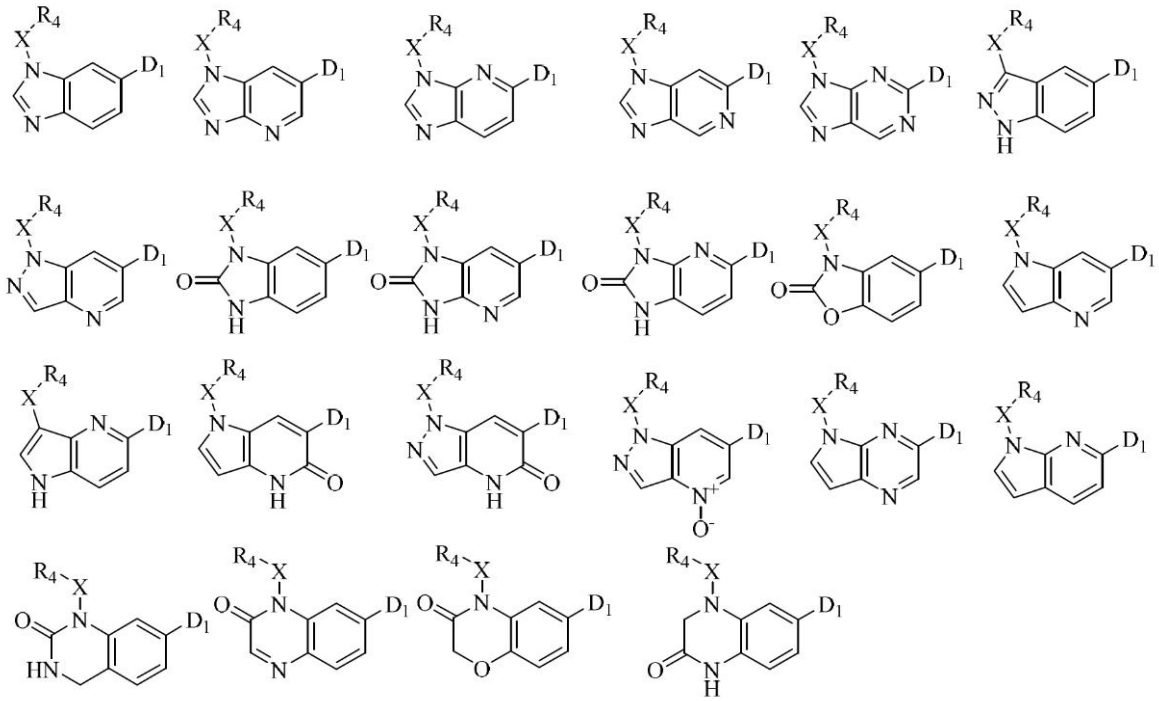


から選択される、上記態様２に記載の化合物。

［態様４］

水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）から独立して選択される基によって置換されていてもよい、

【化１３７】



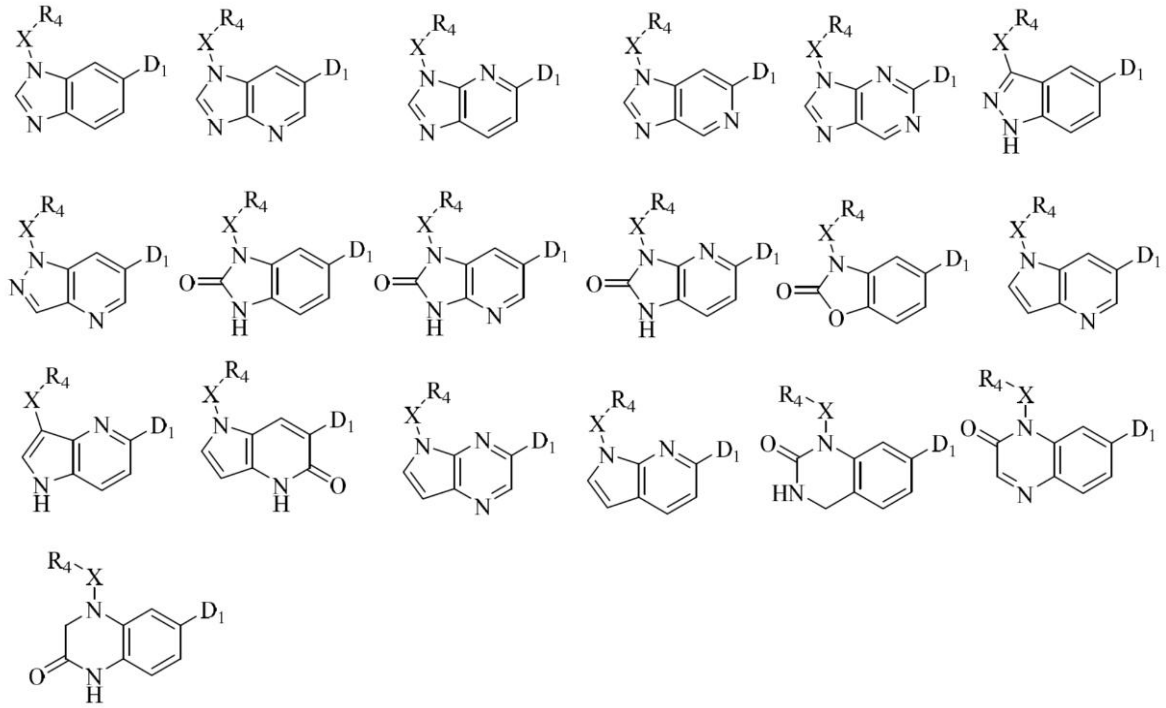
から選択される、上記態様１に記載の化合物。

［態様５］

水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、ア

ルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）から独立して選択される基によって置換されていてもよい、

【化１３８】

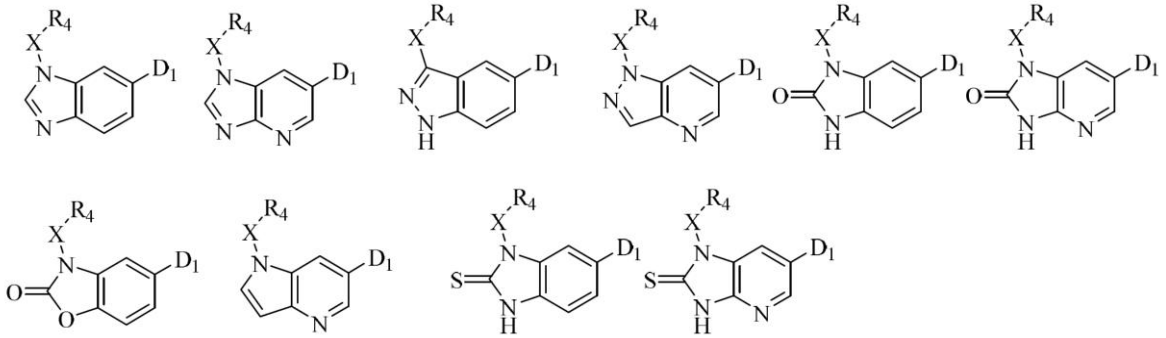


から選択される、上記態様１に記載の化合物。

［態様６］

水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）から独立して選択される基によって置換されていてもよい、

【化１３９】

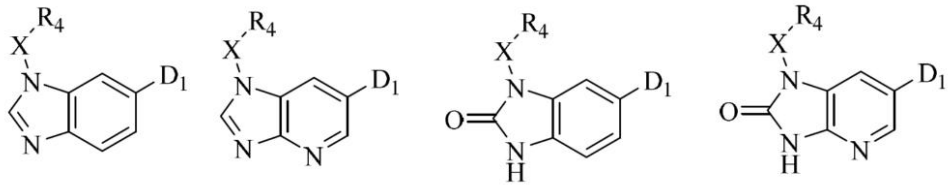


から選択される、上記態様１に記載の化合物。

［態様７］

水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）から独立して選択される基によって置換されていてもよい、

【化１４０】

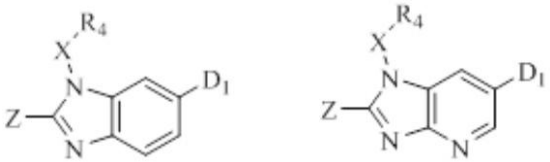


から選択される、上記態様１に記載の化合物。

［態様８］

Ｚが水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）から選択される

【化１４１】



から選択される、上記態様１に記載の化合物。

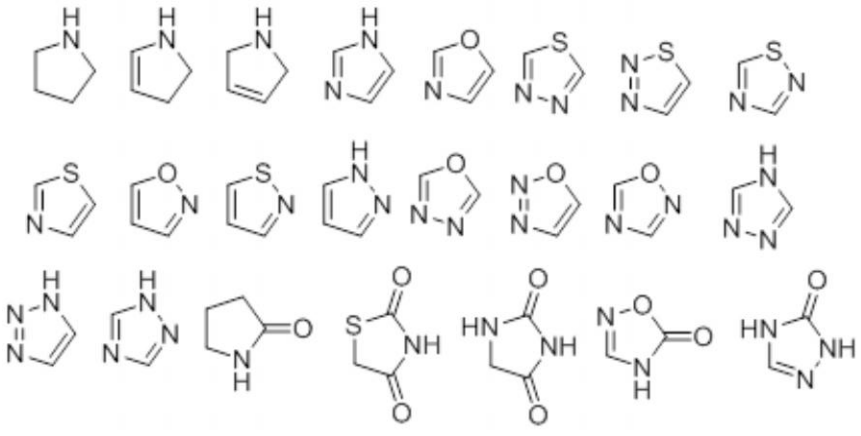
［態様９］

Ｒ$_4$が３～７員環の炭素環である、上記態様１～８のいずれか１つに記載の化合物。

［態様１０］

Ｄ$_1$が、それぞれが水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換されていてもよい、水素、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－ＮＭｅ$_2$、ＮＭｅＥｔ、－ＮＥｔ$_2$、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＮＥｔ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－ＣＦ$_3$、ＣＮ、－Ｎ$_3$、ケトン（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－ＳＯ$_2$アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＳＯ$_2$Ｅｔ、－ＳＯ$_2$Ｐｒ）、－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、－ＣＯＯＨ、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）によって置換されていてもよい、

【化１４２】

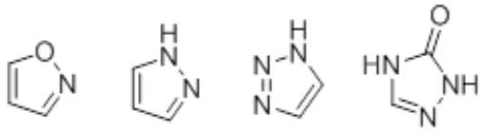


のような、しかし、これらに限定されない５員環の単環式複素環から選択される、上記態様１～９のいずれか１つに記載の化合物。

［態様１１］

D_1が、それぞれが水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、オキソ及び／又はチオ－オキソによって置換されていてもよい、水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）、アルコキシ（C_1－C_4）（たとえば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、アミノ（たとえば、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－ＮＨＥｔ、－ＮＨｉＰｒ、－ＮＨＢｕ－NMe_2、ＮＭｅＥｔ、－NEt_2、－ＮＥｔＢｕ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨアルキル）、ハロゲン（たとえば、Ｆ、Ｃｌ）、アミド（たとえば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－Ｃ（Ｏ）NEt_2、－Ｃ（Ｏ）ＮｉＰｒ）、－CF_3、ＣＮ、－N_3、ケトン（C_1－C_4）（たとえば、アセチル、－Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（Ｏ）Ｐｒ）、－Ｓ（Ｏ）アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－Ｓ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（Ｏ）Ｅｔ）、－SO_2アルキル（C_1－C_4）（たとえば、－SO_2Ｍｅ、－SO_2Ｅｔ、－SO_2Ｐｒ）、－チオアルキル（C_1－C_4）（たとえば、－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、－ＳＢｕ）、－ＣＯＯＨ、及び／又はエステル（たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｃ（Ｏ）ＯＢｕ）によって置換されていてもよい、

【化１４３】



のような、しかし、これらに限定されない５員環の単環式複素環から選択される、上記態様１～１０のいずれか１つに記載の化合物。

［態様１２］

D_1が、それぞれが水素、－ＯＨ、－Ｆ及び－ＮＨ2によって置換されていてもよい、水素、重水素、アルキル（Ｃ１－Ｃ４）（たとえば、メチル、エチル、プロピル）によって置換されていてもよい、５員環の単環式複素環から選択される、上記態様１～１１のいずれか１つに記載の化合物。

［態様１３］

D_1が、酸素１つと１又は２の窒素を含有し、それぞれが水素、－ＯＨ、－Ｆ及び－NH_2によって置換されていてもよい、水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル）によって置換されていてもよい、５員環の単環式複素環から選択され、前記複素環が炭素／炭素結合を介して分子の残りに接続される、上記態様１～１０のいずれか１つに記載の化合物。

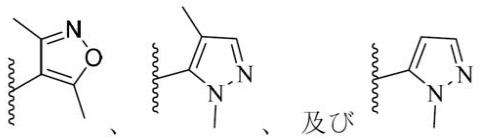
［態様１４］

D_1が、それぞれが水素、－ＯＨ、－Ｆ及び－NH_2によって置換されていてもよい、水素、重水素、アルキル（C_1－C_4）（たとえば、メチル、エチル、プロピル）によって置換されていてもよい、イソオキサゾール又はピラゾールである、上記態様１～１０のいずれか１つに記載の化合物。

［態様１５］

D_1が、

【化１４４】



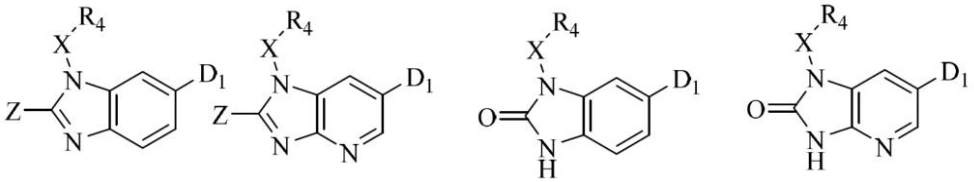
から選択される、上記態様１４に記載の化合物。

［態様１６］

W_1がCR_1であり、R_1が水素、重水素、－ＯＨ、－NH_2、メチル、ハロゲン及び

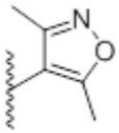
－ＣＮから選択される、上記態様１～１５のいずれか１つに記載の化合物。
［態様１７］
W_1がＣＨである、上記態様１～１６のいずれか１つに記載の化合物。
［態様１８］
W_2がCR_2であり、R_2が水素、重水素、－ＯＨ、$-NH_2$、メチル、ハロゲン及び－ＣＮから選択される、上記態様１～１７のいずれか１つに記載の化合物。
［態様１９］
W_2がＣＨである、上記態様１～１８のいずれか１つに記載の化合物。
［態様２０］
W_1及びW_2の少なくとも一方が窒素である、上記態様１～１５のいずれか１つに記載の化合物。
［態様２１］
W_3が窒素である、上記態様１～２０のいずれか１つに記載の化合物。
［態様２２］
W_3がCR_3であり、R_3が水素、$-NH_2$、及びハロゲンから選択される、上記態様１～２０のいずれか１つに記載の化合物。
［態様２３］
R_3が水素及び$-NH_2$から選択される、上記態様２２に記載の化合物。
［態様２４］
R_3が$-NH_2$である、上記態様２３に記載の化合物。
［態様２５］
Ｘが$-CH_2-$、－ＣＨ（ＣＨ３）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－ＮＨ－、CH_2CH_2-から選択され、その際、１以上の水素が独立して重水素又はハロゲンで置き換えられ得る、上記態様１～２４のいずれか１つに記載の化合物。
［態様２６］
Ｘが$-CH_2-$、$CH(CH_3)$－、及び－ＮＨ－から選択され、その際、１以上の水素が独立して重水素又はハロゲンで置き換えられ得る、上記態様２５に記載の化合物。
［態様２７］
Ｘが$-CH_2-$、－ＣＨ（CH_3）－から選択され、その際、１以上の水素が独立して重水素又はハロゲンで置き換えられ得る、上記態様２６に記載の化合物。
［態様２８］
R_1が、水素、重水素、アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－チオアルキル、アルコキシ、ケトン、エステル、カルボン酸、尿素、カルバメート、アミノ、アミド、ハロゲン、炭素環、複素環、スルホン、スルホキシド、スルフィド、スルホンアミド、及び－ＣＮから選択される、上記態様１～２７のいずれか１つに記載の化合物。
［態様２９］
R_2が、水素、重水素、アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－チオアルキル、アルコキシ、ケトン、エステル、カルボン酸、尿素、カルバメート、アミノ、アミド、ハロゲン、炭素環、複素環、スルホン、スルホキシド、スルフィド、スルホンアミド、及び－ＣＮから選択される、上記態様１～２８のいずれか１つに記載の化合物。
［態様３０］
R_1及びR_2が、水素、重水素、アルキル、$-NH_2$、－チオアルキル、アルコキシ、アミノ、アミド、ハロゲン、炭素環、複素環、及び－ＣＮから選択される、上記態様１～２９のいずれか１つに記載の化合物。
［態様３１］
R_1及びR_2が独立して、水素、重水素、アルキル（C_1-C_6）、$-NH_2$、－チオアルキル（C_1-C_6）、アルコキシ（C_1-C_6）、アミノ及びアミドから選択される、上記態様１～３０のいずれか１つに記載の化合物。
［態様３２］
R_1及びR_2が水素である、上記態様１～３１に記載の化合物。

［態様３３］
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及びＲ$_3$の少なくとも１つが水素とは異なる、上記態様１～３１のいずれか１つに記載の化合物。
［態様３４］
Ｒ$_4$が５～６員環の炭素環から選択される、上記態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物。
［態様３５］
Ｒ$_4$が、水素、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、ＣＮ、－及び－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）から独立して選択される１以上の基によって置換されていてもよい小分子シクロアルキル（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）及びフェニル環から選択され、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルがＦ、Ｃｌ又はＢｒによって置換されていてもよい、上記態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物。
［態様３６］
Ｒ$_4$が、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、ＣＮ、及び－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）から独立して選択される１以上の基によって置換されていてもよいフェニル環であり、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルがＦ、Ｃｌ又はＢｒによって置換されていてもよい、上記態様１～３５のいずれか１つに記載の化合物。
［態様３７］
Ｒ$_4$が、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、ＣＮ、及び－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）から独立して選択される１以上の基によって置換されていてもよいアリールから選択され、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルがＦ、Ｃｌ又はＢｒによって置換されていてもよい、上記態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物。
［態様３８］
アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びブチルから選択され、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）がメトキシ、エトキシ及びイソプロポキシから選択され、ハロゲンがＦ及びＣｌから選択され、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）が－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、及び－Ｓｂｕから選択される、上記態様３５～３７のいずれか１つに記載の化合物。
［態様３９］
－Ｘ－Ｒ$_4$が－ＣＨ$_2$アリールから選択される、上記態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物。
［態様４０］
Ａ－Ｂ二環式の環が
【化１４５】



から選択され、式中、
Ｚが、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、カルボキシルから選択され；
Ｄ$_1$が

【化１４６】



であり；

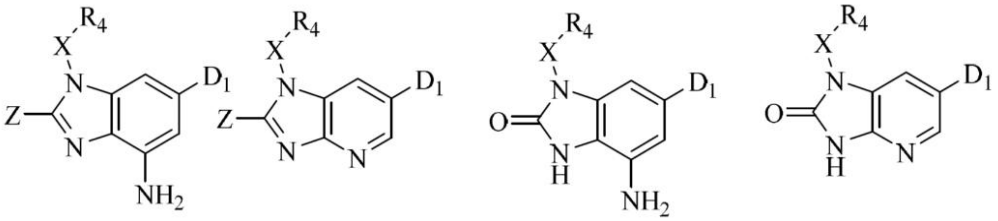
Ｘが－ＣＨ$_2$－及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され；

Ｒ$_4$が、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、ＣＮ、及び－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）から独立して選択される１以上の基によって置換されていてもよい、フェニル環であり、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルがＦ、Ｃｌ又はＢｒによって置換されていてもよい、上記態様１に記載の化合物。

［態様４１］

Ａ－Ｂ二環式の環が

【化１４７】



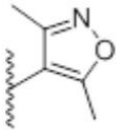
から選択され、

式中

Ｚが、水素、重水素、－ＮＨ$_2$、アミノ（たとえば、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）$_2$、－ＮＨＰｈ、－ＮＨＢｎ、－ＮＨピリジル、－ＮＨ複素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）、－ＮＨ炭素環（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$））、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、アルケニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、及びアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）、カルボキシルから選択され；

Ｄ$_1$が

【化１４８】



であり；

Ｘが－ＣＨ$_2$－及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され；

Ｒ$_4$が、重水素、アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、アルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、ＣＮ、及び－チオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）から独立して選択される１以上の基によって置換されていてもよい、フェニル環であり、各アルキル、アルコキシ及びチオアルキルがＦ、Ｃｌ又はＢｒによって置換されていてもよい、上記態様１に記載の化合物。

［態様４２］

Ｒ$_4$フェニル環が、１以上の、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びブチルから選択されるアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）；メトキシ、エトキシ及びイソプロポキシから選択されるアルコキシ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）；Ｆ及びＣｌから選択されるハロゲン；及び－ＳＭｅ、－ＳＥｔ、－ＳＰｒ、及び－Ｓｂｕから選択されるチオアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）によって置換されていてもよい、上記態様４０又は４１に記載の化合物。

［態様４３］

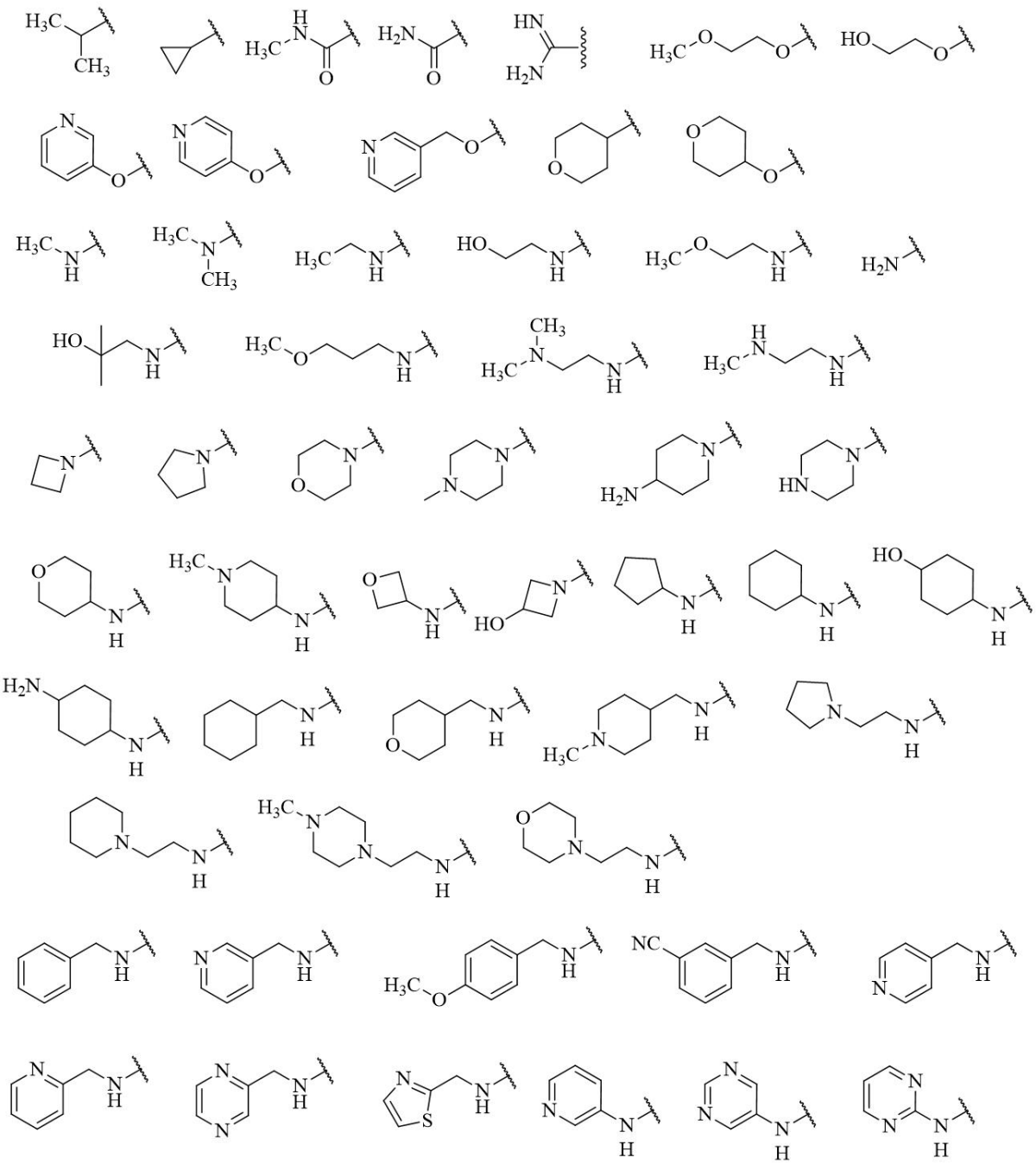
Ｚが水素及びアミノから選択される、上記態様４０～４２のいずれか１つに記載の化合物。

［態様４４］

Ｚが、

【化１４９】

-Me, -CF_3, -Et, CH_3CH_2O-, CF_3CH_2-, -SMe, -SOMe, -SO_2Me, -CN,

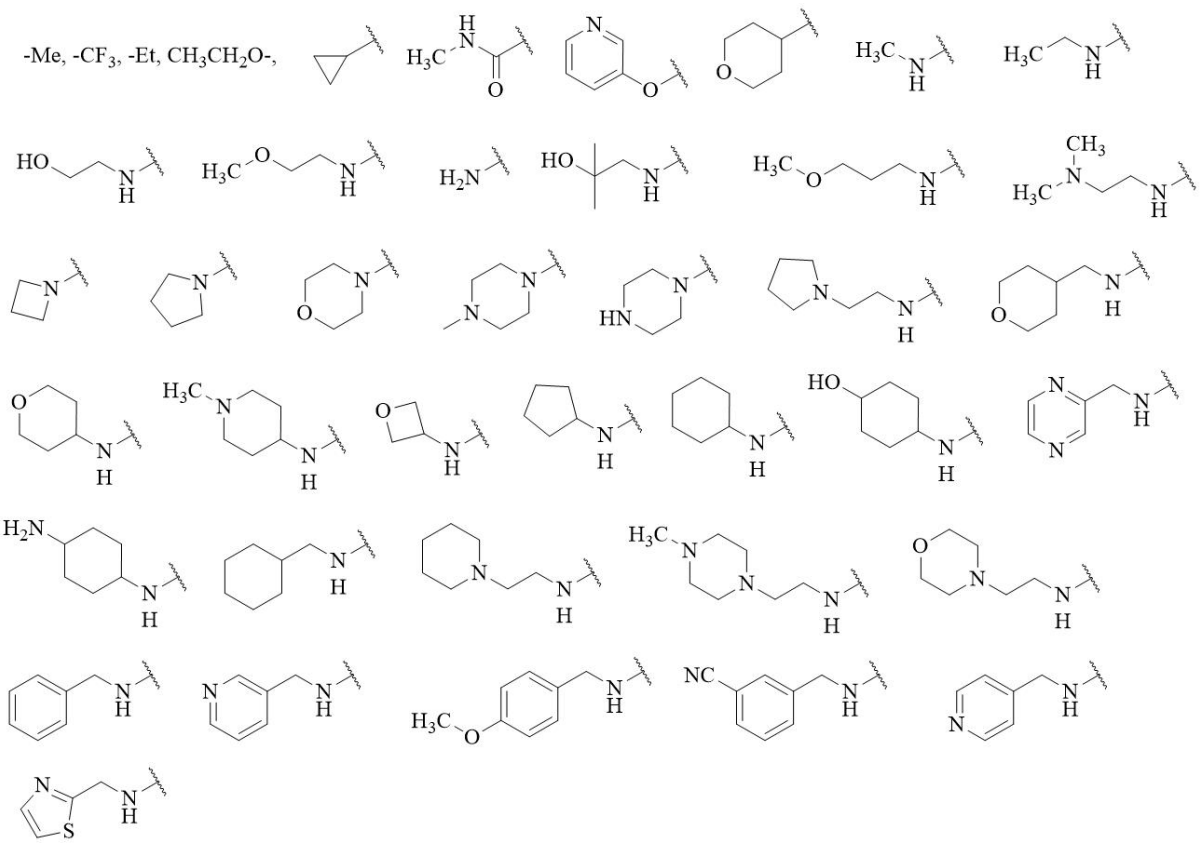


から選択される、上記態様４０～４２のいずれか１つに記載の化合物。

［態様４５］

Ｚが、

【化１５０】



から選択される、上記態様４４に記載の化合物。

［態様４６］

９－ベンジル－２－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；

３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；

１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；

４－（３－ベンジル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；

４－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；

３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；

１－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－アミン；

Ｎ，１－ジベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；

１－ベンジル－７－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）キノキサリン－２（１Ｈ）－オン；

１－ベンジル－７－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－２（１Ｈ）－オン；

４－（１－ベンジル－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル

）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（シクロプロピルメチル）－２－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－エトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン；
メチル　１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボキシレート；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボキサミド；
４－（アミノメチル）－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－フェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－アミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン　４－オキシド；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
４－（３－ベンジル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
３，５－ジメチル－４－（１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
４－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン　５－オキシド；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－アミン；
４－（１－ベンジル－３－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボアルデヒド；
１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）エタノン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル　ホルメート；
４－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－

イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）ベンズアミド；
４－（１－ベンジル－３－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
３，５－ジメチル－４－（３－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
３，５－ジメチル－４－（１－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
４－（３－（４－クロロベンジル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（４－クロロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（３－（４－フルオロベンジル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
３，５－ジメチル－４－（３－（ピリジン－２－イルメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
３，５－ジメチル－４－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
４－（１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（５－（４－フルオロベンジル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン；
４－（１－（４－フルオロベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
３－（（５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）アミノ）ベンゾニトリル；
４－（１－（４－フルオロベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－ベンジル－２－エトキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（４－メトキシベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；

４－（１－（シクロプロピルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド；
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）エタンスルホンアミド；
４－（１－ベンジル－４－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
７－アミノ－３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（チオフェン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
４－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）ベンゾニトリル；
４－（１－ベンジル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン；
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（（５－メチルチオフェン－２－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
４－（１－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
５－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）チオフェン－２－カルボニトリル；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン　４－オキシド；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル　アセテート；
１－ベンジル－６－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
１－ベンジル－６－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
４－（１－（４－クロロベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（（６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）フェノール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボニトリル；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボニトリル；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－モルフォ

リノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル；
４－（１－ベンジル－３－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－アミノ－１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（４－クロロベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－２－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
４－（１－（３，４－ジクロロベンジル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
２－（アゼチジン－１－イル）－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
３，５－ジメチル－４－（１－（チオフェン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）アセトアミド；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－アミン；
１－（３，４－ジクロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－４－アミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－メトキシベンジル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（チオフェン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
３，５－ジメチル－４－（２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）イソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド；

６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
４－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン；
４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－（１－（シクロブチルメチル）－２－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（シクロペンチルメチル）－２－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－（エチルアミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド；
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－エトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド；
４－（１－ベンジル－４－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
３－ベンジル－５－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
（Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２－メチル－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）イソオキサゾール；
（Ｒ）－３，５－ジメチル－４－（２－メチル－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）イソオキサゾール；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；
４－（１－ベンジル－２－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－ヒドロキシベンジル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
Ｎ－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド；
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－エチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン；
４－（１－ベンジル－４－ニトロ－２－（ピロリジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－ベンジル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；

１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；
４－（１－ベンジル－２－シクロプロピル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－Ｎ６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４，６－ジアミン；
（Ｓ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
（Ｒ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
Ｎ，１－ジベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン；
Ｎ２，１－ジベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン；
Ｎ，１－ジベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－２－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン；
Ｎ－（１－ベンジル－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン；
４－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－２（１Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン；
４－（１－ベンジル－４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－エチル－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン；
１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ２－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン；
４－アミノ－１－（シクロプロピルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；

４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－フルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
Ｎ－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド；
４－（１－ベンジル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－２（１Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
４－（１－ベンジル－２－メチル－４－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
（Ｓ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－オール；
（Ｒ）－４－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－２（１Ｈ）－オン；
４－（１－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン；
１－ベンジル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
４－アミノ－１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－チオン；
（Ｓ）－４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－アミノ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
４－（１－ベンジル－２，７－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）モルフォリン；
１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アゼチジン－２－オン；
１－ベンジル－２－メチル－６－（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；

４－（４－ブロモ－２－メチル－１－フェネチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（４－ブロモ－２－メチル－１－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（７－ブロモ－２－メチル－１－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（４－ブロモ－２－メチル－１－（２－フェノキシエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（７－ブロモ－２－メチル－１－（２－フェノキシエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（シクロヘキシルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（シクロペンチルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（シクロブチルメチル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
４－（１－ベンジル－２－（ピロリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
２－（（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アミノ）エタノール；
１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アゼチジン－３－オール；
１－ベンジル－３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－アミノ－１－ベンジル－３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
（４－ブロモ－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）（フェニル）メタノン；
１－ベンジル－２－メチル－６－（５－メチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミン；
１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
Ｎ－（１－ベンジル－３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アセトアミド；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－２－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン；
４－（（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アミノ）シクロヘキサノール；
４－（１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン；
４－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－（シクロペンチルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
４－（１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－

イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）モルフォリン；
４－（２－（アゼチジン－１－イル）－１－（シクロブチルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
Ｎ１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン；
４－（１－ベンジル－２－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－Ｎ－シクロペンチル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－モルフォリノエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
３－（（（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アミノ）メチル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
（Ｓ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
４－（１－ベンジル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
１－（シクロペンチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－（シクロブチルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン
Ｎ１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン；
１－ベンジル－Ｎ－（シクロヘキシルメチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（３－メトキシプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピラジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；

１－（４－クロロベンジル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－Ｎ－シクロヘキシル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
４－（１－ベンジル－２－（ピリジン－３－イルオキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－（（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アミノ）－２－メチルプロパン－２－オール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
（Ｒ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－４－ニトロ－１－（１－フェニルエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン；
４－（１－ベンジル－７－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキシイミドアミド；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキサミド；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン；
１－（１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－オール；
４－（１－ベンジル－２－（ピリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール；
１－ベンジル－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン及び；
３－（１－ベンジル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オンから選択される化合物；
又はその立体異性体、互変異性体、塩、又は水和物。

［態様４７］
上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、薬学上許容可能な塩、又は水和物と、薬学上許容可能なキャリアとを含む医薬組成物。

［態様４８］
治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、ＢＥＴタンパク質の機能を阻害する方法。

［態様４９］
治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、ＢＥＴタンパク質に関連する自己免疫疾患又は炎症性疾患を治療する方法。

［態様５０］

自己免疫性疾患又は炎症性疾患が、急性散在性脳脊髄炎、無ガンマグロブリン血症、アレルギー性疾患、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性心筋炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、チャーグ・ストラウス症候群、クローン病、コーガン症候群、ドライアイ症候群、本態性混合型クリオグロブリン血症、皮膚筋炎、デビック病、脳炎、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、巨細胞性動脈炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（Ｗｅｇｅｎｅｒ’ｓ）、グレーブス病、ギラン.バレー症候群、ハシモト甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、特発性肺線維症、ＩｇＡ腎症、封入体筋炎、Ｉ型糖尿病、間質性膀胱炎、カワサキ病、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、ループス（ＳＬＥ）、微視的多発性血管炎、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、視神経炎、天疱瘡、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、再発性多発性軟骨炎、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、タカヤス動脈炎、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎及び白斑から選択される上記態様４９に記載の方法。

［態様５１］

ＩＬ－６及び／又はＩＬ－１７の調節異常を特徴とする急性の又は慢性の非自己免疫性炎症性疾患の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様５２］

急性の又は慢性の非自己免疫性炎症性疾患が、副鼻腔炎、肺炎、骨髄炎、胃炎、腸炎、歯肉炎、虫垂炎、過敏性大腸症候群、組織移植拒絶、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、敗血症性ショック、変形性関節症、急性痛風、急性肺損傷、急性腎不全、火傷、ヘルクスハイマー反応及びウイルス感染に関連したＳＩＲＳから選択される上記態様５１に記載の方法。

［態様５３］

急性の又は慢性の非自己免疫性炎症性疾患が、関節リウマチ（ＲＡ）及び多発性硬化症（ＭＳ）から選択される上記態様５１に記載の方法。

［態様５４］

ＢＥＴ阻害に感受性であるｍｙｃファミリー癌タンパク質の過剰発現、転座、増幅又は再構成に関連する癌の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様５５］

癌が、Ｂ－急性リンパ性白血病、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、原発性形質細胞白血病、非定型カルチノイド肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、胃癌、膠芽細胞腫、肝細胞癌、大細胞神経内分泌癌、髄芽細胞腫、黒色腫、結節性黒色腫、表在性拡大型、神経芽細胞腫、食道扁平上皮癌、骨肉腫、卵巣癌、前立腺癌、腎明細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫及び小細胞肺癌から選択される上記態様５４に記載の方法。

［態様５６］

ＢＥＴタンパク質の過剰発現、転座、増幅又は再構成に関連する癌の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様５７］

癌が、ＮＵＴ正中線癌、Ｂ細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、食道癌、頭頸部の扁平上皮癌及び結腸癌から選択される上記態様５６に記載の方法。

［態様５８］

癌遺伝子を調節するのにｐＴＥＦｂ（Ｃｄｋ９／サイクリンＴ）及びＢＥＴタンパク質

に依存する癌の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様５９］

癌が、慢性リンパ性白血病及び多発性骨髄腫、濾胞性リンパ腫、胚中心表現型を伴うびまん性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫及び活性化異型大細胞リンパ腫、神経膠芽腫及び原発性神経外胚葉性腫瘍、横紋筋肉腫、前立腺癌、及び乳癌から選択される上記態様５８に記載の方法。

［態様６０］

ＢＥＴ反応性遺伝子、ＣＤＫ６、Ｂｃｌ２、ＴＹＲＯ３、ＭＹＢ及びｈＴＥＲＴの上方調節に関連する癌の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様６１］

癌が、膵臓癌、乳癌、結腸癌、膠芽細胞腫、腺様嚢胞癌、Ｔ細胞多型性白血病、悪性神経膠腫、膀胱癌、髄芽細胞腫、甲状腺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、バレット腺癌、肝癌、前立腺癌、前骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫、小細胞肺癌、及び腎癌から選択される上記態様５８に記載の方法。

［態様６２］

ＢＥＴ阻害の効果に感受性である癌の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様６３］

癌が、ＮＵＴ正中線癌（ＮＭＶ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性Ｂリンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、黒色腫、混合系列白血病、多発性骨髄腫、前骨髄性白血病（ＰＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、神経膠芽腫、髄芽細胞腫、肺癌（ＮＳＣＬＣ、ＳＣＬＣ）及び結腸癌から選択される上記態様６２に記載の方法。

［態様６４］

上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物が他の治療剤、化学療法剤又は抗増殖剤と併用される上記態様４８～６３のいずれか１つに記載の方法。

［態様６５］

治療剤が、ＡＢＴ－７３７、アザシチジン（ビダザ）、ＡＺＤ１１５２（バラセルチブ）、ＡＺＤ２２８１（オラパリブ）、ＡＺＤ６２４４（セルメチニブ）、ＢＥＺ２３５、ブレオマイシン硫酸塩、ボルテゾミブ（ベルケイド）、ブスルファン（ミレラン）、カンプトテシン、シスプラチン、サイクロホスファミド（クラフェン）、ＣＹＴ３８７、シタラビン（Ａｒａ－Ｃ）、ダカルバジン、ＤＡＰＴ（ＧＳＩ－ＩＸ）、デシタビン、デキサメタゾン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エトポシド、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、フラボピリドール（アルボシジブ）、ガネテシピブ（ＳＴＡ－９０９０）、ゲフィチニブ（イレッサ）、イダルビシン、イフォスファミド（ミトキサナ）、ＩＦＮａ２ａ（ロフェロンＡ）、メルファラン（アルケラン）、メタゾラストン（トモゾロミド）、メトフォルミン、ミトキサントロン（ノバントロン）、パクリタキセル、フェンフォルミン、ＰＫＣ４１２（ミドスタウリン）、ＰＬＸ４０３２（ベムラフェニブ）、ポマリドミド（ＣＣ－４０４７）、プレドニゾン（デルタゾン）、ラパマイシン、ラブリミド（レナリドミド）、ルキソリチニブ（ＩＮＣＢ０１８４２４）、ソラフェニブ（ネクサバール）、ＳＵ１１２４８（スニチニブ）、ＳＵ１１２７４、ビンブラスチン、ビンクリスチン（オンコビン）、ビノレルビン（ナベルビン）、ボリノスタット（ＳＡＨＡ）、及びＷＰ１１３０（デグラシン）から選択される上記態様６４に記載の方法。

［態様６６］

良性の軟組織腫瘍、骨腫瘍、脳及び脊髄の腫瘍、まぶた及び眼窩の腫瘍、肉芽腫、脂肪

腫、髄膜腫、多発性内分泌腺腫、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチン分泌腫瘍、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、膵臓の嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、ポリープ及び嚢胞、キャッスルマン病、慢性毛巣病、皮膚線維腫、毛嚢胞、化膿性肉芽腫、若年性ポリープ症候群、特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症及び心臓線維症から成る群から選択される良性の増殖性疾患又は線維性疾患の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様６７］

上方調節又はＡｐｏＡｉの転写及びタンパク質発現が有効である疾患又は障害の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様６８］

疾患が、循環器疾患、脂肪異常症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、メタボリックシンドローム及びアルツハイマー病である上記態様６７に記載の方法。

［態様６９］

代謝性の疾患又は障害の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様７０］

代謝性障害が、肥満に関連する炎症、ＩＩ型糖尿病及びインスリン抵抗性である上記態様６９に記載の方法。

［態様７１］

ウイルスに関連する癌の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様７２］

ウイルスが、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、カポジ肉腫関連ウイルス（ＫＳＨＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、メルケル細胞ポリオーマウイルス及びヒトサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）から選択される上記態様７１に記載の方法。

［態様７３］

ＨＩＶ感染の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を単独で又は抗レトロウイルス治療剤との併用で投与することを含む、前記方法。

［態様７４］

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、双極性障害、統合失調症、ルビンスタイン・テイビ症候群及び癲癇から選択される疾患又は障害の治療方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様７５］

男性避妊の方法であって、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

［態様７６］

上記態様４８～７５のいずれか１つに記載の治療方法で使用するために薬物を製造するための治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。

［態様７７］

ＢＥＴタンパク質の機能を阻害することによってＢＥＴに関連する疾患又は状態を治療するための治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。

［態様７８］
ＢＥＴタンパク質に関連する自己免疫性疾患又は炎症性疾患の治療方法における治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様７９］
自己免疫性疾患又は炎症性疾患が、急性散在性脳脊髄炎、無ガンマグロブリン血症、アレルギー性疾患、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性心筋炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、チャーグ・ストラウス症候群、クローン病、コーガン症候群、ドライアイ症候群、本態性混合型クリオグロブリン血症、皮膚筋炎、デビック病、脳炎、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、巨細胞性動脈炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（Ｗｅｇｅｎｅｒ’ｓ）、グレーブス病、ギラン.バレー症候群、ハシモト甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、特発性肺線維症、ＩｇＡ腎症、封入体筋炎、Ｉ型糖尿病、間質性膀胱炎、カワサキ病、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、ループス（ＳＬＥ）、微視的多発性血管炎、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、視神経炎、天疱瘡、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、再発性多発性軟骨炎、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、タカヤス動脈炎、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎及び白斑から選択される上記態様７８に記載の使用。
［態様８０］
ＩＬ－６及び／又はＩＬ－１７の調節異常を特徴とする急性の又は慢性の非自己免疫性炎症性疾患を治療するための治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様８１］
急性の又は慢性の非自己免疫性炎症性疾患が、副鼻腔炎、肺炎、骨髄炎、胃炎、腸炎、歯肉炎、虫垂炎、過敏性大腸症候群、組織移植拒絶、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、敗血症ショック、変形性関節症、急性痛風、急性肺損傷、急性腎不全、火傷、ヘルクスハイマー反応及びウイルス感染に関連したＳＩＲＳから選択される上記態様８０に記載の使用。
［態様８２］
急性の又は慢性の非自己免疫性炎症性疾患が、関節リウマチ（ＲＡ）及び多発性硬化症（ＭＳ）から選択される上記態様８０に記載の使用。
［態様８３］
ＢＥＴ阻害に感受性であるｍｙｃファミリー癌タンパク質の過剰発現、転座、増幅又は再構成に関連する癌を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様８４］
癌が、Ｂ－急性リンパ性白血病、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、原発性形質細胞白血病、非定型カルチノイド肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、胃癌、膠芽細胞腫、肝細胞癌、大細胞神経内分泌癌、髄芽細胞腫、黒色腫、結節性黒色腫、表在性拡大型、神経芽細胞腫、食道扁平上皮癌、骨肉腫、卵巣癌、前立腺癌、腎明細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫及び小細胞肺癌から選択される上記態様８３に記載の使用。
［態様８５］
ＢＥＴタンパク質の過剰発現、転座、増幅又は再構成に関連する癌を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様８６］

癌が、ＮＵＴ正中線癌、Ｂ細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、食道癌、頭頸部の扁平上皮癌及び結腸癌から選択される上記態様８５に記載の使用。

［態様８７］

癌遺伝子を調節するのにｐＴＥＦｂ（Ｃｄｋ９／サイクリンＴ）及びＢＥＴタンパク質に依存する癌を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。

［態様８８］

癌が、慢性リンパ性白血病及び多発性骨髄腫、濾胞性リンパ腫、胚中心表現型を伴うびまん性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫及び活性化異型大細胞リンパ腫、神経膠芽腫及び原発性神経外胚葉性腫瘍、横紋筋肉腫、前立腺癌、及び乳癌から選択される上記態様８７に記載の使用。

［態様８９］

ＢＥＴ反応性遺伝子、ＣＤＫ６、Ｂｃｌ２、ＴＹＲＯ３、ＭＹＢ及びｈＴＥＲＴの上方調節に関連する癌を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。

［態様９０］

癌が、膵臓癌、乳癌、結腸癌、膠芽細胞腫、腺様嚢胞癌、Ｔ細胞多型性白血病、悪性神経膠腫、膀胱癌、髄芽細胞腫、甲状腺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、バレット腺癌、肝癌、前立腺癌、前骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫、小細胞肺癌、及び腎癌から選択される上記態様８９に記載の使用。

［態様９１］

ＢＥＴ阻害の効果に感受性である癌を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。

［態様９２］

癌が、ＮＵＴ正中線癌（ＮＭＶ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性Ｂリンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、黒色腫、混合系列白血病、多発性骨髄腫、前骨髄性白血病（ＰＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、神経膠芽腫、髄芽細胞腫、肺癌（ＮＳＣＬＣ、ＳＣＬＣ）及び結腸癌から選択される上記態様９１に記載の使用。

［態様９３］

上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物が他の治療剤、化学療法剤又は抗増殖剤と併用される上記態様７７～９２のいずれか１つに記載の使用。

［態様９４］

治療剤が、ＡＢＴ－７３７、アザシチジン（ビダザ）、ＡＺＤ１１５２（バラセルチブ）、ＡＺＤ２２８１（オラパリブ）、ＡＺＤ６２４４（セルメチニブ）、ＢＥＺ２３５、ブレオマイシン硫酸塩、ボルテゾミブ（ベルケイド）、ブスルファン（ミレラン）、カンプトテシン、シスプラチン、サイクロホスファミド（クラフェン）、ＣＹＴ３８７、シタラビン（Ａｒａ－Ｃ）、ダカルバジン、ＤＡＰＴ（ＧＳＩ－ＩＸ）、デシタビン、デキサメタゾン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エトポシド、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、フラボピリドール（アルボシジブ）、ガネテシピブ（ＳＴＡ－９０９０）、ゲフィチニブ（イレッサ）、イダルビシン、イフォスファミド（ミトキサナ）、ＩＦＮａ２ａ（ロフェロンＡ）、メルファラン（アルケラン）、メタゾラストン（トモゾロミド）、メトフォルミン、ミトキサントロン（ノバントロン）、パクリタキセル、フェンフォルミン、ＰＫＣ４１２（ミドスタウリン）、ＰＬＸ４０３２（ベムラフェニブ）、ポマリドミド（ＣＣ－４０４７）、プレドニゾン（デルタゾン）、ラパマイシン、ラブリミド（レナリドミド）、ルキソリチニブ（ＩＮＣＢ０１８４２４）、ソラフェニブ（ネクサバール）、ＳＵ１１２４８（スニチニブ）、ＳＵ１１２７４、ビンブラスチン、ビンクリスチン（オンコビン）、ビノレルビン（ナベルビン）、ボリノスタット（ＳＡＨＡ）、及びＷＰ１１３０（デグラシン）から選択される上記態様９３に記載の使用。

［態様９５］
良性の軟組織腫瘍、骨腫瘍、脳及び脊髄の腫瘍、まぶた及び眼窩の腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腺腫、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチン分泌腫瘍、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、膵臓の嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、ポリープ及び嚢胞、キャッスルマン病、慢性毛巣病、皮膚線維腫、毛嚢胞、化膿性肉芽腫、若年性ポリープ症候群、特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症及び心臓線維症から成る群から選択される良性の増殖性疾患又は線維性疾患を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様９６］
上方調節又はＡｐｏＡ１の転写及びタンパク質発現が有効である疾患又は障害を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様９７］
疾患が、循環器疾患、脂肪異常症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、メタボリックシンドローム及びアルツハイマー病である上記態様９６に記載の使用。
［態様９８］
代謝性の疾患又は障害を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様９９］
代謝性障害が、肥満に関連する炎症、ＩＩ型糖尿病及びインスリン抵抗性である上記態様９８に記載の使用。
［態様１００］
ウイルスに関連する癌を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様１０１］
ウイルスが、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、カポジ肉腫関連ウイルス（ＫＳＨＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、メルケル細胞ポリオーマウイルス及びヒトサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）から選択される上記態様１００に記載の使用。
［態様１０２］
ＨＩＶ感染を治療するための単独での又は抗レトロウイルス治療剤との併用での治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様１０３］
アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、双極性障害、統合失調症、ルビンスタイン・テイビ症候群及び癲癇から選択される疾患又は障害を治療するための、治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。
［態様１０４］
男性避妊のための治療上有効な量の上記態様１～４６のいずれか１つに記載の化合物又は上記態様４７に記載の医薬組成物の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61P 1/18	*(2006.01)*		A61P	1/16	101
A61P 3/00	*(2006.01)*		A61P	1/18	
A61P 3/04	*(2006.01)*		A61P	3/00	
A61P 3/06	*(2006.01)*		A61P	3/04	
A61P 3/10	*(2006.01)*		A61P	3/06	
A61P 3/12	*(2006.01)*		A61P	3/10	
A61P 5/14	*(2006.01)*		A61P	3/12	
A61P 5/50	*(2006.01)*		A61P	5/14	
A61P 7/02	*(2006.01)*		A61P	5/50	
A61P 7/06	*(2006.01)*		A61P	7/02	
A61P 9/00	*(2006.01)*		A61P	7/06	
A61P 9/04	*(2006.01)*		A61P	9/00	
A61P 9/10	*(2006.01)*		A61P	9/04	
A61P 9/14	*(2006.01)*		A61P	9/10	
A61P 11/00	*(2006.01)*		A61P	9/10	101
A61P 11/02	*(2006.01)*		A61P	9/14	
A61P 11/16	*(2006.01)*		A61P	11/00	
A61P 13/10	*(2006.01)*		A61P	11/02	
A61P 13/12	*(2006.01)*		A61P	11/16	
A61P 15/16	*(2006.01)*		A61P	13/10	
A61P 17/00	*(2006.01)*		A61P	13/12	
A61P 17/02	*(2006.01)*		A61P	15/16	
A61P 19/02	*(2006.01)*		A61P	17/00	
A61P 19/06	*(2006.01)*		A61P	17/02	
A61P 19/08	*(2006.01)*		A61P	19/02	
A61P 21/00	*(2006.01)*		A61P	19/06	
A61P 25/00	*(2006.01)*		A61P	19/08	
A61P 25/14	*(2006.01)*		A61P	21/00	
A61P 25/16	*(2006.01)*		A61P	25/00	
A61P 25/18	*(2006.01)*		A61P	25/14	
A61P 25/24	*(2006.01)*		A61P	25/16	
A61P 25/28	*(2006.01)*		A61P	25/18	
A61P 27/02	*(2006.01)*		A61P	25/24	
A61P 27/04	*(2006.01)*		A61P	25/28	
A61P 27/16	*(2006.01)*		A61P	27/02	
A61P 29/00	*(2006.01)*		A61P	27/04	
A61P 31/04	*(2006.01)*		A61P	27/16	
A61P 31/12	*(2006.01)*		A61P	29/00	
A61P 31/14	*(2006.01)*		A61P	29/00	101
A61P 31/20	*(2006.01)*		A61P	31/04	
A61P 35/00	*(2006.01)*		A61P	31/12	
A61P 35/02	*(2006.01)*		A61P	31/14	
A61P 37/00	*(2006.01)*		A61P	31/20	
A61P 37/06	*(2006.01)*		A61P	35/00	
A61P 37/08	*(2006.01)*		A61P	35/02	
A61P 43/00	*(2006.01)*		A61P	37/00	
			A61P	37/06	

Ａ６１Ｐ　37/08
Ａ６１Ｐ　43/00　　１０５

(72)発明者　ルイファン・ワン
アメリカ合衆国１２３０３ニューヨーク州スケネクタディ、ドビー・レイン２０２２番
(72)発明者　メイ・シャオウー・ジアン
アメリカ合衆国１２０８４ニューヨーク州ギルダーランド、ビバーウィック・ドライブ１０７番、アパートメント７
(72)発明者　グレゴリー・スコット・マーティン
アメリカ合衆国１２３０９ニューヨーク州コロニー、タロン・ドライブ２番
(72)発明者　グレゴリー・スティーブン・ワグナー
アメリカ合衆国９４４０４カリフォルニア州フォスター・シティ、トライセイル・コート２００番
(72)発明者　ピーター・ロナルド・ヤング
アメリカ合衆国９４１１５カリフォルニア州サンフランシスコ、プレシディオ・アベニュー４６番
(72)発明者　ブライアン・コーデル・ダフィ
アメリカ合衆国１２０７７ニューヨーク州グレンモント、ジェファーソン・ロード７１番
(72)発明者　シュアン・リウ
アメリカ合衆国１２３０３ニューヨーク州スケネクタディ、ポルシネリ・ドライブ３０２番

審査官　奥谷　暢子

(56)参考文献　Hay, Duncan 他, The design and synthesis of 5- and 6-isoxazolylbenzimidazoles as selective inhibitors of the BET bro, MedChemComm, ２０１３年, 4(1), 140-144

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４１３／０４
Ａ６１Ｋ　３１／４２２
Ａ６１Ｐ　１／０２
Ａ６１Ｐ　１／０４
Ａ６１Ｐ　１／１６
Ａ６１Ｐ　１／１８
Ａ６１Ｐ　３／００
Ａ６１Ｐ　３／０４
Ａ６１Ｐ　３／０６
Ａ６１Ｐ　３／１０
Ａ６１Ｐ　３／１２
Ａ６１Ｐ　５／１４
Ａ６１Ｐ　５／５０
Ａ６１Ｐ　７／０２
Ａ６１Ｐ　７／０６
Ａ６１Ｐ　９／００
Ａ６１Ｐ　９／０４
Ａ６１Ｐ　９／１０
Ａ６１Ｐ　９／１４
Ａ６１Ｐ　１１／００
Ａ６１Ｐ　１１／０２
Ａ６１Ｐ　１１／１６
Ａ６１Ｐ　１３／１０
Ａ６１Ｐ　１３／１２
Ａ６１Ｐ　１５／１６

A61P 17/00
A61P 17/02
A61P 19/02
A61P 19/06
A61P 19/08
A61P 21/00
A61P 25/00
A61P 25/14
A61P 25/16
A61P 25/18
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 27/02
A61P 27/04
A61P 27/16
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 31/12
A61P 31/14
A61P 31/20
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 37/00
A61P 37/06
A61P 37/08
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)