(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-511122
(P2025-511122A)
(43)公表日　令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	138	4C086
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61K 31/422	*(2006.01)*	A61K	31/422		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全428頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-557915(P2024-557915)
(86)(22)出願日　令和5年3月27日(2023.3.27)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月26日(2024.11.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/064984
(87)国際公開番号　WO2023/192817
(87)国際公開日　令和5年10月5日(2023.10.5)
(31)優先権主張番号　63/324,619
(32)優先日　令和4年3月28日(2022.3.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/324,624
(32)優先日　令和4年3月28日(2022.3.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/476,826
最終頁に続く

(71)出願人　524359677
アイソステリックス， インコーポレイテッド
ＩＳＯＳＴＥＲＩＸ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国， カリフォルニア州， サン カルロス， クリフトン アベニュー ２３７
(74)代理人　100107456
弁理士　池田 成人
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
(74)代理人　100123995
弁理士　野田 雅一
(72)発明者　ライ， ルーパ
アメリカ合衆国， カリフォルニア州，
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーの阻害剤

(57)【要約】
本明細書では、式（Ｉ）の化合物が提供される。式（Ｉ）の化合物の調製のための方法及び式（Ｉ）の化合物の調製において有用な中間体が本明細書に記載されている。式（Ｉ）の化合物は、過剰増殖性疾患、障害または病態、例えば、がんの処置及び／または予防のためのリジンアセチルトランスフェラーゼ（ＫＡＴ）のＭＹＳＴファミリーの阻害剤として有用であり得る。特に、式（Ｉ）の化合物は、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂの阻害のために有用であり、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂは、がんにおいて頻繁に変異し、過剰発現し、増幅され及び／または転座する酵素であり、それらの正常な発現、活性及び機能を改変する。薬学的組成物の製造におけるまたはがんを処置するための式（Ｉ）の化合物の使用がさらに記載される（他の抗がん剤と組み合わせてがんを処置するためのものを含む）。



（Ｉ）

【選択図】

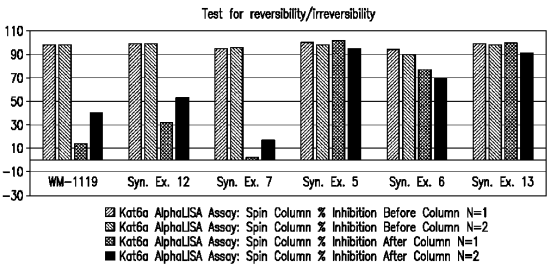
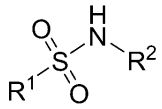


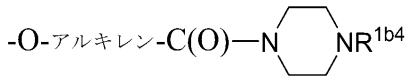
FIG.1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】

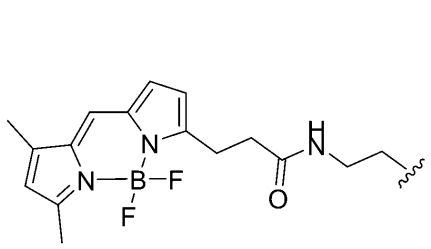


（Ｉ）

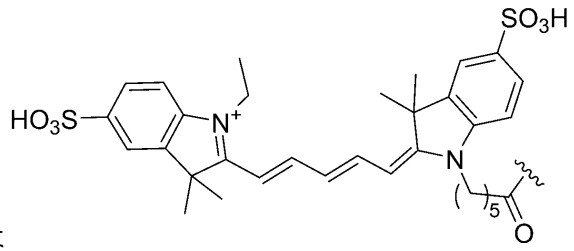
Ｒ^{1}は、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであって、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルは、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されている、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたナフチル；または１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；
各Ｒ^{1a}は、水素、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルオキシから独立して選択され；
各Ｒ^{1b}は、水素、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、－Ｏ－アルキレン－ＮＲ^{1b1}Ｒ^{1b4}、－Ｏ－アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1b1}、－Ｏ－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＮＲ^{1b1}Ｒ^{1b4}、
【化２】



、シアノ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{1b1}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{1b1}Ｒ^{1b2}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{1b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1b3}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＯＨ、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルオキシから独立して選択され；
Ｒ^{1b1}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；Ｒ^{1b2}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；Ｒ^{1b3}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；Ｒ^{1b4}は、水素、
【化３】

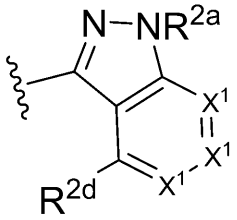
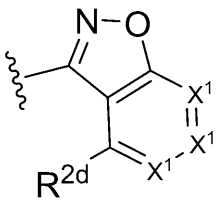
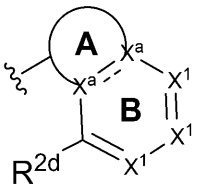


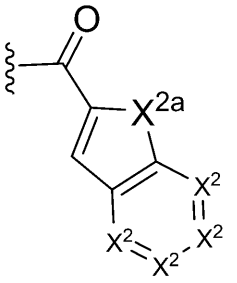
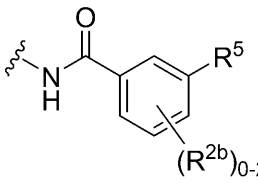
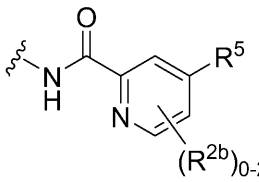
、または

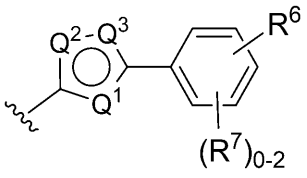


であり；
Ｒ^{2}は、

【化４】


（ａ）、

（ｂ）、

（ｃ）、


（ｄ）、

（ｅ）、

（ｆ）、及び


（ｇ）

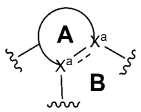
からなる群から選択され；

R^{2a}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；

各R^{2b}は、独立して、水素、ハロ、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、C_1-C_3アルキル、シクロプロピル、シアノ、－CHF_2、－CF_3、C_1-C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、－OCF_3、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

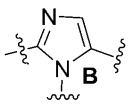
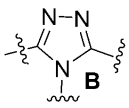
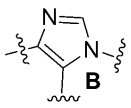
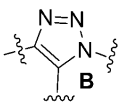
各R^{2e}は、独立して、水素、－ＯＨ、ハロ、C_1-C_6アルキル、ハロ－C_1-C_6アルキル、C_3-C_8シクロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、ハロ－C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

【化５】



は、

【化６】


、

、

、または


であり；

環（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）について、

１つのX^1は、CR^3であり、他のX^1は、Ｎ及びCR^{2b}から独立して選択され；

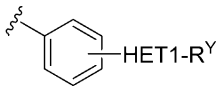
R^{2d}は、水素、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6シクロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8－シクロアルキルオキシであり；

R^3は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｙまたは－（CH_2）$_{0-2}$－Ｌ－Ｙであり；

Ｌは、$-L^1-L^2-L^3-$であり、L^1、L^2及びL^3は、それぞれ独立して、結合、－ＣＲＲ－、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$、Ｃ（Ｏ）またはＮＲであり、各Ｒは、独立して、Ｈまたはアルキルであり；

Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された６員単環式アリールまたはヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｙは、

【化７】



であり；Ｙは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｒ^{Y}であり；またはＹは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Y}であり；

Ｒ^{Y}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{3b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3b}Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル；－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}であり、

Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}は、（ｉ）、（ｉｉ）または（ｉｉｉ）から選択され：

（ｉ）Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；フルオロアルコキシで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されている）で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル；フルオロピラジニル；クロロピリミジニル；フルオロピリミジニル；ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル、ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；または

（ｉｉ）Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの１つは、群ａ）：水素；Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されている）で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；または

（ｉｉｉ）Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}は、それぞれ独立して、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$

アルキルであり；
　R^{3c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{3d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{3c}及びR^{3d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；
　ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；
環（ｄ）について、
　X^{2a}は、ＯまたはＳであり；
　１つのX^2は、CR^4であり、他のX^2は、Ｎ及びCR^{2b}から独立して選択され；
　R^4は、－（CH_2）$_{0-3}NR^{4b}C$（Ｏ）R^{4a}、－（CH_2）$_{0-2}NR^{4b}S$（Ｏ）$_2R^{4a}$、－Ｃ（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{4b}R^{4a}$、－NR^{4b}（C_1-C_6アルキレン）$NR^{4b1}C$（Ｏ）R^{4a}、－（CH_2）$_{0-3}NR^{4b}C$（Ｏ）（C_1-C_6アルキレン）$NR^{4b1}C$（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）NR^{4b}（C_1-C_6アルキレン）$NR^{4b1}C$（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－$NR^{4b}C$（Ｏ）R^{4a}、－（CH_2）$_{0-3}NR^{4b}C$（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）R^{4a}で置換されたC_3-C_8ヘテロシクロアルキル（好ましくは前記C_3-C_8ヘテロシクロアルキルは、C_3-C_8ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；または－（CH_2）$_{0-2}$ＨＥＴ２－Ｃ（Ｏ）R^{4a}であり；
　R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}は、（ｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）から選択され：
　（ｉ）R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたアルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；$-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；$C_3-C_8$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－$C_3-C_8$シクロアルキル；$C_2-C_6$アルキニル；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$CH\equiv CH-CH_2-OH$；$CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；
　（ｉｉ）R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの１つは、群ａ）：水素；アルキル；C_2-C_6アルケニル；C_3-C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－C_3-C_8シクロアルキル；C_2-C_6アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピラジニル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；または
　（ｉｉｉ）R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}は、それぞれ独立して、水素またはC_1-C_6アルキルであり；
　R^{4c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{4d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{4c}及びR^{4d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；
　ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；
　ＨＥＴ２は、１または２個のR^{2e}で任意に置換された８、９または１０員二環式複素環式であり；
環（ｅ）及び（ｆ）について、
　R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{5b}）Ｚであり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；R^5は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｏ－ＨＥＴ１－Ｚであり；

R^5は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｏ－Ｚであり；

Ｚは、－（CH_2）$_{0-3}$$NR^{5b}$Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$、－（$CH_2$）$_{0-2}$$NR^{5b}$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{5a}$、－Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{5a}$、－（$CH_2$）$_{0-3}$－Ｃ（Ｏ）$NR^{5b}R^{5a}$、－（$CH_2$）$_{0-3}$$NR^{5b}$（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキレン）$NR^{5b1}$Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$、－$NR^{5b}$Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$で置換された$Ｃ_3$－$Ｃ_8$ヘテロシクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{5a}$で置換された$Ｃ_3$－$Ｃ_8$ヘテロシクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$で置換された$Ｃ_3$－$Ｃ_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}は、（ｉ）、（ｉｉ）または（ｉｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換された$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル；シアノで置換された$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル；$Ｃ_2$－$Ｃ_6$アルケニル；シアノで置換された$Ｃ_2$－$Ｃ_6$アルケニル；ハロで置換された$Ｃ_2$－$Ｃ_6$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－$NR^{5c}R^{5d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル；$Ｃ_3$－$Ｃ_8$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_3$－$Ｃ_8$シクロアルキル；$Ｃ_2$－$Ｃ_6$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－CH_2－$NR^{5c}R^{5d}$；ＣＨΞＣＨ－CH_2－ＯＨ；ＣＨΞＣＨ－CH_2－Ｏ－$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され、R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及び$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキルから選択され；

（ｉｉ）R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの１つは、群ａ）：水素；$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル；$Ｃ_2$－$Ｃ_6$アルケニル；$Ｃ_3$－$Ｃ_8$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_3$－$Ｃ_8$シクロアルキル；$Ｃ_2$－$Ｃ_6$アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピラジニル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及び$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキルから選択され；または

（ｉｉｉ）R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}は、それぞれ独立して、水素または$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキルであり；

各R^{5c}は、独立して、水素、または$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキルであり、R^{5d}は、水素、または$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキルであり；またはR^{5c}及びR^{5d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、$Ｃ_3$－$Ｃ_8$ヘテロシクロアルキルであり；

環（ｇ）について、

Q^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏであり；またはQ^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｏであり、Q^3は、Ｎであり；またはQ^1は、Ｓであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｎであり；またはQ^1は、Ｎであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏであり；またはQ^1は、Ｏであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｎであり；R^{Q1}は、水素、Ｃ（Ｏ）$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、またはＣｌであり；

R^6は、Ｑで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールであり；またはR^6は、Ｑであり；

Ｑは、－（CH_2）$_{0-3}$$NR^{6b}$Ｃ（Ｏ）$R^{6a}$、－（$CH_2$）$_{0-2}$$NR^{6b}$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{6a}$、－Ｃ（Ｏ）$R^{6a}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^{6b}R^{6a}$、または－Ｃ（Ｏ）$R^{6a}$で置換された$Ｃ_3$－$Ｃ_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{6a}及びR^{6b}は、（ｉ）、（ｉｉ）または（ｉｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^{6a}及びR^{6b}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換された$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル；シアノで置換された$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル；$Ｃ_2$－$Ｃ_6$アルケニル；シアノで置換された$Ｃ_2$－$Ｃ_6$アルケニル；ハロで置換された$Ｃ_2$－$Ｃ_6$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－$NR^{6c}R^{6d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル；$Ｃ_3$－$Ｃ_8$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル；アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－CH_2－$NR^{6c}R^{6d}$；ＣＨΞＣＨ－CH_2－ＯＨ；ＣＨΞＣＨ－CH_2－Ｏ－$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピ

リジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；R^{6a}及びR^{6b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；

（ｉｉ）R^{6a}及びR^{6b}のうちの１つは、群ａ）：C_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；C_3-C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル；アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピラジニル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；R^{6a}及びR^{6b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；または

（ｉｉｉ）R^{6a}及びR^{6b}は、それぞれ独立して、水素、及びC_1-C_6アルキルであり；

R^{6c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{6d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{6c}及びR^{6d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

各R^7は、独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルである）；

またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

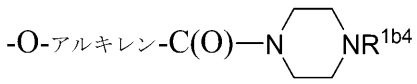
【請求項２】

R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3-C_8－シクロアルキル；C_3-C_8－シクロアルキル－C_1-C_6アルキルであって、前記C_3-C_8－シクロアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3-C_8－シクロアルキル－C_1-C_6アルキル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル－C_1-C_6アルキル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチル；または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；

各R^{1a}は、水素、ハロ、C_1-C_6アルコキシ、及びC_3-C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

各R^{1b}は、水素、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、－Ｏ－アルキレン－Ｃ（Ｏ）OR^{1b1}、－Ｏ－アルキレン－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、

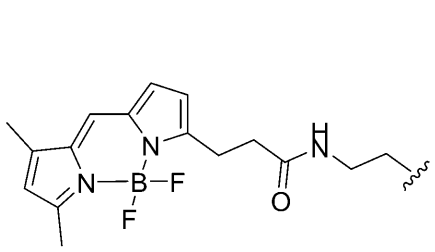
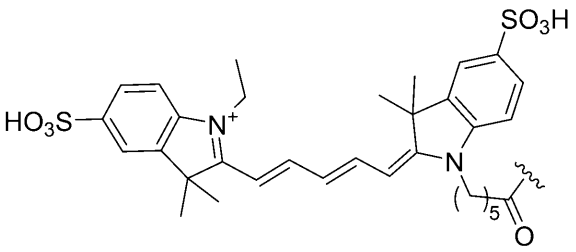
【化８】



、シアノ、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）OR^{1b1}、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）$NR^{1b2}R^{1b3}$、－（CH_2）$_{0-2}$ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、及びC_3-C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

R^{1b1}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；R^{1b2}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；R^{1b3}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；R^{1b4}は、水素、

【化９】

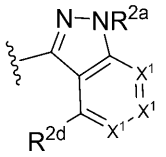
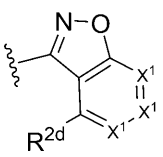
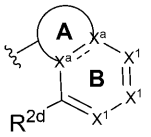
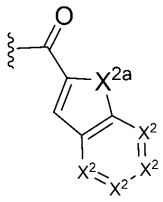



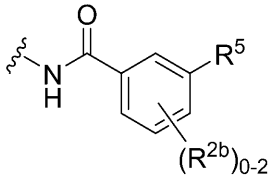
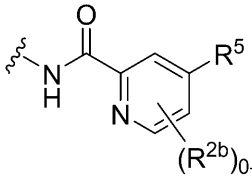
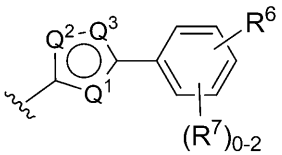
、または

であり；

R^2は、

【化１０】


（ａ）、

（ｂ）、

（ｃ）、

（ｄ）、


（ｅ）、

（ｆ）、及び

（ｇ）

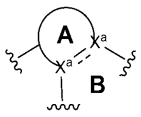
からなる群から選択され；

R^{2a}は、水素またはＣ１－Ｃ６アルキルであり；

各R^{2b}は、独立して、水素、ハロ、－（ＣＨ２）０－２ＯＨ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、シクロプロピル、シアノ、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、－ＯＣＨＦ２、－ＯＣＦ３、またはＣ３－Ｃ８シクロアルキルオキシであり；

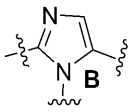
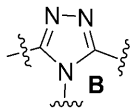
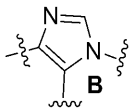
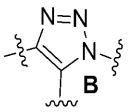
各R^{2e}は、独立して、水素、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはＣ３－Ｃ８シクロアルキルオキシであり；

【化１１】



は、

【化１２】


、

、

、または


であり；

環（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）について、

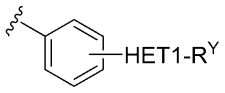
１つのX^1は、CR^3であり、他のX^1は、Ｎ及びCR^{2b}から独立して選択され；

R^{2d}は、水素、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはＣ３－Ｃ８－シクロアルキルオキシであり；

R^3は、－（ＣＨ２）０－２Ｙであり；

Ｙは、Ｒ^{Ｙ}で置換され、かつＲ^{２ｅ}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Ｙ}で置換され、かつ１または２個のＲ^{２ｅ}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Ｙ}で置換され、かつ１または２個のＲ^{２ｅ}で任意に置換された８員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Ｙ}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{２ｅ}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Ｙ}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{２ｅ}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Ｙ}で置換され、かつ１または２個のＲ^{２ｅ}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、Ｒ^{Ｙ}で置換され、かつ１または２個のＲ^{２ｅ}で任意に置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｙは、

【化１３】



であり；Ｙは、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－３}$ＮＲ^{３ｂ}Ｒ^{Ｙ}であり；またはＹは、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－３}$ＮＲ^{３ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Ｙ}であり；

Ｒ^{Ｙ}は、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－３}$ＮＲ^{３ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{３ａ}、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－２}$ＮＲ^{３ｂ}Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{３ａ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{３ａ}、－Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{３ａ}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{３ｂ}Ｒ^{３ａ}、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－３}$ＮＲ^{３ｂ}（Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキレン）ＮＲ^{３ｂ１}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{３ａ}、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－３}$ＮＲ^{３ｂ}（Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキレン）ＮＲ^{３ｂ１}Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{３ａ}、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－３}$ＮＲ^{３ｂ}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキレン）ＮＲ^{３ｂ１}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{３ａ}、または－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－３}$ＮＲ^{３ｂ}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキレン）ＮＲ^{３ｂ１}Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{３ａ}、またはＣ（Ｏ）Ｒ^{３ａ}で置換されたＣ$_{３}$－Ｃ$_{８}$ヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{３ａ}、Ｒ^{３ｂ}及びＲ^{３ｂ１}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキル；フルオロアルコキシで置換されたＣ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、ハロ、Ｃ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{２－６}$アルケニル、Ｃ$_{１－６}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{３－８}$シクロアルキルまたはＣ$_{３－８}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されている）で置換されたＣ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキル；Ｃ$_{２}$－Ｃ$_{６}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{２}$－Ｃ$_{６}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{２}$－Ｃ$_{６}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{２}$－ＮＲ^{３ｃ}Ｒ^{３ｄ}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{２}$－Ｏ－Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキル；Ｃ$_{３}$－Ｃ$_{８}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{３}$－Ｃ$_{８}$シクロアルキル；Ｃ$_{２}$－Ｃ$_{６}$アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_{２}$－ＮＲ^{３ｃ}Ｒ^{３ｄ}；ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_{２}$－ＯＨ；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_{２}$－Ｏ－Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル；フルオロピラジニル；クロロピリミジニル；フルオロピリミジニル；ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

Ｒ^{３ａ}、Ｒ^{３ｂ}及びＲ^{３ｂ１}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキルから選択され；

Ｒ^{３ｃ}は、水素、またはＣ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキルであり、Ｒ^{３ｄ}は、水素、またはＣ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキルであり；またはＲ^{３ｃ}及びＲ^{３ｄ}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、Ｃ$_{３}$－Ｃ$_{８}$ヘテロシクロアルキルであり；

環（ｄ）について、

Ｘ^{２ａ}は、ＯまたはＳであり；

１つのＸ^{２}は、ＣＲ^{４}であり、他のＸ^{２}は、Ｎ及びＣＲ^{２ｂ}から独立して選択され；

Ｒ^{４}は、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－３}$ＮＲ^{４ｂ}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{４ａ}、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－２}$ＮＲ^{４ｂ}Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{４ａ}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{４ａ}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{４ｂ}Ｒ^{４ａ}、－ＮＲ^{４ｂ}（Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{６}$アルキレン）ＮＲ^{４ｂ１}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{４ａ}、－（ＣＨ$_{２}$）$_{０－３}$ＮＲ^{４ｂ}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{１}$－Ｃ

$_6$アルキレン）$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)NR^{4b}$（C_1-C_6アルキレン）$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$、$-C(O)-HET1-NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$、$-C(O)R^{4a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル（好ましくは前記$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルは、$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；または$-(CH_2)_{0-2}HET2-C(O)R^{4a}$であり；

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたアルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；$-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；$C_3-C_8$シクロアルケニル；$-C(O)-C_3-C_8$シクロアルキル；$C_2-C_6$アルキニル；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$CH\equiv CH-CH_2-OH$；$CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；

R^{4c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{4d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{4c}及びR^{4d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

ＨＥＴ２は、１または２個のR^{2e}で任意に置換された８、９または１０員二環式複素環式であり；

環（ｅ）及び（ｆ）について、

R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、$-C(O)N(R^{5b})Z$であり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；R^5は、$-(CH_2)_{0-2}O-HET1-Z$であり；

R^5は、$-(CH_2)_{0-2}O-Z$であり；

Ｚは、$-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{5b}S(O)_2R^{5a}$、$-C(O)R^{5a}$、$-S(O)_2R^{5a}$、$-(CH_2)_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}$（$C_1-C_6$アルキレン）$NR^{5b1}C(O)R^{5a}$、$-NR^{5b}C(O)R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル、$-S(O)_2R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル、または$-C(O)R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたC_1-C_6アルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；$-CH=CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；$C_3-C_8$シクロアルケニル；$-C(O)-C_3-C_8$シクロアルキル；$C_2-C_6$アルキニル；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$；$CH\equiv CH-CH_2-OH$；$CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；

各R^{5c}は、独立して、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{5d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{5c}及びR^{5d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

環（ｇ）について、

Q^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏであり；またはQ^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｏであり、Q^3は、Ｎであり；またはQ^1は、Ｓであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｎであり；またはQ^1は、Ｎであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏであり；またはQ^1は、Ｏであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｎであり；R^{Q1}は、水素、Ｃ（Ｏ）C_1-C_6アルキル、またはＣｌであり；

R^6は、Ｑで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールであり；またはR^6は、Ｑであり；

Ｑは、$-(CH_2)_{0-3}NR^{6b}C(O)R^{6a}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{6b}S(O)_2R^{6a}$、$-C(O)R^{6a}$、$-C(O)NR^{6b}R^{6a}$、または$-C(O)R^{6a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{6a}及びR^{6b}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたC_1-C_6アルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；$-CH=CH-CH_2-NR^{6c}R^{6d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；$C_3-C_8$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル；アルキニル；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{6c}R^{6d}$；$CH\equiv CH-CH_2-OH$；$CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

R^{6a}及びR^{6b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；

R^{6c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{6d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{6c}及びR^{6d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

各R^7は、独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルである、

請求項１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項３】

R^1は、C_3-C_8－シクロアルキルアルキルであって、前記C_3-C_8－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3-C_8－シクロアルキルアルキル、または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

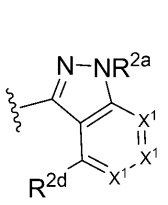
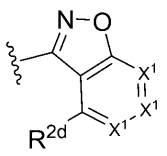
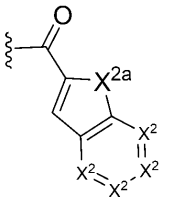
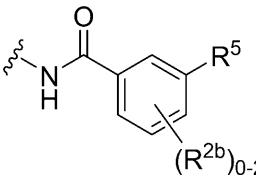
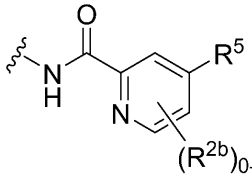
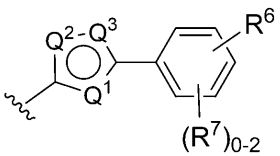
【請求項４】

R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3-C_8－シクロアルキルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項５】

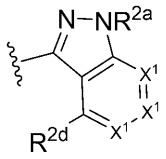
R^1は、C_3-C_8－シクロアルキルアルキルであって、前記C_3-C_8－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3-C_8－シクロアルキルアルキルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可

能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６】
R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７】
R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル－C_1－C_6アルキルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８】
R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項９】
R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項１０】
各R^{1a}は、独立して、水素である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項１１】
各R^{1b}は、水素、ハロ（いくつかの実施形態では、フルオロ）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）（ＯＣＨ$_3$）、C_1－C_6アルキル（いくつかの実施形態では、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）、及びC_1－C_6アルコキシから独立して選択される、請求項２、３及び６～９のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項１２】
R^2は、
【化１４】


（ａ）、

（ｂ）、

（ｄ）、

（ｅ）、

（ｆ）、及び

（ｇ）

からなる群から選択される、請求項２～１１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項１３】
R^2は、

【化１５】



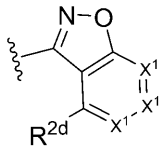
（ａ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項１４】

Ｒ^{2}は、

【化１６】



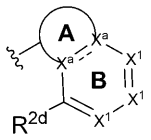
（ｂ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項１５】

Ｒ^{2}は、

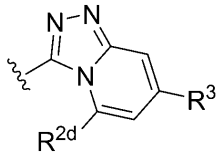
【化１７】



（ｃ）

（いくつかの実施形態では、

【化１８】



）である、請求項２～１１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項１６】

Ｒ^{2a}は、水素である、請求項２～１３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

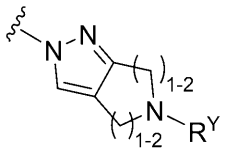
【請求項１７】

Ｒ^{2d}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ（任意にメトキシ）である、請求項２～１６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

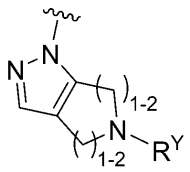
【請求項１８】

各Ｒ^{2b}は、水素である、請求項２～１７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項１９】
１つのＸ^{1}は、ＣＲ^{3}（任意にＲ^{2d}に対してメタ位にある）であり、１つのＸ^{1}は、Ｎであり、他のＸ^{1}は、ＣＲ^{2b}（いくつかの実施形態では、ＣＨ）である、請求項２～１８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２０】
１つのＸ^{1}は、ＣＲ^{3}（任意にＲ^{2d}に対してメタ位にある）であり、他のＸ^{1}は、ＣＨである、請求項２～１８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２１】
Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_{2}$）－Ｙである、請求項２～２０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２２】
Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_{2}$）－Ｌ－Ｙである、請求項２～２０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２３】
Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換されたピラゾリルであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、
【化１９】



である、請求項２～２２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２４】
Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換されたピラゾリルであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、
【化２０】



である、請求項２～２２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２５】
各Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}は、水素である、請求項２～２４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２６】
Ｒ^{Y}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＨＳ（

Ｏ）$_2$Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{3a}、または－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキルであり；Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される、請求項２～２４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

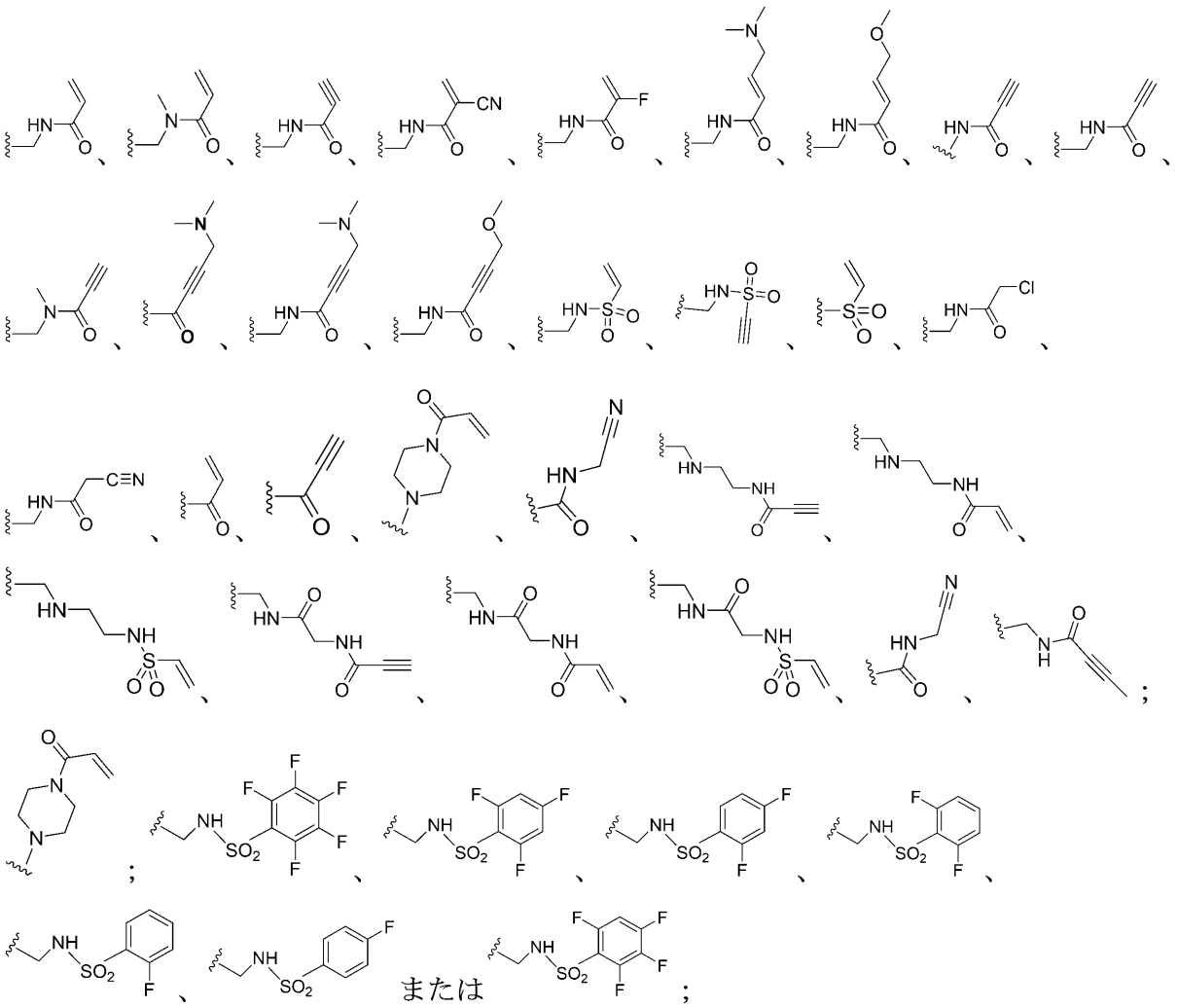
【請求項２７】

Ｒ^{3a}は、－ＣＨ$_2$（ハロ）；－（ＣＨ$_2$）$_{1-2}$ＣＮ；－ＣＨ$_2$ＯＣＨ（ＣＦ$_3$）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｏ（トリフルオロフェニル）；－ＣＨ$_2$Ｏ（テトラフルオロフェニル）；ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換された－ＣＨ$_2$Ｏ（イソキサゾリル）；ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換された－ＣＨ$_2$Ｏ（ピリミジニル）；ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換された－ＣＨ$_2$Ｏ（ピリジル）；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル（いくつかの実施形態では、－Ｃ（ＣＮ）（＝ＣＨ$_2$））；ハロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル（いくつかの実施形態では、フルオロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル）；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；または－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項２～２６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項２８】

Ｒ^{Y}は、

【化２１】



である、請求項２～２７のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

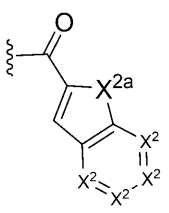
【請求項２９】

各Ｒ^{2e}は、水素である、請求項２～２８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項３０】

Ｒ^{2}は、

【化２２】



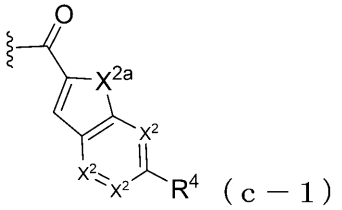
（ｃ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項３１】

各Ｒ^{2b}は、水素である、請求項２～１２及び３０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異

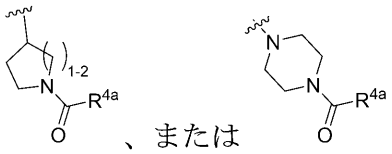
性体の混合物。
【請求項３２】
１つのＸ^{2}は、ＣＲ^{4}であり、１つのＸ^{2}は、Ｎであり、他のＸ^{2}は、ＣＲ^{2b}である、請求項２～１２、３０、及び３１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３３】
１つのＸ^{2}は、ＣＲ^{4}であり、他のＸ^{2}は、ＣＨである、請求項２～１２及び３０～３２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３４】
Ｒ^{2}は、
【化２３】



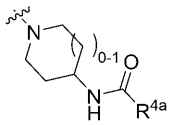
（ｃ－１）

である、請求項２～１２及び３０～３３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３５】
Ｘ^{2a}は、Ｏである、請求項２～１２及び３０～３４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３６】
Ｒ^{4b}及びＲ^{3b}は、それぞれ水素である、請求項２～１２及び３０～３４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３７】
Ｒ^{4}は、
－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；
－ＮＨ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$－アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；
Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルにおける窒素環原子で－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}で置換された前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル（好ましくは、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルは、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；
－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}（式中、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}は、ＨＥＴ１における窒素環原子に結合されている）；
－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}（式中、－Ｃ（Ｏ）－は、ＨＥＴ１における窒素環原子に結合されている）；
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；
－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＨＥＴ２－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}（式中、ＨＥＴ２は、５員単環式ヘテロアリールであり、または８または９員二環式複素環式であり、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}は、ＨＥＴ２における窒素環原子を介してＨＥＴ２に結合されている）；
－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；または
－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}であり；
Ｒ^{4a}は、群ａ）から選択される、

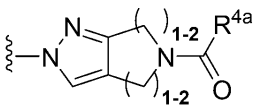
請求項２～１２及び３０～３６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３８】
R^{4a}は、CH_2（ハロ）；－（CH_2）$_{1-2}$CN；C_2－C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2－C_4アルケニル；ハロで置換されたC_2－C_4アルケニル；－CH＝CH－CH_2－$NR^{4c}R^{4d}$；－CH＝CH－CH_2－O－C_1－C_6アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；C_2－C_6アルキニル；－CHΞCH－CH_2－$NR^{4c}R^{4d}$；または－CHΞCH－CH_2－O－C_1－C_6アルキルである、請求項２～１２及び３０～３７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３９】
HET１－C（O）R^{4a}は、
【化２４】



であり；HET１－NHC（O）R^{4a}は、
【化２５】

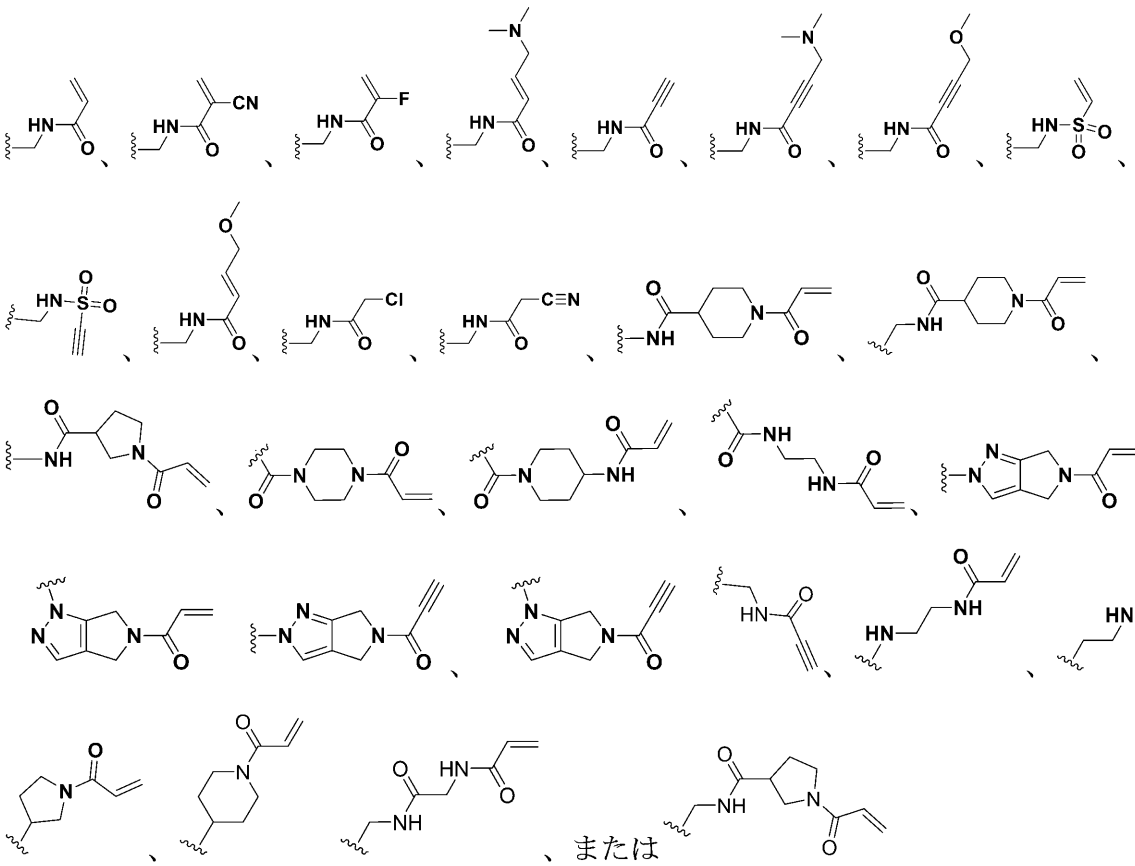


であり；HET２－C（O）R^{4a}は、
【化２６】



であり；R^{4a}は、群ａ）から選択される、
請求項２～１２及び３０～３８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４０】
R^4は、

【化２７】

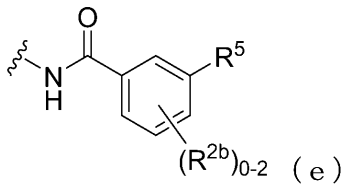


である、請求項２～１２及び３０～３６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項４１】

Ｒ２は、

【化２８】



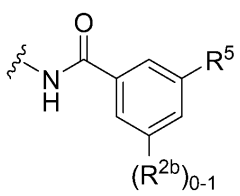
（ｅ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項４２】

Ｒ２は、

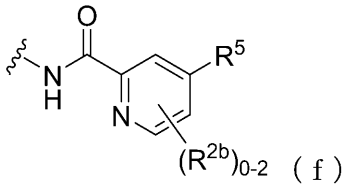
【化２９】



（ｅ－１）

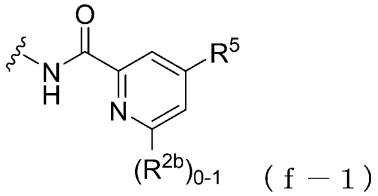
である、請求項２～１２及び４１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許

容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４３】
Ｒ^{2}は、
【化３０】



（ｆ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４４】
Ｒ^{2}は、
【化３１】



（ｆ－１）

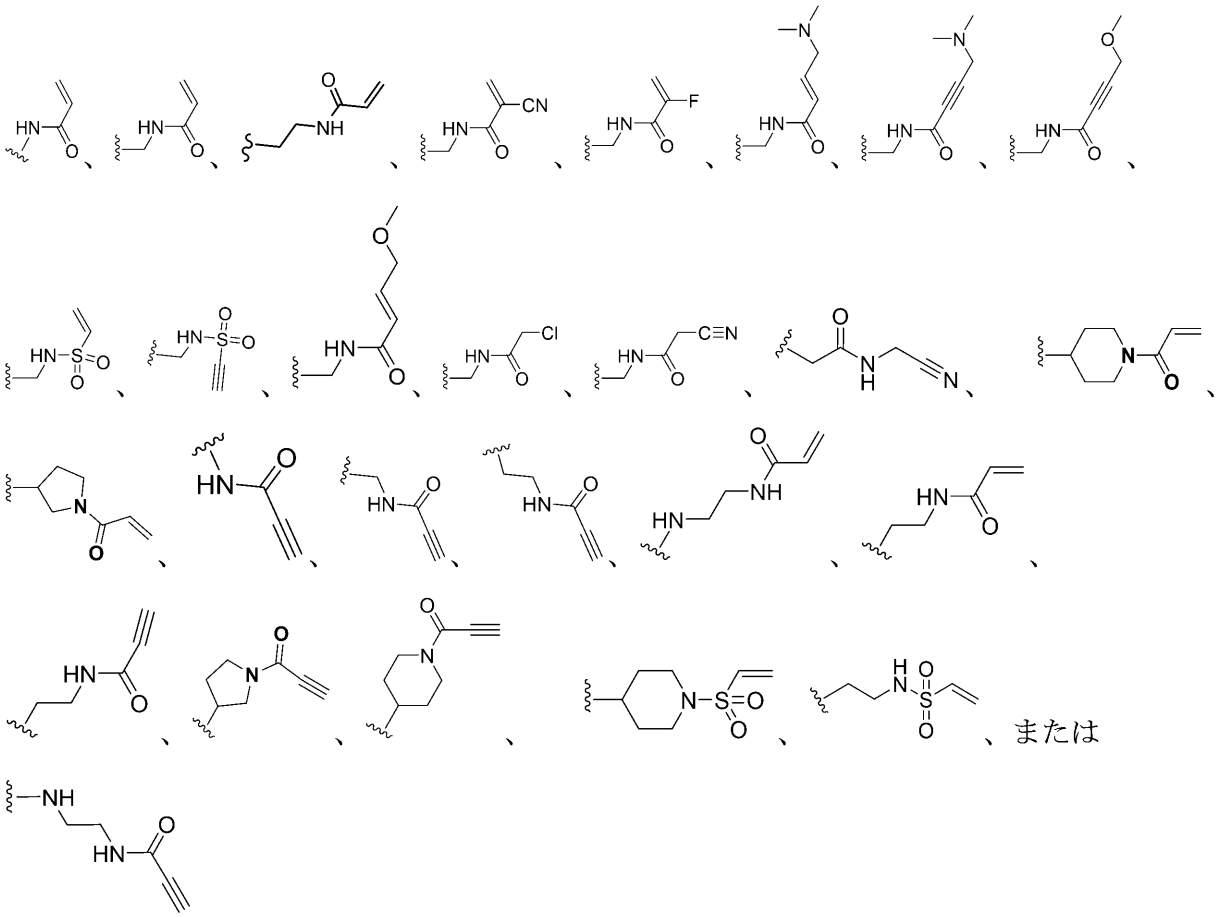
である、請求項２～１２及び４３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４５】
各Ｒ^{2b}は、独立して、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである、請求項２～１２及び４１～４４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４６】
Ｒ^{5}は、ピリジニル、ピラゾリル、またはイミダゾリルであり；これらの各々は、Ｚで置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換されており；またはＲ^{5}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5b}）Ｚであり、Ｒ^{5b}は、群ｂ）から選択され；Ｒ^{5}は、Ｚで置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換されたヘテロシクロアルキル（いくつかの実施形態では、ピロリジニル）であり；Ｒ^{5}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｏ－ＨＥＴ１－Ｚであり；またはＲ^{5}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｏ－Ｚである、請求項２～１２及び４１～４５のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４７】
Ｒ^{5a}は、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）；－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-2}$ＣＮ；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}；または－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項２～１２及び４１～４６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４８】
各Ｒ^{5b}は、水素である、請求項２～１２及び４１～４７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４９】

Ｚは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{5a}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{5a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5a}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{5a}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{5a}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{5a}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル、またはＣ（Ｏ）Ｒ^{5a}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキルであり；Ｒ^{5a}は、群ａ）から選択される、請求項２～１２及び４１～４８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項５０】

Ｚは、

【化３２】

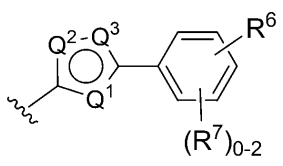


である、請求項２～１２及び４１～４６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項５１】

Ｒ^{2}は、

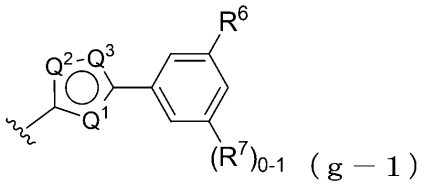
【化３３】



（ｇ）

である、請求項２～１２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

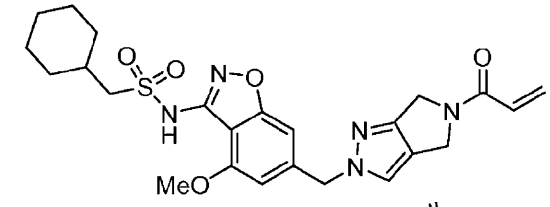
【請求項５２】
R^2は、
【化３４】

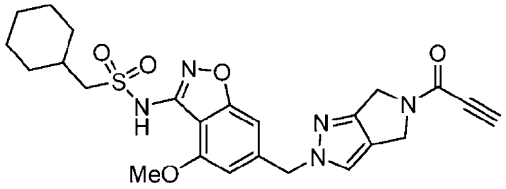


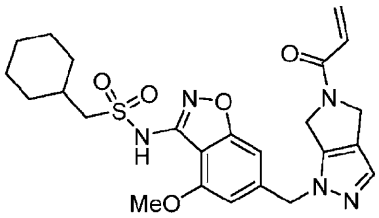
（ｇ－１）

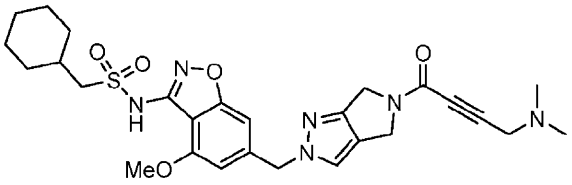
である、請求項２～１２及び５１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５３】
Q^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏである、請求項２～１２及び５１～５２に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５４】
R^{Q1}は、水素である、請求項２～１２及び５１～５３に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５５】
R^6は、Ｑで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたピラゾリルであり；またはR^6は、－（CH_2）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）R^{6a}である、請求項２～１２及び５１～５４に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５６】
R^{6a}は、－CH_2（ハロ）；－（CH_2）$_{1-2}$ＣＮ；C_2－C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2－C_4アルケニル；ハロで置換されたC_2－C_4アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－$NR^{3c}R^{3d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；C_2－C_6アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－$NR^{3c}R^{3d}$；または－ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキルである、請求項２～１２及び５１～５５に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５７】
R^{6b}は、水素である、請求項２～１２及び５１～５４に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５８】
１つのR^7は、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_8シクロアルキルである、請求項２～１２及び５１～５７に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５９】
R^{3c}、R^{3d}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5c}、R^{5d}、R^{6c}、及びR^{6d}は、それぞれ独立して、水素またはC_1－C_3アルキルであり；またはR^{3c}及びR^{3d}、R^{4c}及びR^{4d}、R^{5c}及びR^{5d}、ならびにR^{6c}及びR^{6d}の各対は、それらが結合した窒素と一緒に、ピロリジニルまたはピペリジニルを形成する、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６０】

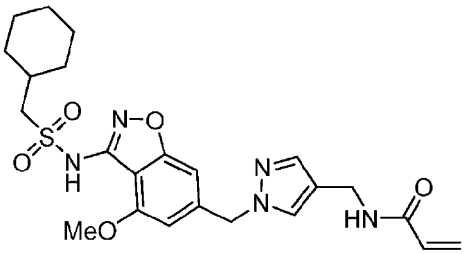
【化３５】

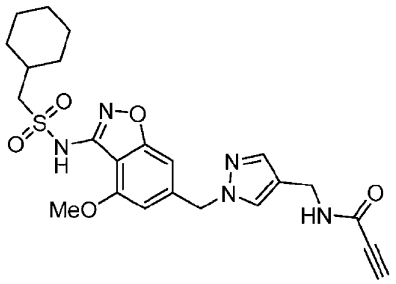
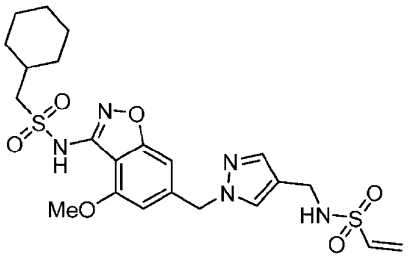
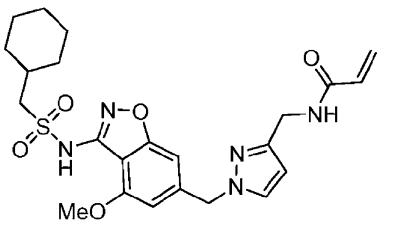
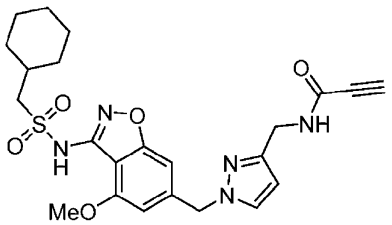
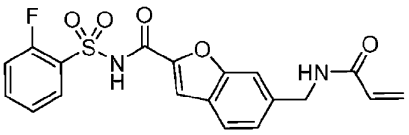
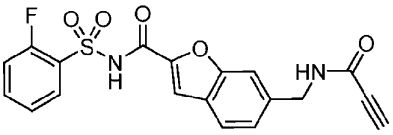
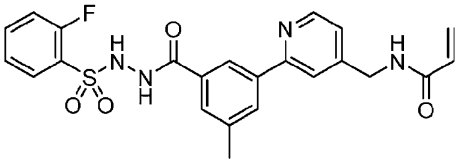
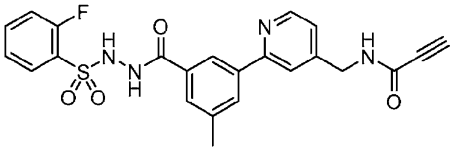
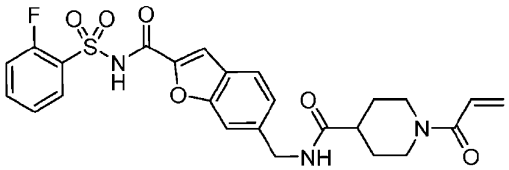
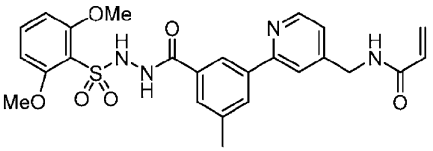
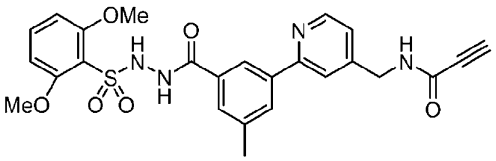
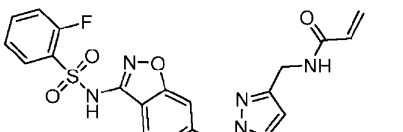


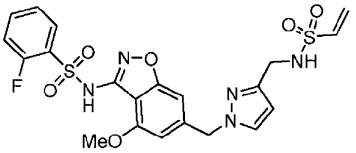
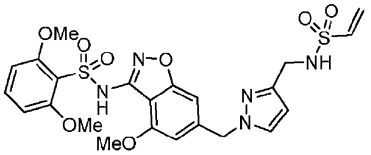
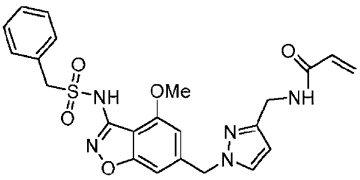
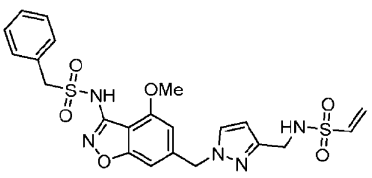






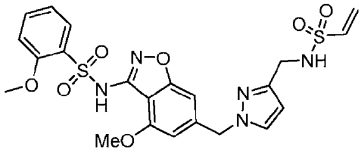


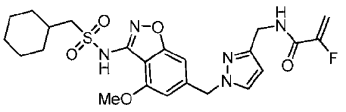













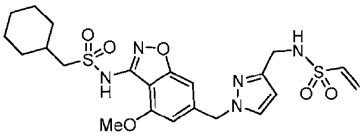





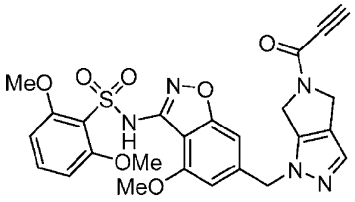
40

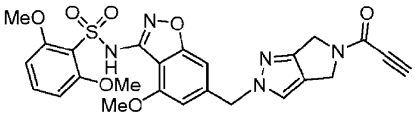
50

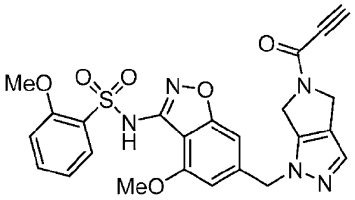


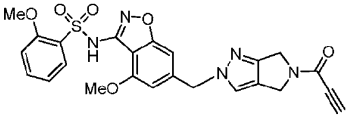


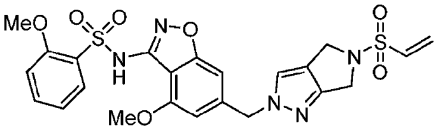


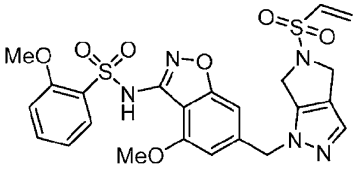


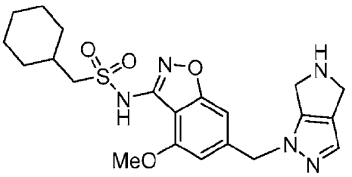


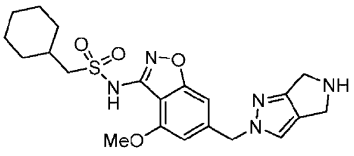


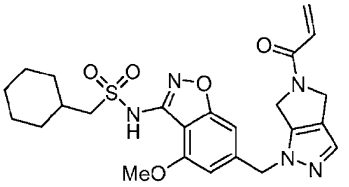


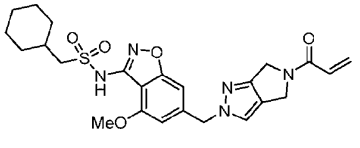


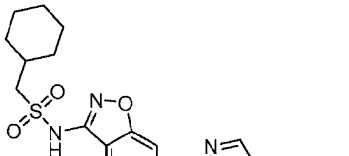


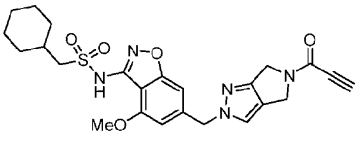




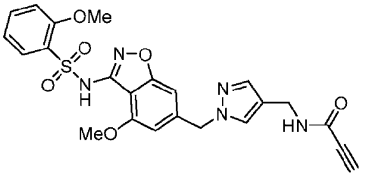


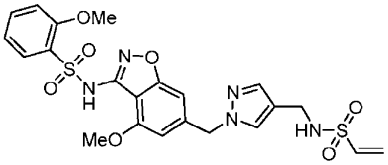


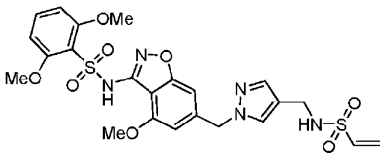


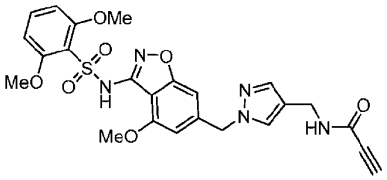


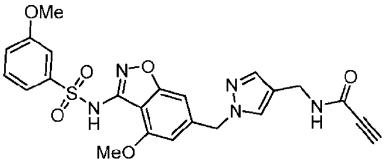


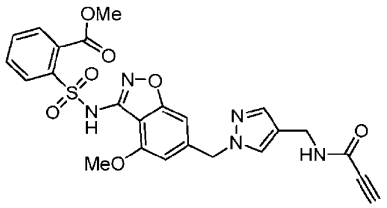


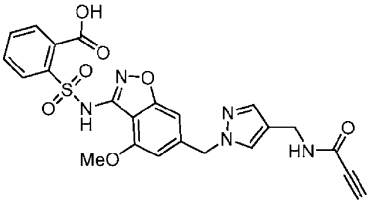


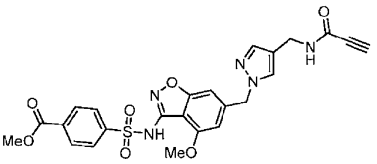


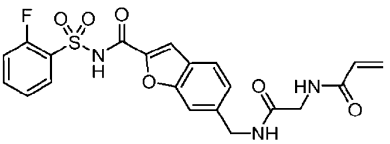


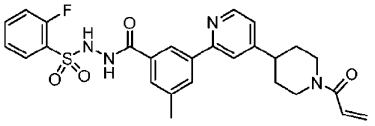


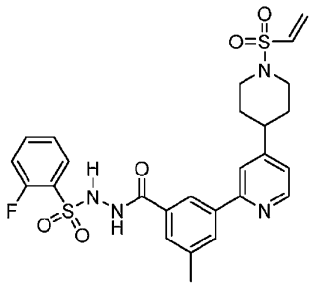


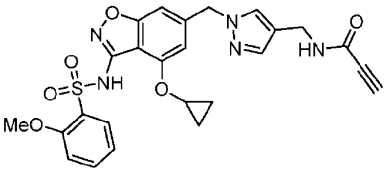


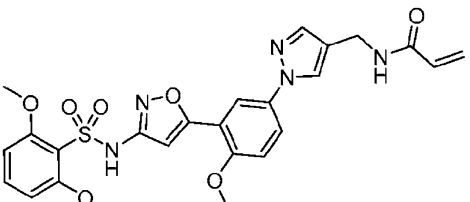


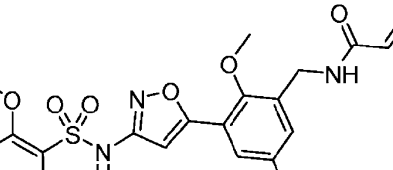


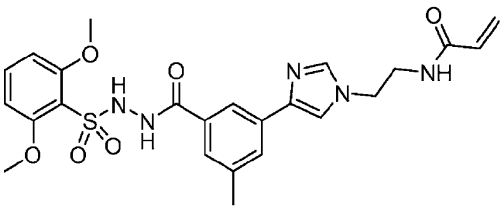


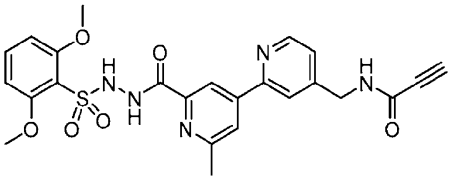


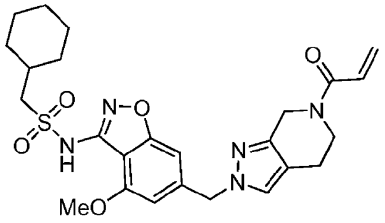


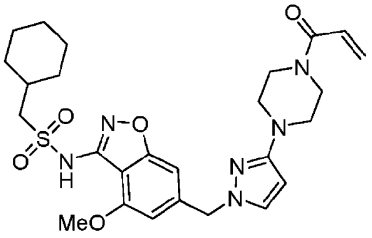


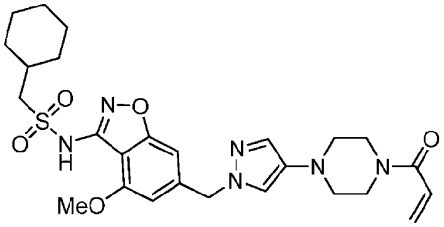


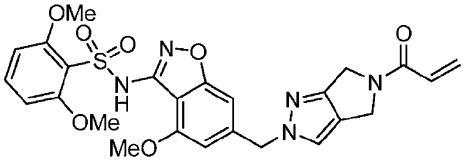


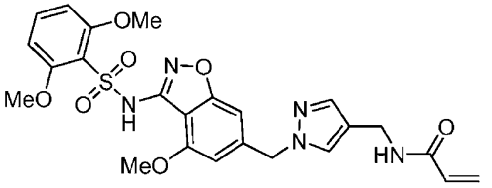


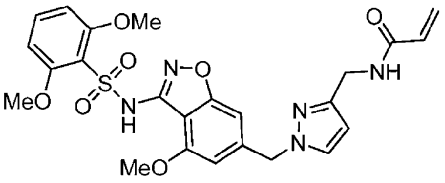


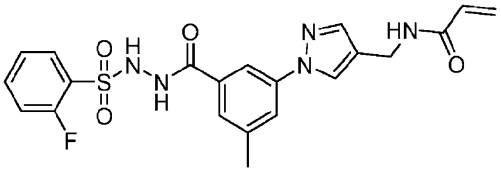


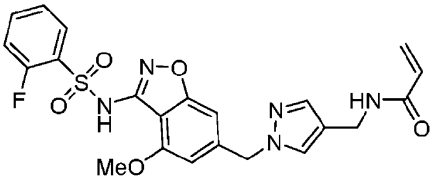


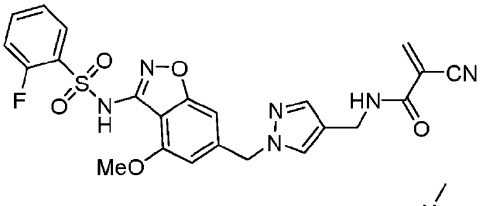


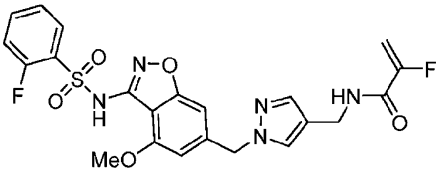


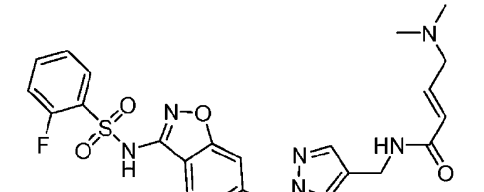


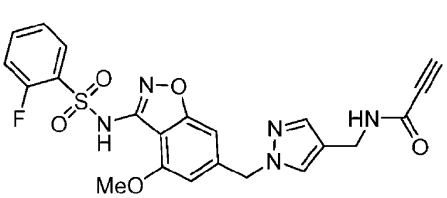


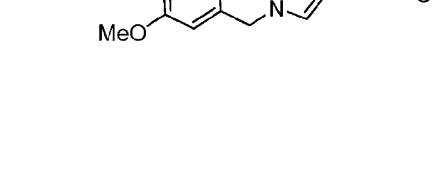


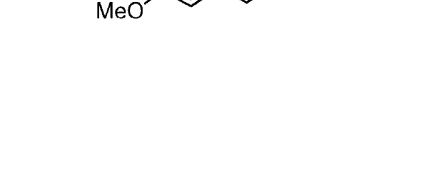


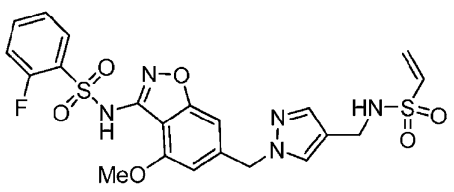


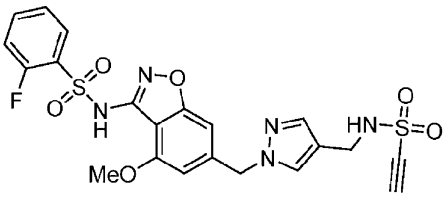


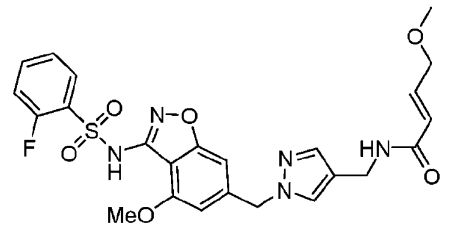


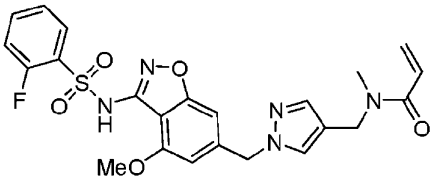


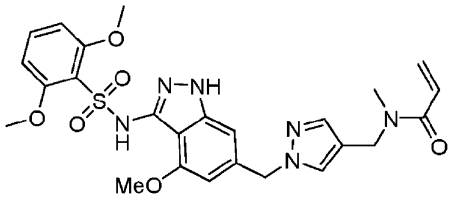


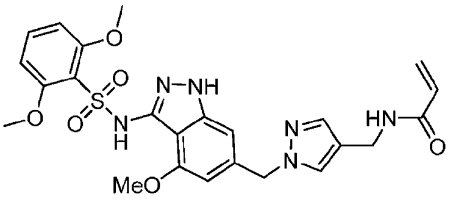


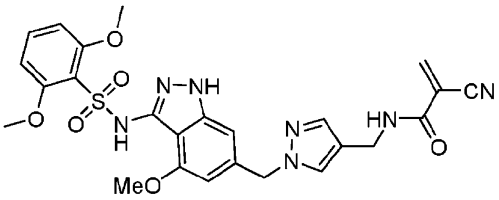


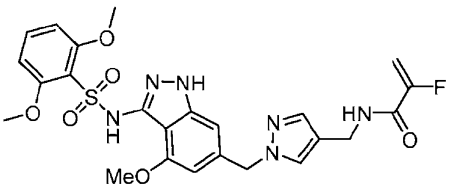


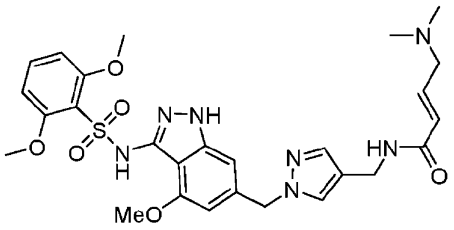


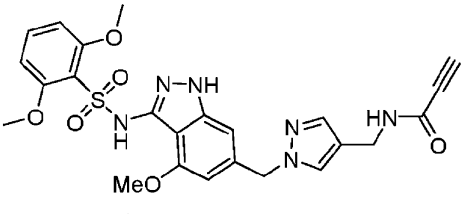


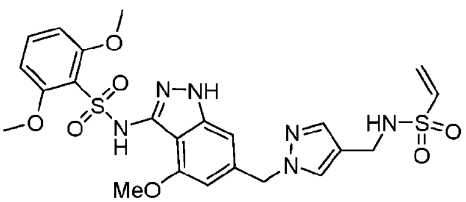


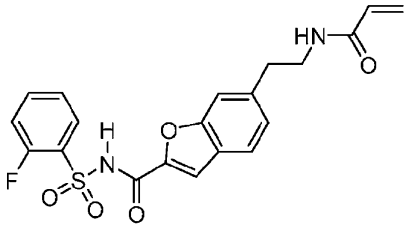


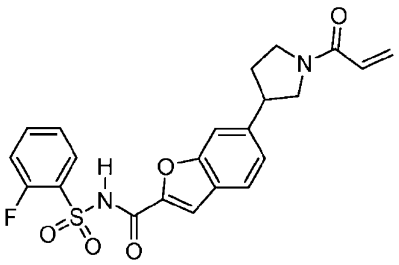


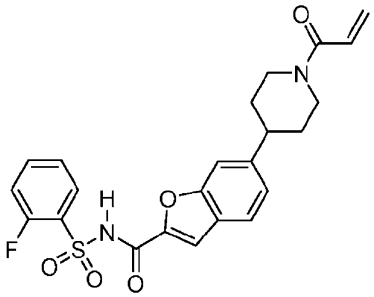


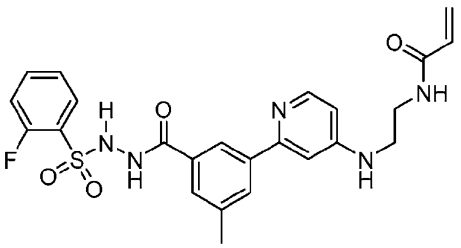


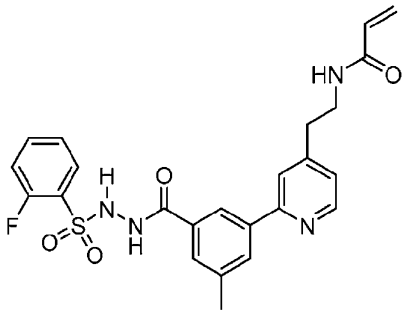


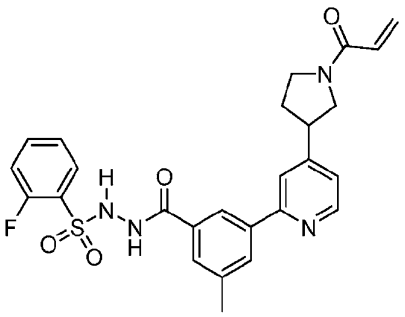


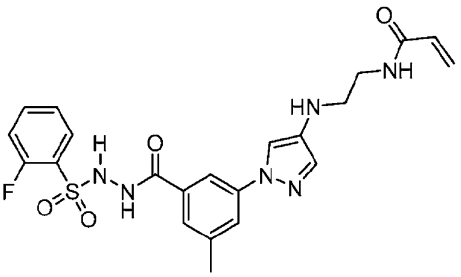


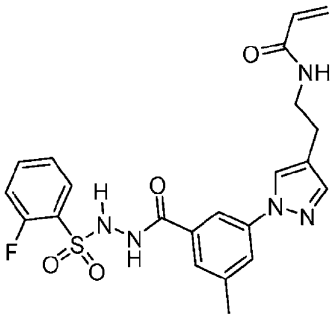


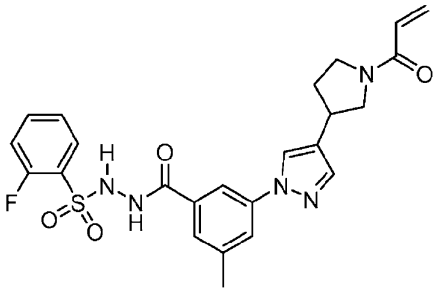












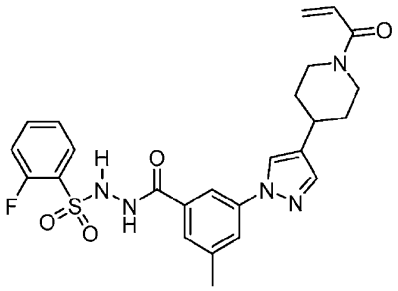
10

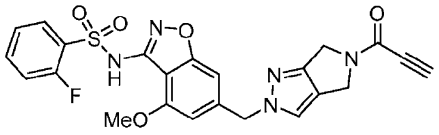
20

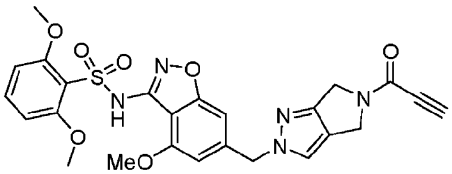
30

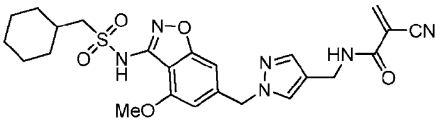
40

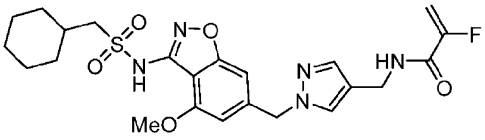
50

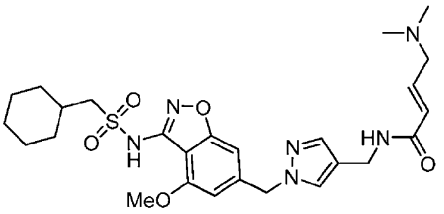


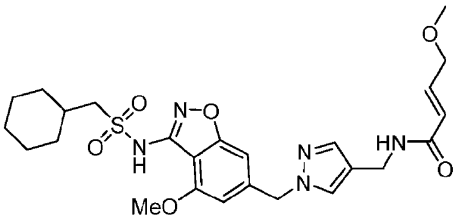


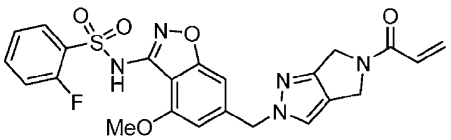


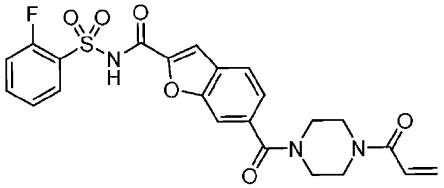


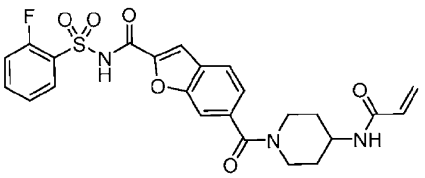


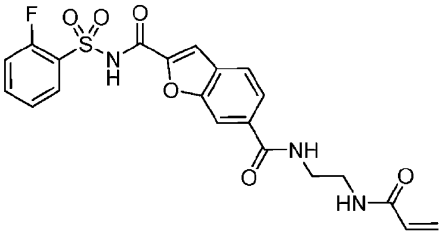


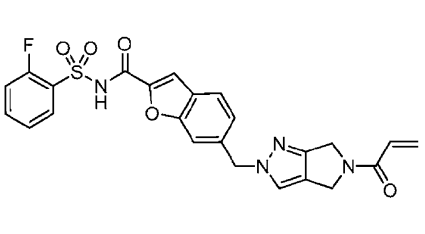


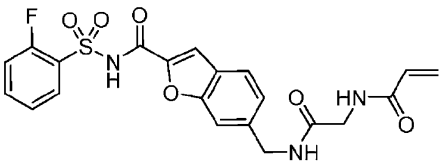


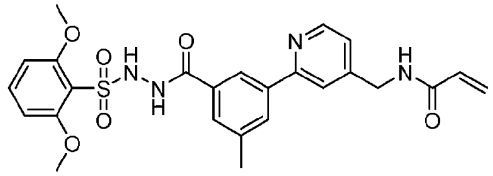


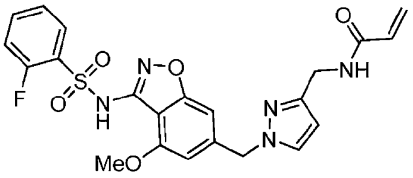


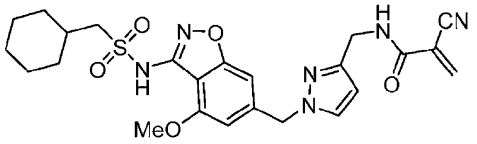


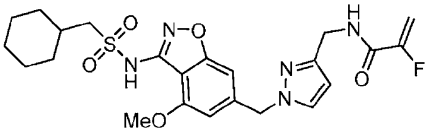


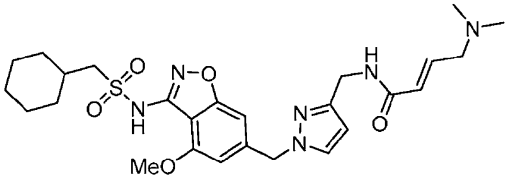


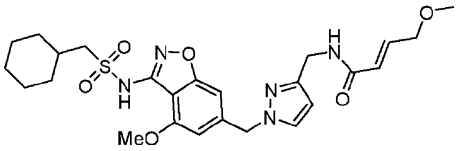


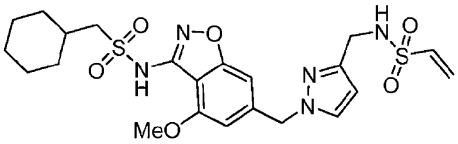


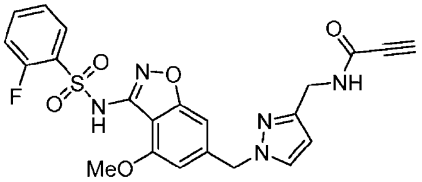


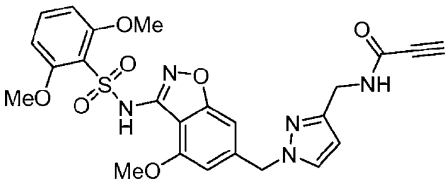


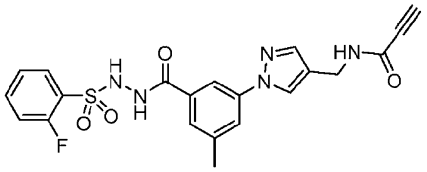


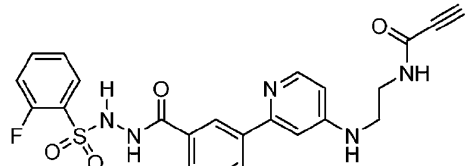


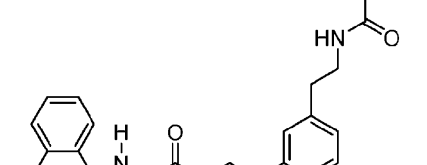


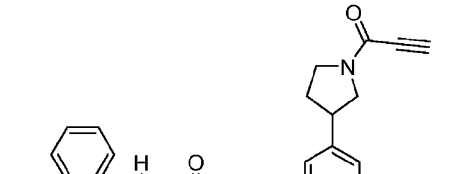


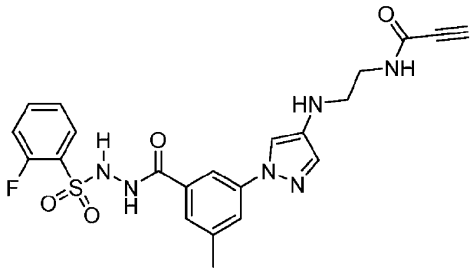


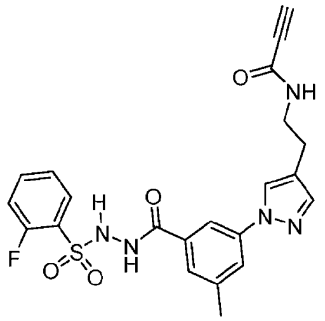


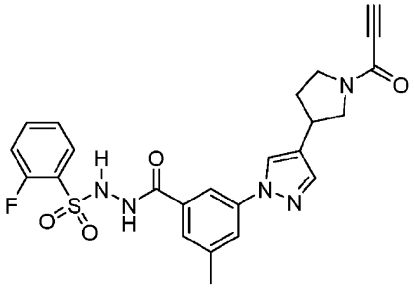


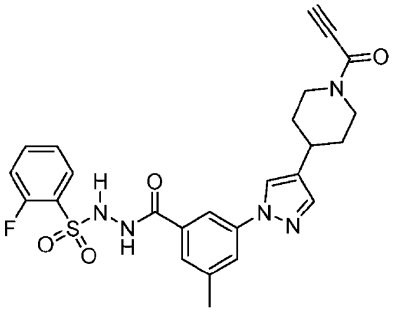


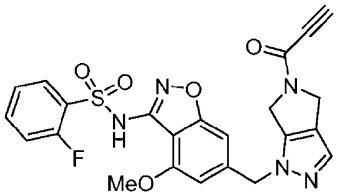


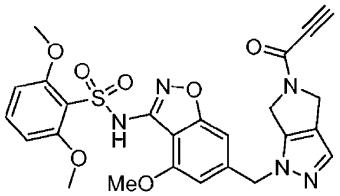


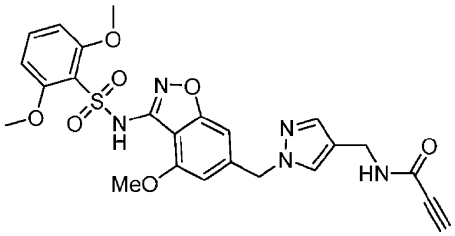


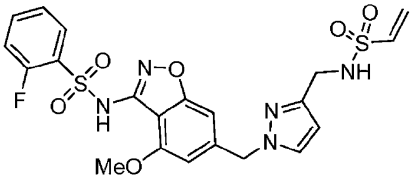


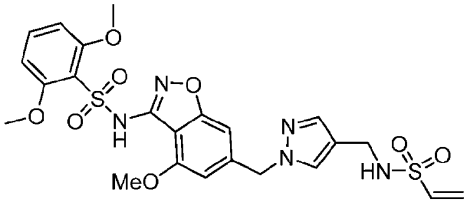


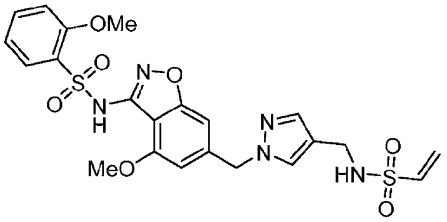


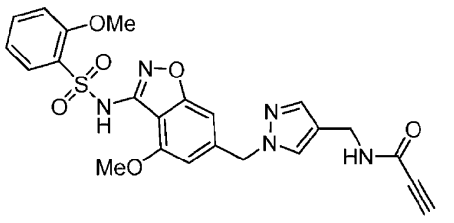


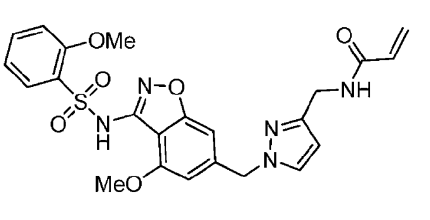


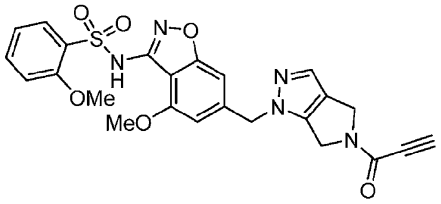


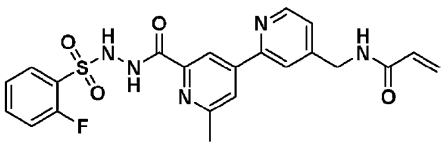


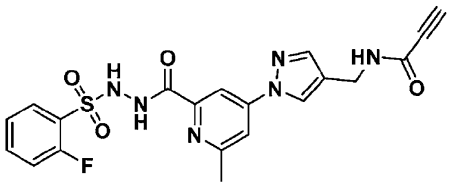


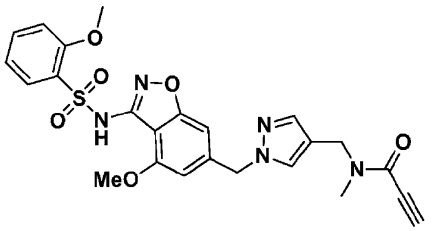


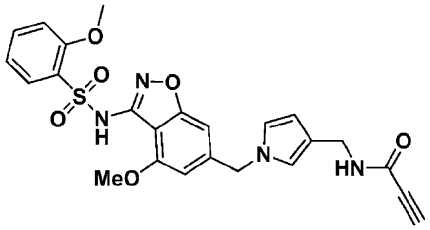


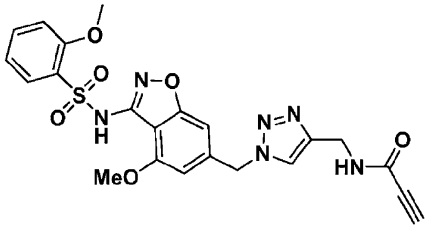


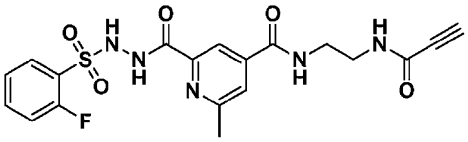


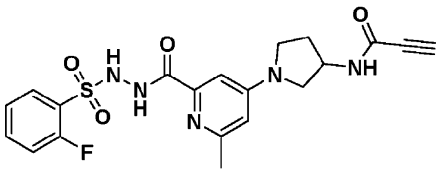


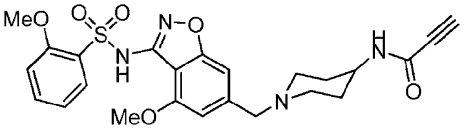


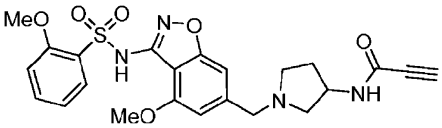


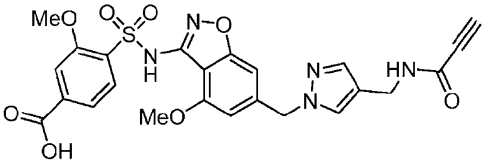


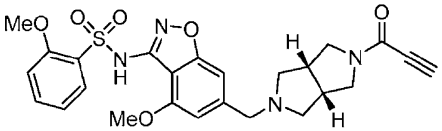


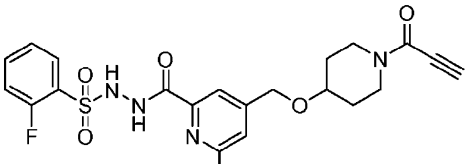


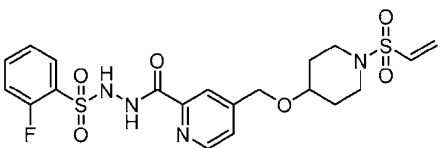


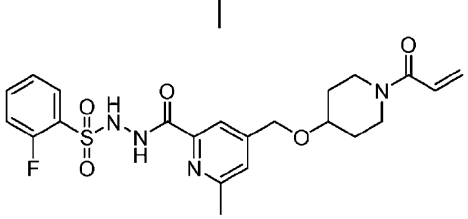


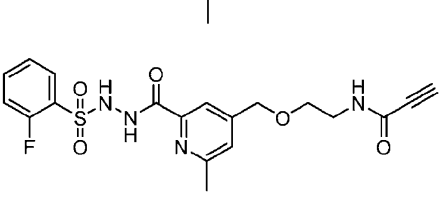


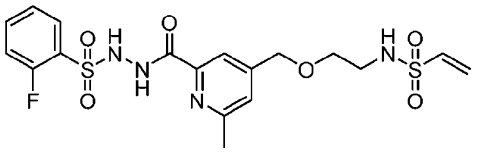


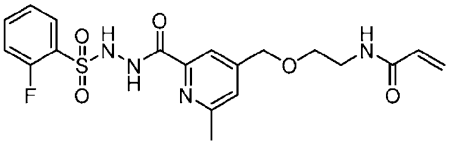


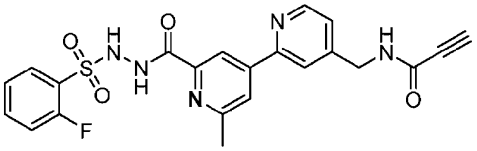


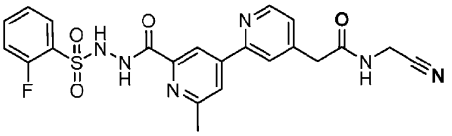


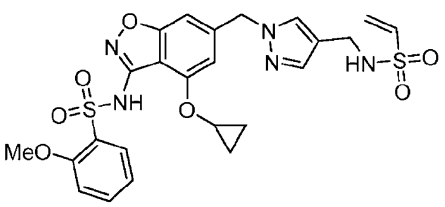


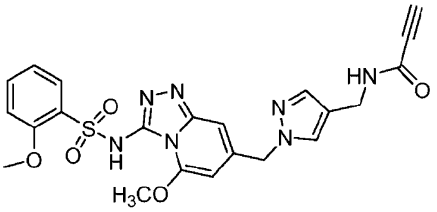


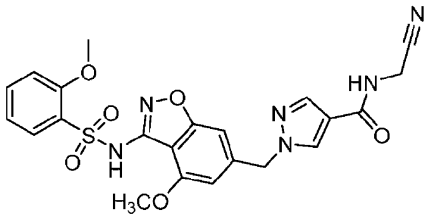


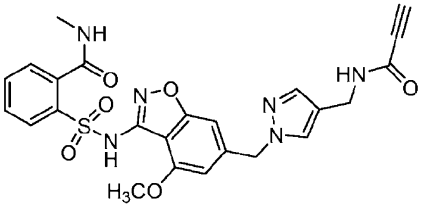


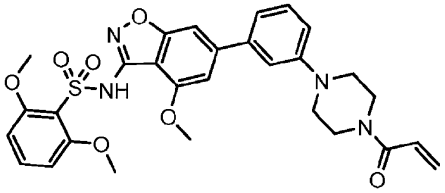


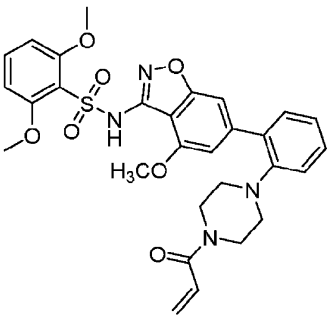


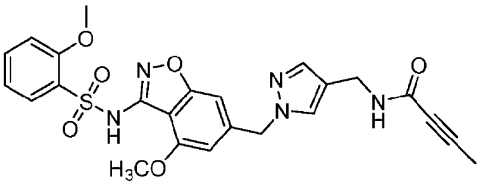


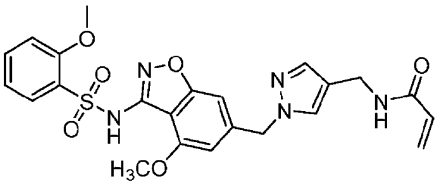


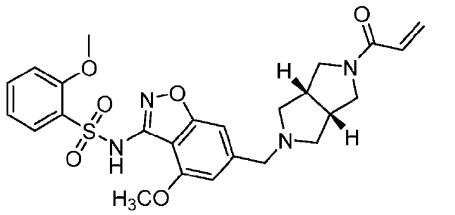


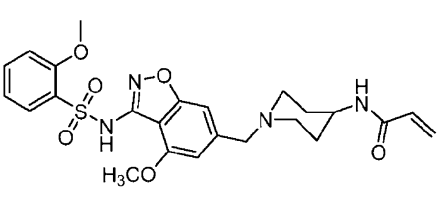


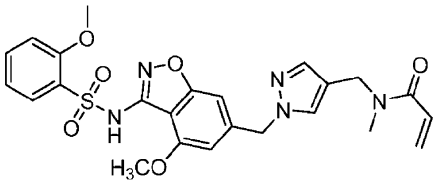


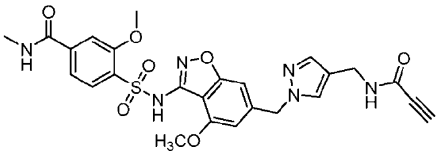


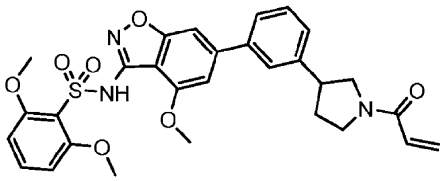


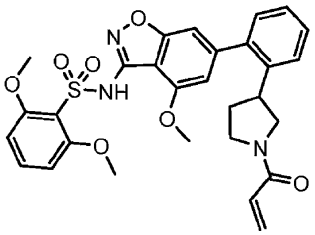


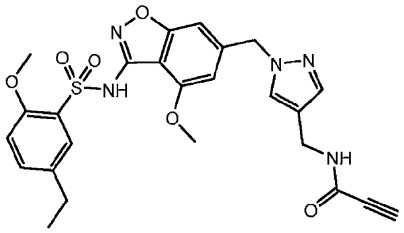


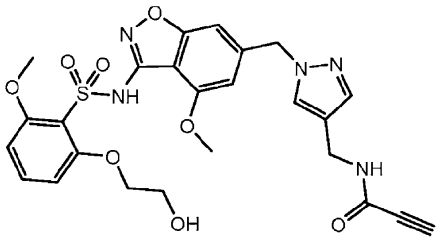


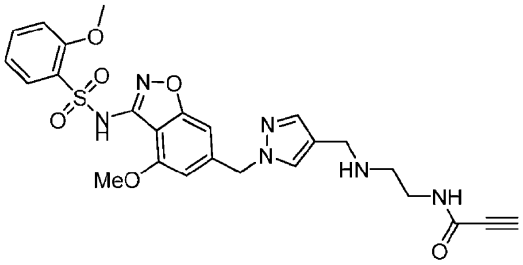


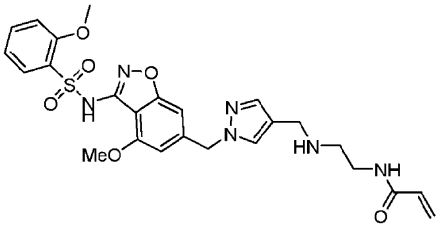


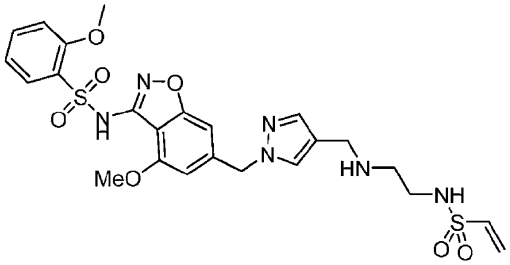


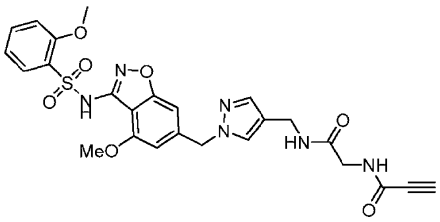


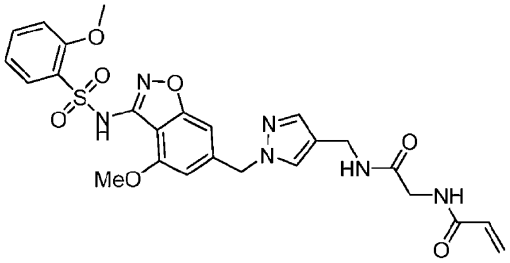


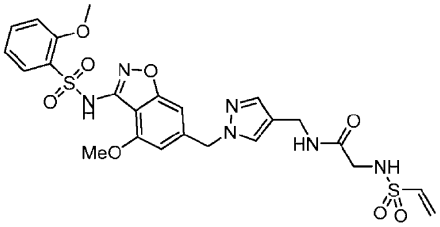


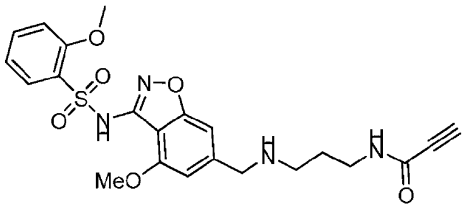


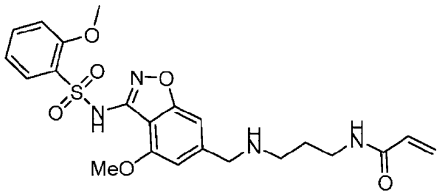


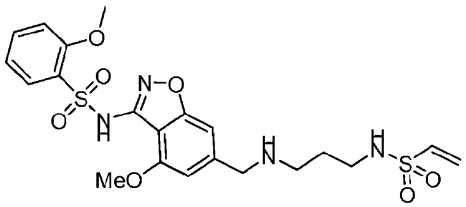


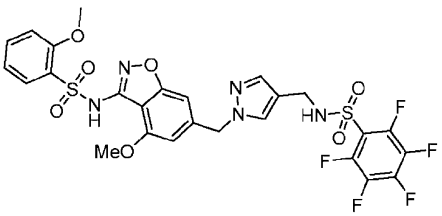


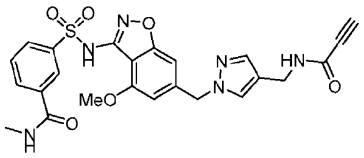


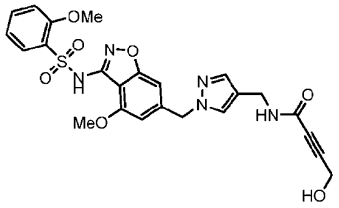


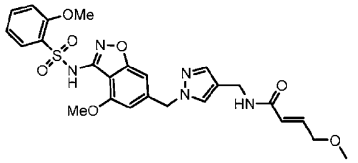


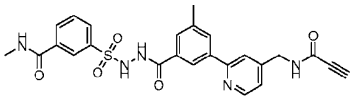


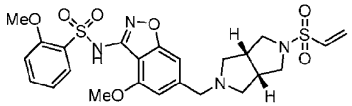


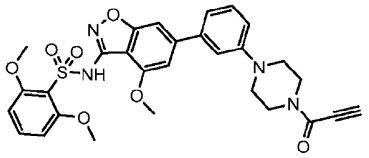


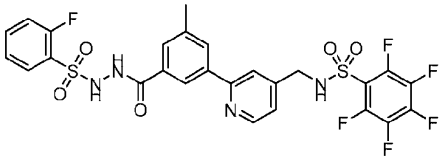


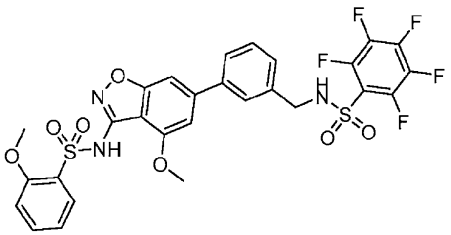


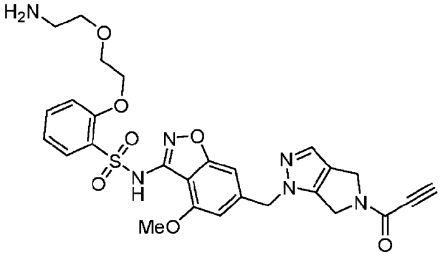


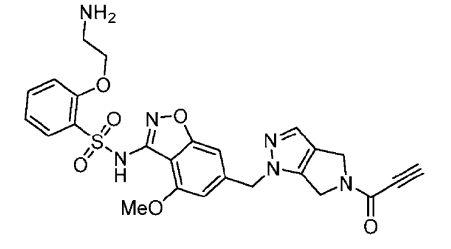


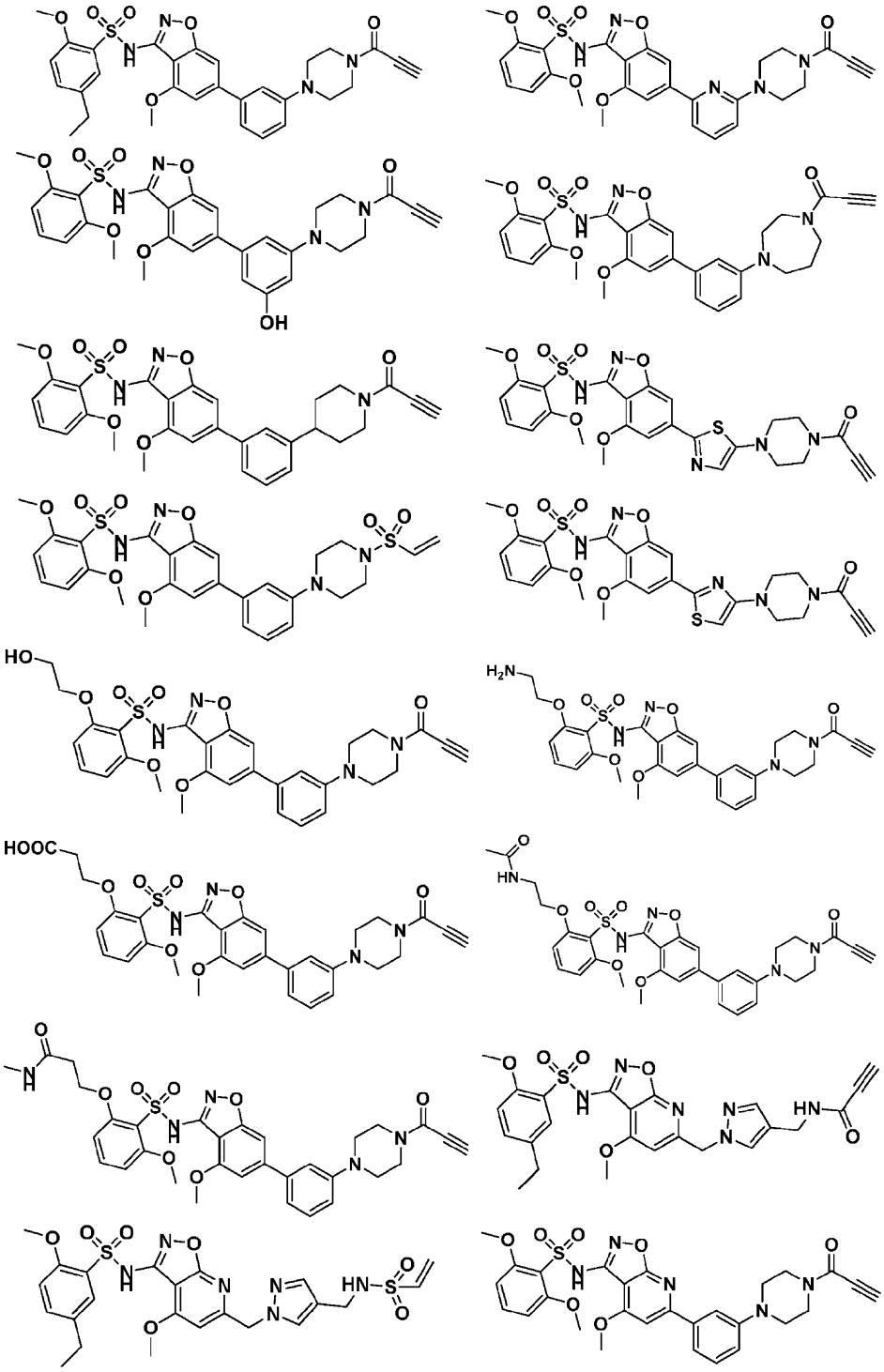


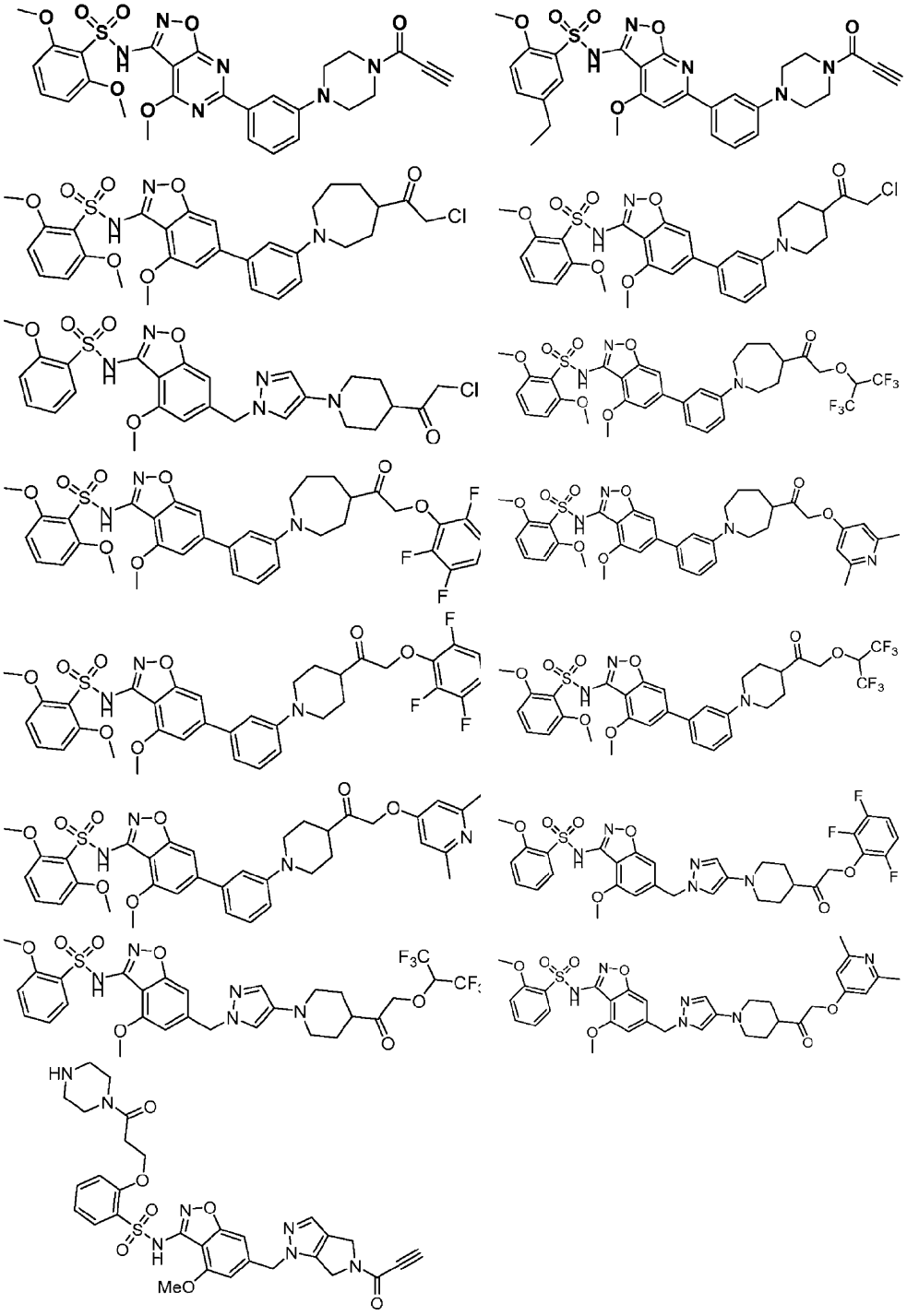


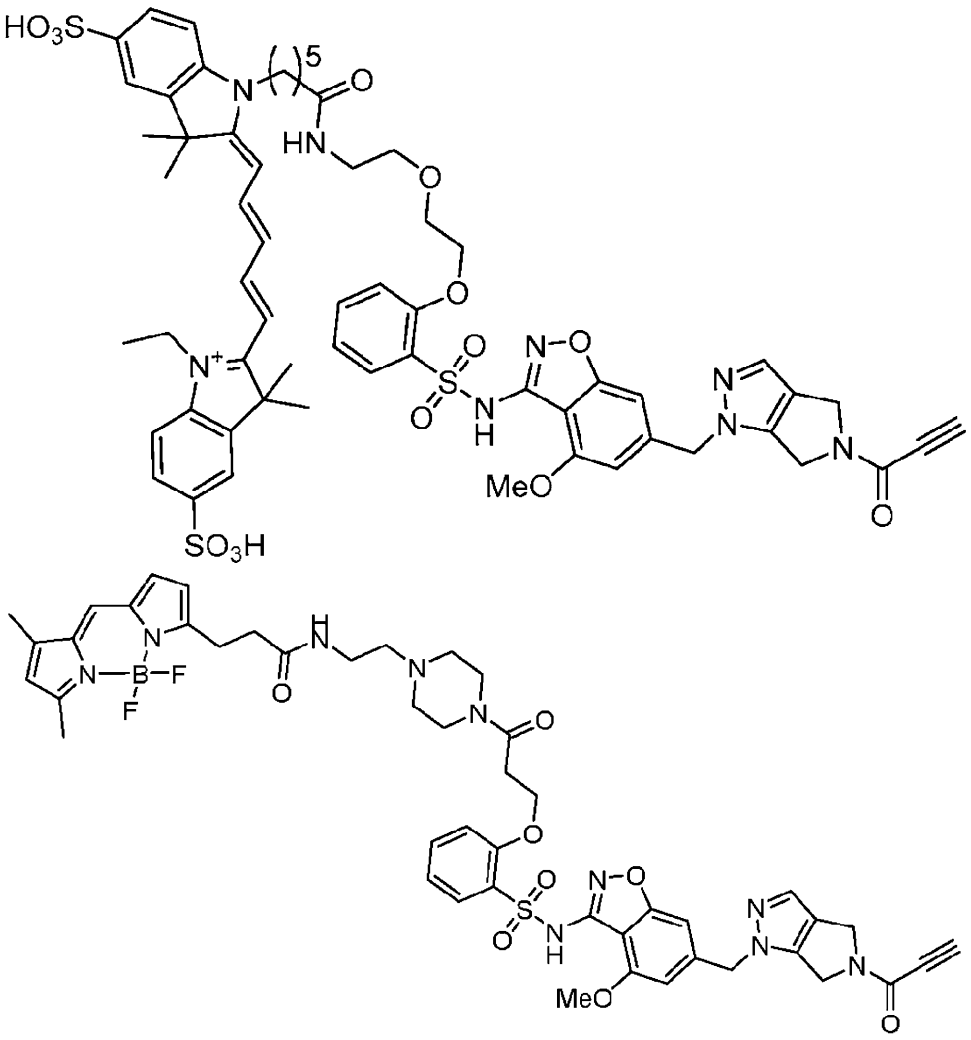












から選択される、請求項１に記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩。

【請求項６１】

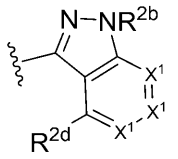
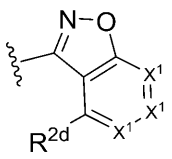
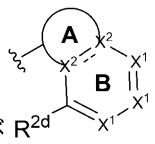
R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3-C_8－シクロアルキル；C_3-C_8－シクロアルキルアルキルであって、前記C_3-C_8－シクロアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3-C_8－シクロアルキルアルキル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；

各R^{1a}は、H、ハロ、C_1-C_6アルコキシ、及びC_3-C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

各R^{1b}は、H、ハロ、C_1-C_6アルコキシ、シアノ及びC_3-C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

R^2は、

【化３６】


（ａ）、

（ｂ）、及び

（ｃ）

からなる群から選択され；

環（ａ）について、

R^{2b}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；

１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、Ｎ及びCR^{2e}から独立して選択され；

R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；

各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、－（CH_2）$_{0-1}NH_2$、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－（CH_2）$_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、－（CH_2）$_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

環（ｂ）について、

１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、Ｎ及びCR^{2e}から独立して選択され；

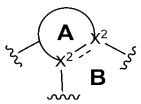
R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；

R^{2c2}は、C_1-C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、－CH_2NH_2、C_1-C_6アルコキシ、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－$CH_2NHC(O)R^{2f}$、－（CH_2）$_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

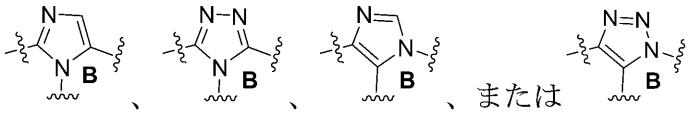
R^{2c3}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、－ＣＮ、－CH_2NH_2、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－$CH_2NHC(O)R^{2f}$、－（CH_2）$_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであ

り；
環（ｃ）について、
１つのＸ^{1}は、Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）であり、他の２つのＸ^{1}は、Ｎ及びＣＲ^{2e}から独立して選択され；
【化３７】



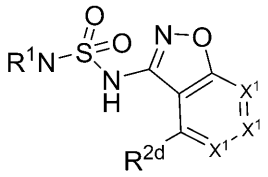
は、
【化３８】



であり；
Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｒ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；Ｒ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはＲ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；
各Ｒ^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルカルボニル、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルオキシ、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{2f}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ^{2f}、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｒ^{2f}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｒ^{2d}は、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルオキシであり；
各Ｒ^{2e}は、独立して、水素、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、シクロプロピル、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、－ＯＣＨＦ$_{2}$、または－ＯＣＦ$_{3}$である、
請求項１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６２】
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキルであって、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されている、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキル、または１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６３】
Ｒ^{1}は、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６４】
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキルであって、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されている、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項６５】
R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６６】
R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６７】
R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６８】
R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６９】
各R^{1a}は、独立して、Ｈである、請求項６１～６４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７０】
各R^{1b}は、Ｈ、ハロ、及びC_1－C_6アルコキシから独立して選択される、請求項６１、６２、及び６５～６７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７１】
R^{2d}は、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3アルコキシ、またはC_3－シクロアルキルオキシである、請求項６１～７０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７２】
R^{2d}は、C_1－C_6アルコキシ、好ましくはC_1－C_3アルコキシ、好ましくはメトキシである、請求項６１～７０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７３】
R^{2e}は、独立して、水素、フルオロ、C_1－C_3アルキル、シクロプロピル、－CHF_2、－CF_3、C_1－C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、または－OCF_3である、請求項６１～７２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７４】
１つのX^1は、C（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、それぞれCR^{2e}であり、好ましくはそれぞれがＣＨである、請求項６１～７３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７５】
１つのX^1は、C（CH_2R^{2c}）であり、２つ目のX^1は、Ｎであり、３つ目のX^1は、CR^{2e}、好ましくはＣＨである、請求項６１～７４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７６】
１つのX^1は、C（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、それぞれＮである、請

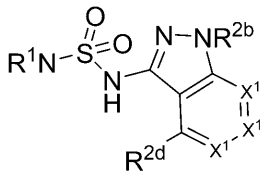
求項６１～７３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７７】
Ｃ（ＣＨ$_2$Ｒ^{2c}）は、Ｒ^{2d}に対してメタ位にある、請求項６１～７６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７８】
前記式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｉ）：
【化３９】



（Ｉｉ）

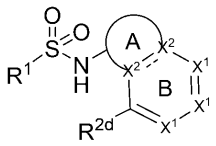
による、請求項６１～７７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７９】
Ｒ^{2c}は、Ｒ^{2c2}で置換され、かつＲ^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリール；１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式；Ｒ^{2c2}で置換され、かつＲ^{2c3}で任意に置換された８または９員二環式複素環式；Ｒ^{2c2}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、請求項６１～７８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８０】
Ｒ^{2c}は、８または９員二環式複素環式、好ましくは、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基（好ましくはピラゾリル）であり、Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換されている、請求項７９に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８１】
Ｒ^{2c}は、Ｒ^{2c2}で置換され、かつＲ^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリール、好ましくはピラゾリルである、請求項７９に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８２】
Ｒ^{2c}は、８または９員二環式複素環式、好ましくは、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基（好ましくはピラゾリル）であり、Ｒ^{2c}は、Ｒ^{2c2}で置換され、かつＲ^{2c3}で任意に置換されている、請求項７９に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８３】
Ｒ^{2c}は、Ｒ^{2c2}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリール、好ましくはピリジニルである、請求項７９に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８４】
Ｒ^{2c2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルカルボニル、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、または－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{2f}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ^{2f}であり；Ｒ^{2f}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、またはＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである、請求項７９及び８１～８３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混

合物。
【請求項８５】
各Ｒ^{2c3}は、水素である、請求項７９及び８１～８４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８６】
前記式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｈ）：
【化４０】



（Ｉｈ）

である、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８７】
前記式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｊ）：
【化４１】



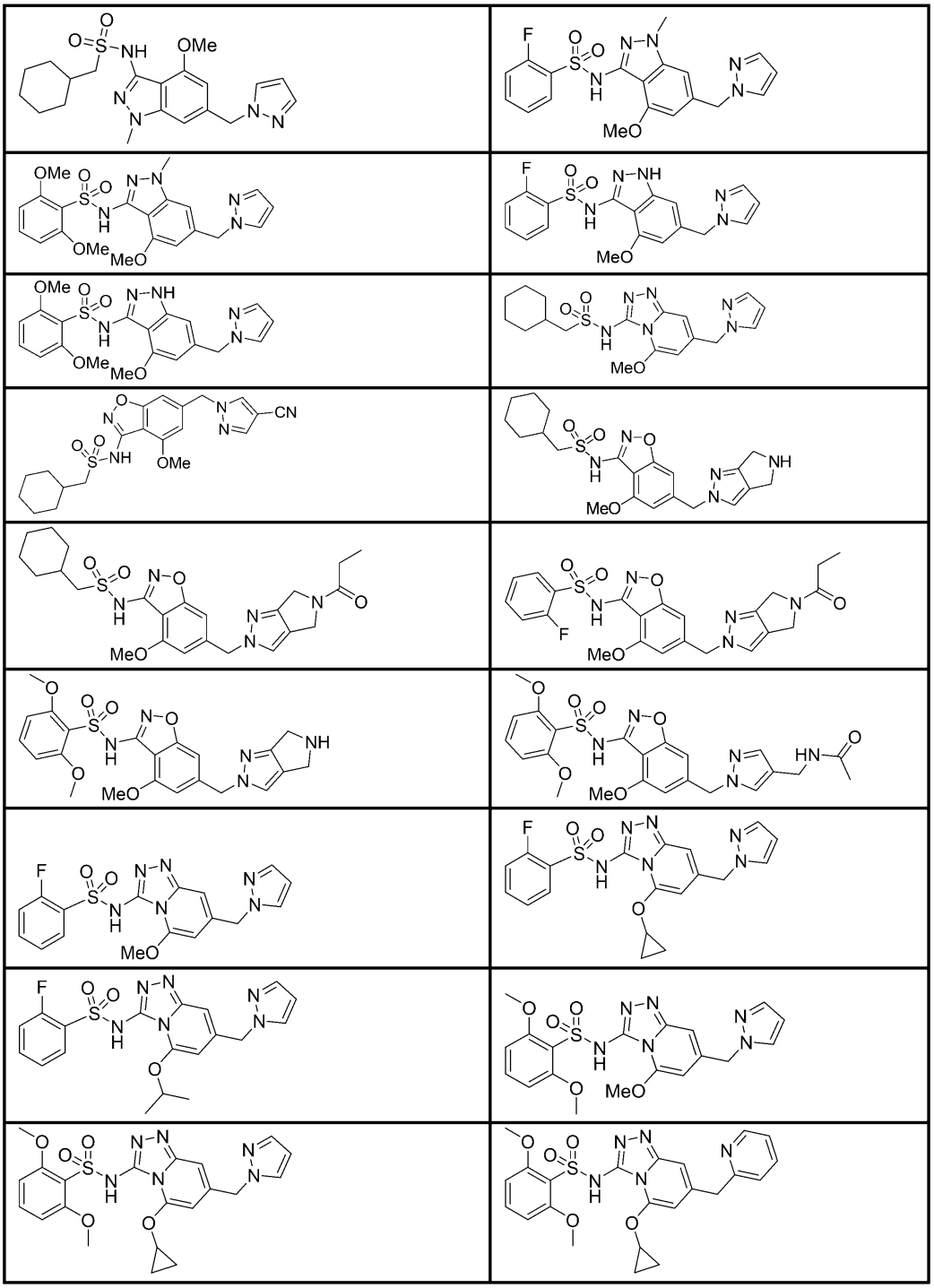
（Ｉｊ）

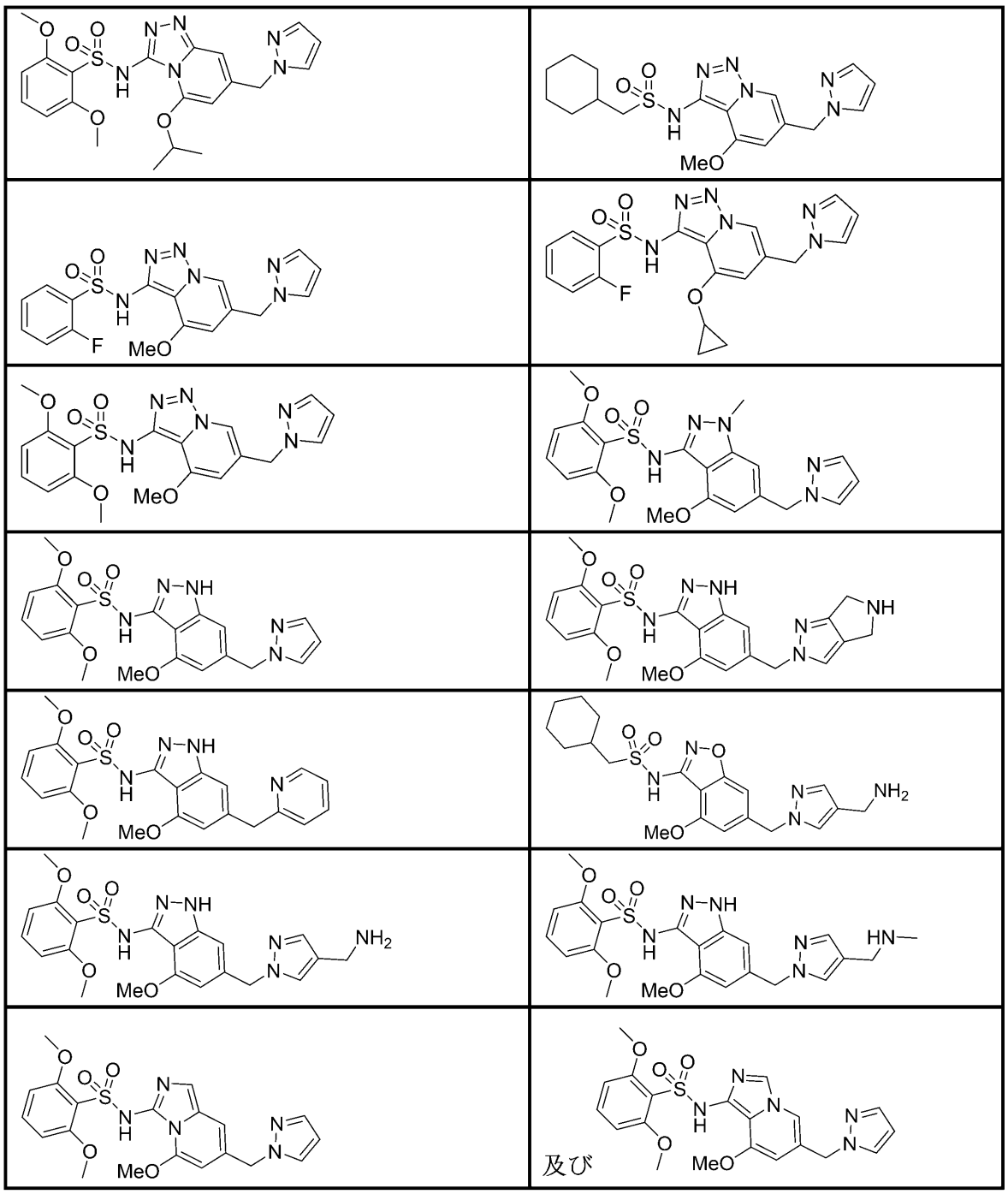
である、請求項６１～７７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８８】
Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｒ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、請求項８６または８７に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８９】
Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールである、請求項８６または８７に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項９０】
１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式、請求項８６または８７に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項９１】
Ｒ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、請求項８６または８７に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項９２】
各Ｒ^{2c1}は、水素であり；または１つのＲ^{2c1}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルカルボニル、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、及び－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{2f}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ^{2f}から選択され、Ｒ^{2f}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、

またはＣ３－Ｃ６シクロアルキルＣ１－Ｃ３アルキルであり；他の１または２つのＲ２ｃ１は、それぞれ水素であり；または１つのＲ２ｃ１は、－ＣＮであり、他の１または２つのＲ２ｃ１は、それぞれ水素である、請求項６１～８０及び８６～９１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項９３】

【化４２】





から選択される、請求項６１に記載の化合物またはその位置異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩。

【請求項９４】

請求項１～９３のいずれか１項に記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩；及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物。

【請求項９５】

ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、ＭＹＳＴファミリーリジンアセチルトランスフェラーゼを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に治療的有効量の請求項１～９３のいずれか１項に記載の化合物またはその

立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩または治療的有効量の請求項９４に記載の組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項９６】

前記病態、疾患、または障害は、過剰増殖性障害またはがんである、請求項９５に記載の方法。

【請求項９７】

前記がんは、以下：白血病、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、前立腺癌、肺癌、黒色腫、乳癌、乳管癌、結腸及び直腸癌、結腸癌、扁平上皮癌、胃癌、副腎皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、脳腫瘍、女性生殖系の癌、男性生殖系の癌（精巣癌及び陰茎癌を含む）、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児期横紋筋肉腫、小児期肉腫、子宮内膜癌、子宮内膜肉腫、食道癌、眼癌、胆嚢癌、消化管癌、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞癌、下咽頭癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、悪性線維性組織球腫、悪性胸腺腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄腫、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経系癌、神経芽細胞腫、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、副甲状腺癌、咽頭癌、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、直腸癌、呼吸器系、網膜芽細胞腫、唾液腺癌、皮膚癌、胆道癌、軟部組織肉腫、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、泌尿器系癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、内分泌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊髄軸腫瘍、膠芽腫、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、血管系、ワルデンストロームマクログロブリン血症及び／またはウィルムス腫瘍のうちの１つ以上から選択される、請求項９６に記載の方法。

【請求項９８】

前記がんは、以下：ＥＲ陽性乳癌を含む乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、膵臓癌、卵巣癌、及び血液癌（白血病またはリンパ腫を含む）のうちの１つ以上から選択される、請求項９６に記載の方法。

【請求項９９】

ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、ＭＹＳＴファミリーリジンアセチルトランスフェラーゼを阻害する方法であって、請求項１～９３のいずれか１項に記載の化合物；またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩を接触させることを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０２２年３月２８日に出願された米国仮特許出願６３／３２４，６１９、２０２２年３月２８日に出願された米国仮特許出願６３／３２４，６２４、及び２０２２年１２月２２日に出願された米国仮特許出願６３／４７６，８２６の優先権を主張する。上記関連出願の各々の開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本明細書では、式（Ｉ）の化合物が提供される。式（Ｉ）の化合物の調製のための方法及び式（Ｉ）の化合物の調製において有用な中間体が本明細書に記載されている。式（Ｉ）の化合物は、過剰増殖性疾患、障害または病態、例えば、がんの処置及び／または予防のためのリジンアセチルトランスフェラーゼ（ＫＡＴ）のＭＹＳＴファミリーの阻害剤として有用であり得る。特に、式（Ｉ）の化合物は、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂの阻害のために有用であり、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂは、がんにおいて頻繁に変異し、過剰発現し、増幅され及び／または転座する酵素であり、それらの正常な発現、活性及び機能を改変する。薬学的組成物の製造におけるまたはがんを処置するための式（Ｉ）の化合物の使用がさらに記載される（他の抗がん剤と組み合わせてがんを処置するためのものを含む）。

【背景技術】

【０００３】
エピジェネティック制御は、遺伝子発現、細胞－サイクル進行、細胞増殖速度ならびに幹細胞維持及び分化の細胞生理学及び制御に決定的に重要である複雑な動的プロセスである（Ａｌｌｉｓ ａｎｄ Ｊｅｎｕｗｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ２０１６，Ｖｏｌ １７，ｐｐ．４８７－５００）。リジンアセチルトランスフェラーゼ（ＫＡＴ）及びヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）は、エピジェネティック制御において重要な役割を果たす。ＫＡＴは、ヒストン及び非ヒストンタンパク質の両方をアセチル化する酵素の多ファミリーである。ヒストンは、クロマチン－ＤＮＡ複合体の重要な成分であり、それらのアセチル化状態は、それらの機能に不可欠である（Ｖｅｒｎａｒｅｃｃｉ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｐｉｇｅｎｔｉｃｓ ２００９，Ｖｏｌ．５，ｐｐ．１０５－１１１）。ＫＡＴは、ヒストンタンパク質上のリジンのイプシロンアミノ基のアセチル化を介してヒストンの翻訳後修飾を触媒する。このアセチル化は、クロマチンにオープンコンフォメーションを付与し、典型的には、遺伝子転写を促進する。

【０００４】
ＫＡＴ酵素の１つの重要なファミリーは、ＭＹＳＴファミリーとして知られている。このファミリーは、ＫＡＴ６Ａ（ＭＯＺまたはＭＹＳＴ３としても知られている）、ＫＡＴ６Ｂ（ＭＯＲＦまたはＭＹＳＴ４としても知られている）、ＫＡＴ５（Ｔｉｐ６０としても知られている）、ＫＡＴ７（ＨＢＯ１またはＭＹＳＴ２としても知られている）及びＫａｔ８（ＭＯＦまたはＭＹＳＴ１としても知られている）を含む５つのメンバーからなる（Ｗｉｅｓｅｌ－Ｍｏｔｉｕｋ ａｎｄ Ａｓｓａｒａｆ，Ｄｒｕｇ Ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ Ｕｐｄａｔｅｓ ２０２０，Ｖｏｌ ５３，１００７２９；Ｗａｐｅｎａａｒ ａｎｄ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃｓ ２０１６，８：５９，１（ＤＯＩ １０．１１８６／ｓ１３１４８－０１６－０２２５－２），“Ｗａｐｅｎａａｒ ｅｔ ａｌ．，２０１６”）。ＫＡＴのＭＹＳＴファミリーは、細胞サイクルの制御において特に重要である（Ｃａｒｒｏｚｚａ，ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ２００３，Ｖｏｌ １９，ｐｐ．３２１－３２９）。

【０００５】
ＫＡＴ６タンパク質の発現の異常制御は、腫瘍進行をサポートする（Ｔｒｉｓｃｉｕｏｇｌｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｒｏｌｅ ｏｆ ｈｉｓｔｏｎｅ ａｃｅｔｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ ｉｎ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ．Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌｓ Ｉｎｔ．Ｖｏｌｕｍｅ ２０１８，Ａｒｔｉｃｌｅ ＩＤ ８９０８７５１（ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１５５／２０１８／８９０８７５１）。ＫＡＴ６Ａの遺伝子増幅、過剰発現または変異を介する異常制御は、乳房、肺腺癌、卵巣、結腸及び直腸腺癌、ならびに子宮頸部を含む、複数のがんタイプにおいて文書化されている（Ｈｕａｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２０１６，Ｖｏｌ ６３，ｐｐ．１９００－１９０７；Ｚａｃｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ２０１３，Ｖｏｌ ４５，ｐｐ．１１３４－１１４０）。ＫＡＴ６Ａの遺伝子を含有する遺伝子座（８ｐ１１～ｐ１２アンプリコン）は、すべてのがんタイプにわたってゲノムの１２番目に一般的に増幅される領域であることが報告されている（Ｚａｃｋ，ｅｔ ａｌ．，２０１３）。急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）において、ＫＡＴ６Ａの再発性発がん性融合は、形質転換を悪性状態へと誘導し得ることが文書化されている（Ｓｈｅｉｋｈ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ ２０１５，Ｖｏｌ １２５，ｐｐ．１９１０－１９２１）。ＫＡＴ６Ａの転座及びパートナー、例えば、ＣＢＰ、ｐ３００、ＴＩＦ２及びＮＣＯＡ３への融合は、ＡＭＬのアグレッシブ形態をもたらすことが知られている（Ｓｈｅｉｋｈ，ｅｔ ａｌ．，２０１５）。

【０００６】
酵素のＫＡＴファミリーの触媒メカニズムの重要な面は、アセチルドナーとして補因子Ａｃ－ＣｏＡを使用するリジン残基のアセチル化である。１つの可能性のある触媒メカニズムは、アセチル－酵素中間体を一時的に形成するためのアセチル共酵素Ａ（Ａｃ－ＣｏＡ）からのアセチル基の段階的移行である。このアセチル－酵素中間体は、後に、基質、

典型的にはヒストン上のリジンに移行されるアセチル基の源である（Ｗａｐｅｎａａｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６）。ＫＡＴのＭＹＳＴファミリーにおいて、以下の矢印に示されるように、触媒サイクルの一部として一時的にアシル化される保存されたシステインが存在する。

ＫＡＴのＭＹＳＴファミリーのＡｃ－ＣｏＡ結合部位の近傍のアミノ酸配列アライメント

【化１】

```
KAT5  ESTEDYNVACILTLPPYQRR
KAT8  ESPDGNNVACILTLPPYQRR
KAT7  NSFLNYNVSCILTMPQYMRQ
KAT6A HCQQKYNVSCIMILPQYQRK
KAT6B LCQQKYNVSCIMIMPQHQRQ
```



１つの実施形態では、本開示は、この保存されたシステインに共有結合的に結合し得る化合物を提供する。

【０００７】

酵素の活性部位でまたはその近傍で保存されたシステインと共有結合的に相互作用する酵素阻害剤は、重要な治療モダリティである。共有結合的に及び特異的に反応して活性部位システインとの共有結合性付加物を形成する治療剤は、効力における潜在的利点、可能性のあるより少ない用量、及び増加した標的係合継続期間を提供し、低減された投薬頻度をもたらす。

【０００８】

ＫＡＴがエピジェネティック制御において果たす役割に加えて、ＫＡＴはまた、非ヒストンタンパク質をアセチル化する（Ｇｌｏｚａｋ，ｅｔ　ａｌ．，２００５；Ｄａｓ　ａｎｄ　Ｋｕｎｄｕ，２００８）。非ヒストンタンパク質のアセチル化状態の修飾を介して、ＫＡＴは、タンパク質の機能及び安定性、タンパク質－タンパク質及びタンパク質－ＤＮＡ相互作用、ならびに酵素活性の制御の調節に関与する（Ｇｌｏｚａｋ，ｅｔ　ａｌ．，Ｇｅｎｅ　２００５，Ｖｏｌ　３６３，ｐｐ．１５－２３；Ｄａｓ　ａｎｄ　Ｋｕｎｄｕ，ＩＵＢＭＢ　Ｌｉｆｅ　２００５，Ｖｏｌ　５７，ｐｐ．１３７－１４８）。

【０００９】

本明細書では、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害し得る式（Ｉ）の化合物が提供される。本開示に記載の化合物は、ＫＡＴ６Ａを含むＭＹＳＴファミリーメンバーを阻害する。いくつかの実施形態では、阻害は、Ａｃ－ＣｏＡ結合部位でのシステイン残基の共有結合性修飾を介する。本明細書に記載の化合物は、乳癌、肺癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、子宮癌／子宮頸癌及び白血病を含むがんの処置のために有用である。式Ｉの化合物は、単一の薬剤としてまたは特定のがんのためのケア処置の標準と組み合わせて使用され得る。

【発明の概要】

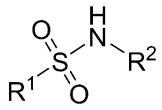
【００１０】

本明細書では、化合物、化合物を含む薬学的組成物、ならびに過剰増殖性障害及びがんを含む、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置する際に化合物及び組成物を使用する方法が提供される。

【００１１】

１つの態様では、式（Ｉ）の化合物：

【化２】



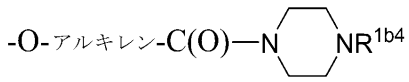
（Ｉ）

（式中、Ｒ^{1}は、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであって、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルは、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されている、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたナフチル；または１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；

各Ｒ^{1a}は、水素、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

各Ｒ^{1b}は、水素、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、－Ｏ－アルキレン－ＮＲ^{1b1}Ｒ^{1b4}、－Ｏ－アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1b1}、－Ｏ－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＮＲ^{1b1}Ｒ^{1b4}、

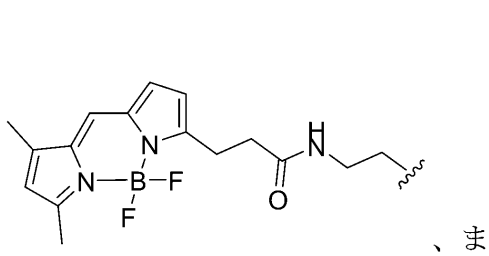
【化３】



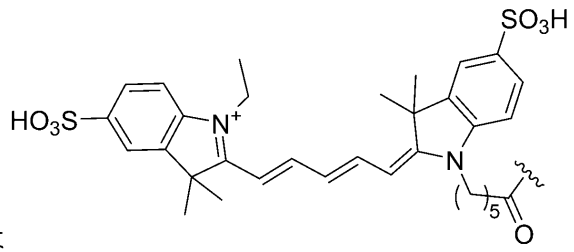
、シアノ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{1b1}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{1b1}Ｒ^{1b2}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{1b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1b3}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＯＨ、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

Ｒ^{1b1}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；Ｒ^{1b2}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；Ｒ^{1b3}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；Ｒ^{1b4}は、水素、

【化４】



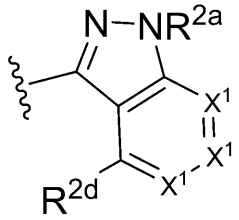
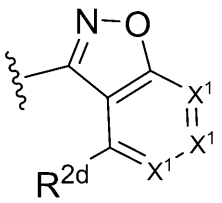
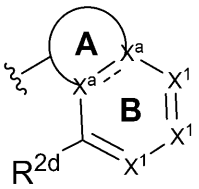
、または

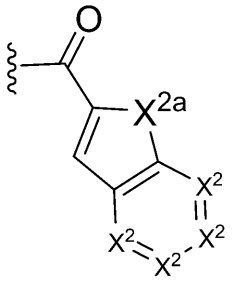
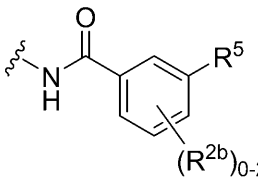
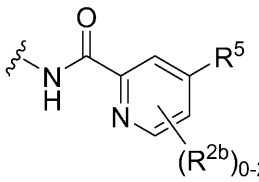
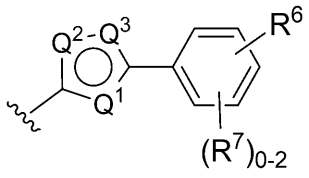


であり；

Ｒ^{2}は、

【化５】


（ａ）、

（ｂ）、

（ｃ）、


（ｄ）、

（ｅ）、

（ｆ）、及び

（ｇ）

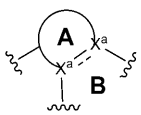
からなる群から選択され；

R^{2a}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；

各R^{2b}は、独立して、水素、ハロ、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、C_1-C_3アルキル、シクロプロピル、シアノ、－CHF_2、－CF_3、C_1-C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、－OCF_3、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

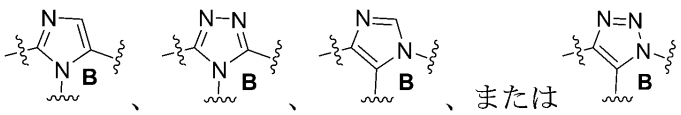
各R^{2e}は、独立して、水素、－ＯＨ、ハロ、C_1-C_6アルキル、ハロ－C_1-C_6アルキル、C_3-C_8シクロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、ハロ－C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

【化６】



は、

【化７】


、または

であり；

環（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）について、

１つのX^1は、CR^3であり、他のX^1は、Ｎ及びCR^{2b}から独立して選択され；

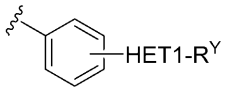
R^{2d}は、水素、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6シクロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8－シクロアルキルオキシであり；

R^3は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｙまたは－（CH_2）$_{0-2}$－Ｌ－Ｙであり；

Ｌは、－$L^1-L^2-L^3$－であり、L^1、L^2及びL^3は、それぞれ独立して、結合、－ＣＲＲ－、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$、Ｃ（Ｏ）またはＮＲであり、各Ｒは、独立して、Ｈまたはアルキルであり；

Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された６員単環式アリールまたはヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｙは、

【化８】



であり；Ｙは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｒ^{Y}であり；またはＹは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Y}であり；

Ｒ^{Y}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{3b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3b}Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル；－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}であり、

Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}は、（ｉ）、（ｉｉ）または（ｉｉｉ）から選択され：

（ｉ）Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；フルオロアルコキシで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されている）で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル；フルオロピラジニル；クロロピリミジニル；フルオロピリミジニル；ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル、ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；または

（ｉｉ）Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの１つは、群ａ）：水素；Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されている）で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；または

（ｉｉｉ）Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}は、それぞれ独立して、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$

アルキルであり；
　R^{3c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{3d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{3c}及びR^{3d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；
　ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；
環（ｄ）について、
　X^{2a}は、ＯまたはＳであり；
　１つのX^2は、CR^4であり、他のX^2は、Ｎ及びCR^{2b}から独立して選択され；
　R^4は、－（CH_2）$_{0-3}NR^{4b}C$（Ｏ）R^{4a}、－（CH_2）$_{0-2}NR^{4b}S$（Ｏ）$_2R^{4a}$、－Ｃ（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{4b}R^{4a}$、－NR^{4b}（C_1-C_6アルキレン）$NR^{4b1}C$（Ｏ）R^{4a}、－（CH_2）$_{0-3}NR^{4b}C$（Ｏ）（C_1-C_6アルキレン）$NR^{4b1}C$（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）NR^{4b}（C_1-C_6アルキレン）$NR^{4b1}C$（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－$NR^{4b}C$（Ｏ）R^{4a}、－（CH_2）$_{0-3}NR^{4b}C$（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）R^{4a}、－Ｃ（Ｏ）R^{4a}で置換されたC_3-C_8ヘテロシクロアルキル（好ましくはC_3-C_8ヘテロシクロアルキルは、C_3-C_8ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；または－（CH_2）$_{0-2}$ＨＥＴ２－Ｃ（Ｏ）R^{4a}であり；
　R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}は、（ｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）から選択され：
　（ｉ）R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたアルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－$CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1-C_6アルキル；C_3-C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－C_3-C_8シクロアルキル；C_2-C_6アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－$CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－ＯＨ；ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1-C_6アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；
　（ｉｉ）R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの１つは、群ａ）：水素；アルキル；C_2-C_6アルケニル；C_3-C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－C_3-C_8シクロアルキル；C_2-C_6アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピラジニル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；または
　（ｉｉｉ）R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}は、それぞれ独立して、水素またはC_1-C_6アルキルであり；
　R^{4c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{4d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{4c}及びR^{4d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；
　ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；
　ＨＥＴ２は、１または２個のR^{2e}で任意に置換された８、９または１０員二環式複素環式であり；
環（ｅ）及び（ｆ）について、
　R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{5b}）Ｚであり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；R^5は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｏ－ＨＥＴ１－Ｚであり；

R^5は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｏ－Ｚであり；

Ｚは、－（CH_2）$_{0-3}$$NR^{5b}$Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$、－（$CH_2$）$_{0-2}$$NR^{5b}$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{5a}$、－Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{5a}$、－（$CH_2$）$_{0-3}$－Ｃ（Ｏ）$NR^{5b}R^{5a}$、－（$CH_2$）$_{0-3}$$NR^{5b}$（$C_1$－$C_6$アルキレン）$NR^{5b1}$Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$、－$NR^{5b}$Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$で置換された$C_3$－$C_8$ヘテロシクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{5a}$で置換された$C_3$－$C_8$ヘテロシクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）$R^{5a}$で置換された$C_3$－$C_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}は、（ｉ）、（ｉｉ）または（ｉｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたC_1－C_6アルキル；シアノで置換されたC_1－C_6アルキル；C_2－C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2－C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2－C_6アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－$NR^{5c}R^{5d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；C_3－C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－C_3－C_8シクロアルキル；C_2－C_6アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－$NR^{5c}R^{5d}$；ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－ＯＨ；ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され、R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1－C_6アルキルから選択され；

（ｉｉ）R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの１つは、群ａ）：水素；C_1－C_6アルキル；C_2－C_6アルケニル；C_3－C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－C_3－C_8シクロアルキル；C_2－C_6アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピラジニル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1－C_6アルキルから選択され；または

（ｉｉｉ）R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}は、それぞれ独立して、水素またはC_1－C_6アルキルであり；

各R^{5c}は、独立して、水素、またはC_1－C_6アルキルであり、R^{5d}は、水素、またはC_1－C_6アルキルであり；またはR^{5c}及びR^{5d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、C_3－C_8ヘテロシクロアルキルであり；

環（ｇ）について、

Q^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏであり；またはQ^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｏであり、Q^3は、Ｎであり；またはQ^1は、Ｓであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｎであり；またはQ^1は、Ｎであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏであり；またはQ^1は、Ｏであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｎであり；R^{Q1}は、水素、Ｃ（Ｏ）C_1－C_6アルキル、またはＣｌであり；

R^6は、Ｑで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールであり；またはR^6は、Ｑであり；

Ｑは、－（CH_2）$_{0-3}$$NR^{6b}$Ｃ（Ｏ）$R^{6a}$、－（$CH_2$）$_{0-2}$$NR^{6b}$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{6a}$、－Ｃ（Ｏ）$R^{6a}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^{6b}R^{6a}$、または－Ｃ（Ｏ）$R^{6a}$で置換された$C_3$－$C_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{6a}及びR^{6b}は、（ｉ）、（ｉｉ）または（ｉｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^{6a}及びR^{6b}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたC_1－C_6アルキル；シアノで置換されたC_1－C_6アルキル；C_2－C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2－C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2－C_6アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－$NR^{6c}R^{6d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；C_3－C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル；アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－$NR^{6c}R^{6d}$；ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－ＯＨ；ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピ

リジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；R^{6a}及びR^{6b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1－C_6アルキルから選択され；

（ｉｉ）R^{6a}及びR^{6b}のうちの１つは、群ａ）：C_1－C_6アルキル；C_2－C_6アルケニル；C_3－C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル；アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピラジニル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；R^{6a}及びR^{6b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1－C_6アルキルから選択され；または

（ｉｉｉ）R^{6a}及びR^{6b}は、それぞれ独立して、水素、及びC_1－C_6アルキルであり；

R^{6c}は、水素、またはC_1－C_6アルキルであり、R^{6d}は、水素、またはC_1－C_6アルキルであり；またはR^{6c}及びR^{6d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

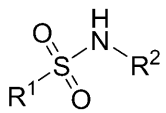
各R^7は、独立して、水素、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_8シクロアルキルである）；

またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。

【００１２】

１つの態様では、式（Ｉ）の化合物：

【化９】



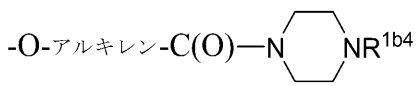
（Ｉ）

（式中、R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3－C_8－シクロアルキル；C_3－C_8－シクロアルキル－C_1－C_6アルキルであって、C_3－C_8－シクロアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、C_3－C_8－シクロアルキル－C_1－C_6アルキル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル－C_1－C_6アルキル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチル；または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；

各R^{1a}は、水素、ハロ、C_1－C_6アルコキシ、及びC_3－C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

各R^{1b}は、水素、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、－Ｏ－アルキレン－Ｃ（Ｏ）OR^{1b1}、－Ｏ－アルキレン－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、

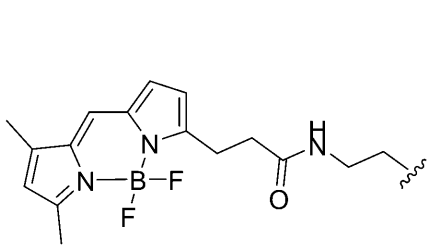
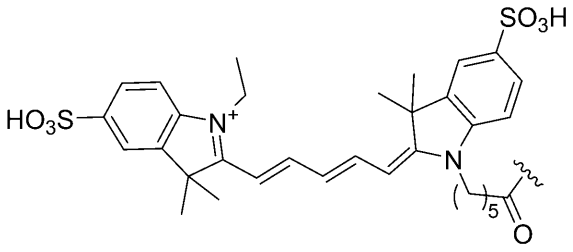
【化１０】



、シアノ、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）－OR^{1b1}、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）$NR^{1b1}R^{1b2}$、－（CH_2）$_{0-2}NR^{1b1}$Ｃ（Ｏ）R^{1b3}、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、及びC_3－C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

R^{1b1}は、水素またはC_1－C_6アルキルであり；R^{1b2}は、水素またはC_1－C_6アルキルであり；R^{1b3}は、水素またはC_1－C_6アルキルであり；R^{1b4}は、水素、

【化１１】

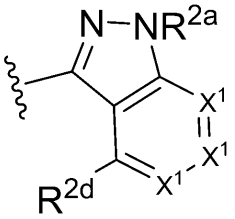
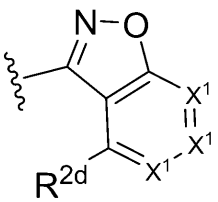
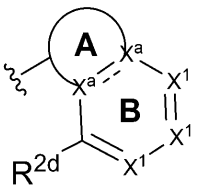
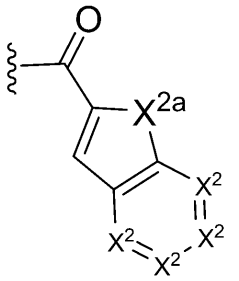
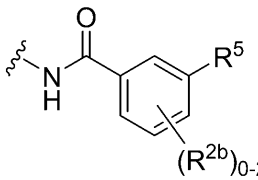
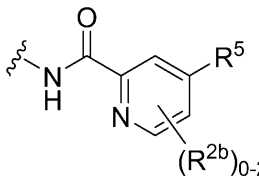
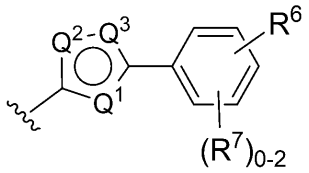



、または

であり；

Ｒ^{2}は、

【化１２】


（ａ）、

（ｂ）、

（ｃ）、

（ｄ）、

（ｅ）、

（ｆ）、及び

（ｇ）

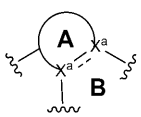
からなる群から選択され；

Ｒ^{2a}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；

各Ｒ^{2b}は、独立して、水素、ハロ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、シクロプロピル、シアノ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルオキシであり；

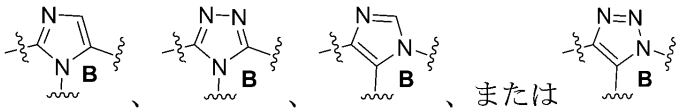
各Ｒ^{2e}は、独立して、水素、－ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルオキシであり；

【化１３】



は、

【化１４】



であり；

環（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）について、

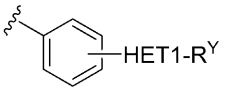
１つのＸ^{1}は、ＣＲ^{3}であり、他のＸ^{1}は、Ｎ及びＣＲ^{2b}から独立して選択され；

Ｒ^{2d}は、水素、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルオキシであり；

Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｙであり；

Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された６員単環式アリールまたはヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｙは、

【化１５】



であり；Ｙは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｒ^{Y}であり；またはＹは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Y}であり；

Ｒ^{Y}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{3b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3b}Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル；－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}であり、

Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；フルオロアルコキシで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されている）で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル；フルオロピラジニル；クロロピリミジニル；フルオロピリミジニル；ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル、ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；

R^{3c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{3d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{3c}及びR^{3d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

環（ｄ）について、

X^{2a}は、ＯまたはＳであり；

１つのX^2は、CR^4であり、他のX^2は、Ｎ及びCR^{2b}から独立して選択され；

R^4は、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$、$-C(O)R^{4a}$、$-C(O)NR^{4b}R^{4a}$、$-NR^{4b}(C_1-C_6$アルキレン$)NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)(C_1-C_6$アルキレン$)NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)NR^{4b}(C_1-C_6$アルキレン$)NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)-$ＨＥＴ１$-C(O)R^{4a}$、$-C(O)-$ＨＥＴ１$-NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-$ＨＥＴ１$-C(O)R^{4a}$、$-C(O)R^{4a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル（好ましくは$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルは、$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；または$-(CH_2)_{0-2}$ＨＥＴ２$-C(O)R^{4a}$であり；

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたアルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；$-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；$C_3-C_8$シクロアルケニル；$-C(O)-C_3-C_8$シクロアルキル；$C_2-C_6$アルキニル；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$CH\equiv CH-CH_2-OH$；$CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；

R^{4c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{4d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{4c}及びR^{4d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

ＨＥＴ２は、１または２個のR^{2e}で任意に置換された８、９または１０員二環式複素環式であり；

環（ｅ）及び（ｆ）について、

R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、$-C(O)N(R^{5b})Z$であり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；R^5は、$-(CH_2)_{0-2}O-$ＨＥＴ１$-Z$であり；

R^5は、$-(CH_2)_{0-2}O-Z$であり；

Ｚは、$-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{5b}S(O)_2R^{5a}$、$-C(O)R^{5a}$、$-S(O)_2R^{5a}$、$-(CH_2)_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}(C_1-C_6$アルキレン$)NR^{5b1}C(O)R^{5a}$、$-NR^{5b}C(O)R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル、$-S(O)_2R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル、または$-C(O)R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または

２個のハロで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され、

Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}及びＲ^{5b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；

各Ｒ^{5c}は、独立して、水素、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ^{5d}は、水素、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；またはＲ^{5c}及びＲ^{5d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルであり；

環（ｇ）について、

Ｑ^{1}は、ＣＲ^{Q1}であり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｏであり；またはＱ^{1}は、ＣＲ^{Q1}であり、Ｑ^{2}は、Ｏであり、Ｑ^{3}は、Ｎであり；またはＱ^{1}は、Ｓであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｎであり；またはＱ^{1}は、Ｎであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｏであり；またはＱ^{1}は、Ｏであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｎであり；Ｒ^{Q1}は、水素、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣｌであり；

Ｒ^{6}は、Ｑで置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールであり；またはＲ^{6}は、Ｑであり；

Ｑは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{6b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{6b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6b}Ｒ^{6a}、または－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル；アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；

Ｒ^{6c}は、水素、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ^{6d}は、水素、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；またはＲ^{6c}及びＲ^{6d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

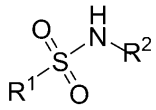
各Ｒ^{7}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルである）；

またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。

【００１３】

別の態様では、不可逆的に及び／または共有結合的にＫＡＴ６ＡまたはＫＡＴ６Ｂに結合することが可能なアルケニル含有またはアルキニル含有求電子性基を含む化合物が提供される。ニトリル及びハロメチルケトンのような他の求電子性基も含まれる。

【００１４】
１つの態様では、式（Ｉ）の化合物：
【化１６】

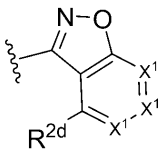


（Ｉ）

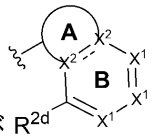
（式中、R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3-C_8－シクロアルキル；C_3-C_8－シクロアルキルアルキルであって、C_3-C_8－シクロアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、C_3-C_8－シクロアルキルアルキル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；
各R^{1a}は、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルコキシ、及びC_3-C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；
各R^{1b}は、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルコキシ、シアノ、及びC_3-C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；
R^2は、
【化１７】



（ａ）、



（ｂ）、及び



（ｃ）

からなる群から選択され；
環（ａ）について、
R^{2b}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；
１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、Ｎ及びCR^{2e}から独立して選択され；
R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；
各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、－（CH_2）$_{0-1}NH_2$、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－（CH_2）$_{0-1}NHC$（Ｏ）R^{2f}、－（CH_2）$_{0-1}NHC$（Ｏ）OR^{2f}、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；
環（ｂ）について、
１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、Ｎ及びCR^{2e}から独立して選択され；
R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環

式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；

R^{2c2}は、水素、C_1-C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、$-CH_2NH_2$、C_1-C_6アルコキシ、$-NH(C_1-C_6アルキル)$、$-N(C_1-C_6アルキル)_2$、$-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

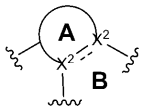
R^{2c3}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、－ＣＮ、$-CH_2NH_2$、$-NH(C_1-C_6アルキル)$、$-N(C_1-C_6アルキル)_2$、$-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

環（ｃ）について、

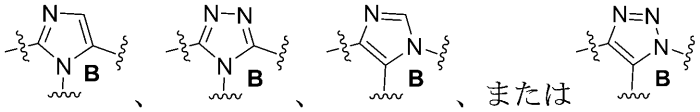
１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、Ｎ及びCR^{2e}から独立して選択され；

【化１８】



は、

【化１９】



であり；

R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；

各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、$-CH_2NH_2$、$-NH(C_1-C_6アルキル)$、$-N(C_1-C_6アルキル)_2$、$-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

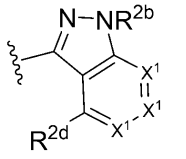
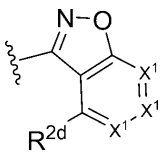
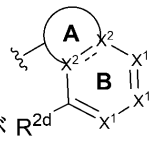
R^{2d}は、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、または$C_3-C_8-シク$

ロアルキルオキシであり；
各R^{2e}は、独立して、水素、ハロ、C_1－C_3アルキル、シクロプロピル、－CHF_2、－CF_3、C_1－C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、または－OCF_3である）；
またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。

【００１５】

別の態様では、本明細書では、R^2NH_2（式Ａ）の化合物（式中、
R^2は、

【化２０】


（ａ）、

（ｂ）、及び

（ｃ）

からなる群から選択され；
環（ａ）について、
R^{2b}は、水素またはC_1－C_6アルキルであり；
１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、Ｎ及びCR^{2e}から独立して選択され；
R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；
各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルオキシ、－（CH_2）$_{0-1}NH_2$、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－（CH_2）$_{0-1}NHC$（Ｏ）R^{2f}、－（CH_2）$_{0-1}NHC$（Ｏ）OR^{2f}、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1－C_6アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、またはC_3－C_6シクロアルキルC_1－C_3アルキルであり；
環（ｂ）について、
１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、Ｎ及びCR^{2e}から独立して選択され；
R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；
R^{2c2}は、C_1－C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-1}NH_2$、C_1－C_6アルコキシ、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－（CH_2）$_{0-1}NHC$（Ｏ）R^{2f}、－（CH_2）$_{0-1}NHC$（Ｏ）OR^{2f}、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1－C_6アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、またはC_3－C_6シクロアルキルC_1－C_3アルキルであり；
R^{2c3}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、

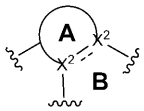
またはＣ３－Ｃ８シクロアルキルオキシであり；

各Ｒ２ｃ１は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキルカルボニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルオキシ、－ＣＮ、－（ＣＨ２）０－１ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－（ＣＨ２）０－１ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２ｆ、－（ＣＨ２）０－１ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ２ｆ、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｒ２ｆは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキルＣ１－Ｃ３アルキルであり；

環（ｃ）について、

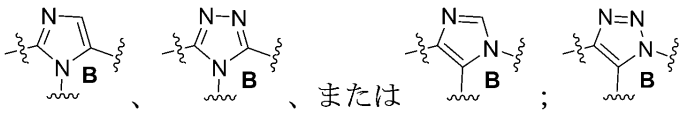
１つのＸ１は、Ｃ（ＣＨ２Ｒ２ｃ）であり、他の２つのＸ１は、Ｎ及びＣＲ２ｅから独立して選択され；

【化２１】



は、

【化２２】



であり；

Ｒ２ｃは、１または２個のＲ２ｃ１で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｒ２ｃは、１または２個のＲ２ｃ１で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｒ２ｃは、１、２、または３個のＲ２ｃ１で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；Ｒ２ｃは、１、２、または３個のＲ２ｃ１で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはＲ２ｃは、１、２、または３個のＲ２ｃ１で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；

各Ｒ２ｃ１は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキルカルボニル、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルオキシ、－（ＣＨ２）０－１ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－（ＣＨ２）０－１ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２ｆ、－（ＣＨ２）０－１ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ２ｆ、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｒ２ｆは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキルＣ１－Ｃ３アルキルであり；

Ｒ２ｄは、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはＣ３－Ｃ８－シクロアルキルオキシであり；

各Ｒ２ｅは、独立して、水素、ハロ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、シクロプロピル、ＣＨＦ２、ＣＦ３、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、－ＯＣＨＦ２、または－ＯＣＦ３である）；

またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。

【００１６】

別の態様では、本明細書では、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって障害を処置する際に使用するために好適な薬学的組成物、単一単位投薬形態、及びキットであって、治療的有効量の本明細書で提供される化合物、例えば、実施形態の一部またはいずれかの化合物、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）の化合物、及び特定の

化合物、ならびにその薬学的に許容可能な担体を含む、薬学的組成物、単一単位投薬形態、及びキットが提供される。

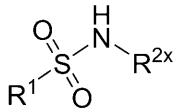
【００１７】

別の態様では、本明細書では、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置する方法であって、ａ）治療的有効量の本明細書で提供される化合物、例えば、実施形態の一部またはいずれかの化合物、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）の化合物、及び特定の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩を投与することまたはｂ）治療的有効量の本明細書で提供される化合物、例えば、いくつかのまたは任意の実施形態、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）の化合物、及び特定の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩及びその薬学的に許容可能な担体を含む組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【００１８】

別の態様では、本明細書では、式（Ｉ）の化合物、及び特定の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩を調製する方法であって、

【化２３】



（Ｉ）

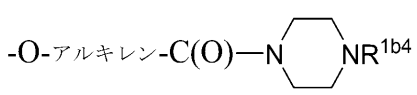
またはその塩（式中、

R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3－C_8－シクロアルキル；C_3－C_8－シクロアルキル－C_1－C_6アルキルであって、C_3－C_8－シクロアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、C_3－C_8－シクロアルキル－C_1－C_6アルキル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチル；または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；

各R^{1a}は、水素、ハロ、C_1－C_6アルコキシ、及びC_3－C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

各R^{1b}は、水素、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、－Ｏ－アルキレン－Ｃ（Ｏ）OR^{1b1}、－Ｏ－アルキレン－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、

【化２４】

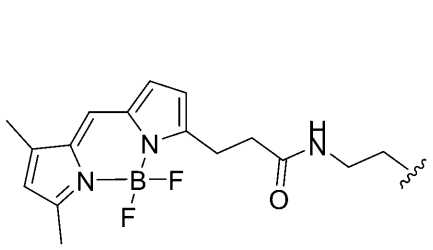
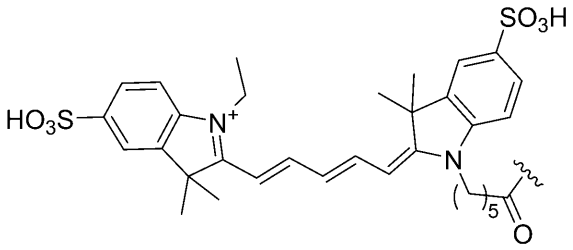


、シアノ、－$(CH_2)_{0-2}$Ｃ（Ｏ）OR^{1b1}、－$(CH_2)_{0-2}$Ｃ（Ｏ）$NR^{1b2}R^{1b3}$、－$(CH_2)_{0-2}$ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ、－$(CH_2)_{0-2}$ＯＨ、及びC_3－C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

R^{1b1}は、水素またはC_1－C_6アルキルであり；R^{1b2}は、水素またはC_1－C_6

アルキルであり；R^{1b3}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；R^{1b4}は、水素、

【化２５】

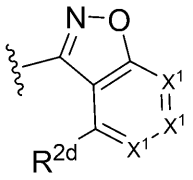
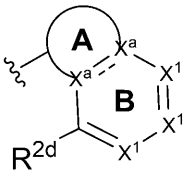



、または

であり；

ａ）R^{2x}は、

【化２６】


（ａｘ）、

（ｂｘ）、または

（ｃｘ）

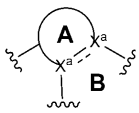
であり、

R^{2a}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；

各R^{2b}は、独立して、水素、ハロ、C_1-C_3アルキル、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、シクロプロピル、シアノ、－CHF_2、－CF_3、C_1-C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、－OCF_3、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

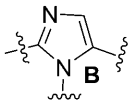
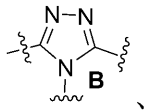
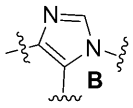
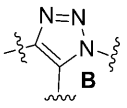
各R^{2e}は、独立して、水素、－ＯＨ、ハロ、C_1-C_6アルキル、ハロ－C_1-C_6アルキル、C_3-C_8シクロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、ハロ－C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

【化２７】



は、

【化２８】


、

、

、または


であり；

１つのX^1は、CR^3であり、他のX^1は、Ｎ及びCR^{2b}から独立して選択され；

R^{2d}は、水素、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_{1-6}シクロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8－シクロアルキルオキシであり；

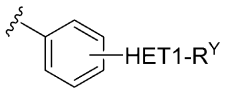
R^3は、－（CH_2）$_{0-2}Y^x$または－（CH_2）$_{0-2}$－Ｌ－Y^xであり；

Ｌは、－$L^1-L^2-L^3$－であり、L^1、L^2及びL^3は、それぞれ独立して、結合、－ＣＲＲ－、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$、Ｃ（Ｏ）またはＮＲであり、各Ｒは、独立して、Ｈまたはアルキルであり；

Y^xは、R^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Y^xは、１または２個のR^{2e}で任意に置換された８員二環式ヘテロアリールであり；Y^xは、１、２、または３個のR^{2e}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；Y^xは、１

、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｙ^{x}は、１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙ^{x}は、１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；またはＹ^{x}は、

【化２９】



であり；

ａ１）Ｙは、５員単環式ヘテロアリール、８員二環式ヘテロアリール、９員二環式ヘテロアリール、１０員二環式ヘテロアリール、及び８または９員二環式複素環式において環原子として含まれる置換可能な窒素を有し；または

ａ２）Ｙは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－ＮＨ$_2$、または－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＨ$_2$で置換されており；

ａ１）における基は、式ＬＧ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}の中間体で処理され；または

ａ２）における基は、式ＬＧ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、ＬＧ－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{3a}；ＬＧ－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、ＬＧ－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＲ^{3b}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{3a}の中間体で処理され、

ＬＧは、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤等の試薬で活性化されたハロまたはＯＨ等の脱離基であり；

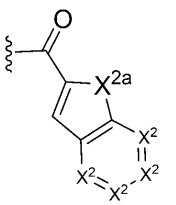
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}のうちの１つは、群ａ）から選択され：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；シアノで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；フルオロアルコキシで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基でさらに置換され得る）で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルであり；

Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルから選択され；

Ｒ^{3c}は、水素、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、Ｒ^{3d}は、水素、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；またはＲ^{3c}及びＲ^{3d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；または

ｂ）Ｒ^{2x}は、

【化３０】



（ｄｘ）

であり、

各R^{2b}は、独立して、水素、ハロ、C_1-C_3アルキル、－（CH_2）$_{0-2}$OH、シクロプロピル、シアノ、－CHF_2、－CF_3、C_1-C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、－OCF_3、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

各R^{2e}は、独立して、水素、ハロ、－OH、C_1-C_6アルキル、ハロ－C_1-C_6アルキル、C_3-C_8シクロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、ハロ－C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

X^{2a}は、OまたはSであり；

1つのX^2は、CR^{4x}であり、他のX^2は、N及びCR^{2b}から独立して選択され；

b1）R^{4x}は、－（CH_2）$_{0-2}$HET2であり；R^{4x}は、－C（O）－HET1であり；R^{4x}は、－（CH_2）$_{0-3}$$NR^{4b}$C（O）－HET1であり；または$R^{4x}$は、$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルであり；HET2は、1または2個のR^{2e}で任意に置換された8、9または10員二環式複素環式であり、環原子として含まれる置換可能な窒素を有し、HET1は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり、HET1における環原子として置換可能な窒素を含み；

b2）R^{4x}は、－（CH_2）$_{0-2}$$NH_2$であり；$R^{4x}$は、－$NR^{4b}$（$C_1-C_6$アルキレン）$NH_2$であり；$R^{4x}$は、－（$CH_2$）$_{0-3}$$NR^{4b}$C（O）（$C_1-C_6$アルキレン）$NH_2$であり；$R^{4x}$は、－C（O）$NR^{4b}$（$C_1-C_6$アルキレン）$NH_2$であり；または$R^{4x}$は、－C（O）－HET1－$NH_2$であり；

b1）における基は、式LG－C（O）R^{4a}の中間体で処理され；または

b2）における基は、式LG－C（O）R^{4a}またはLG－S（O）$_2R^{4a}$の中間体で処理され；

LGは、HATU、HBTU、T3P、EDCI／HOBtまたは当業者に知られている他の薬剤等の試薬で活性化されたハロまたはOH等の脱離基であり；

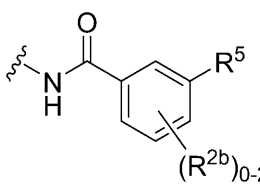
R^{4a}は、独立して選択される1または2個のハロで置換されたアルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；－CH＝CH－CH_2－$NR^{4c}R^{4d}$；－CH＝CH－CH_2－O－C_1-C_6アルキル；C_3-C_8シクロアルケニル；－C（O）－C_3-C_8シクロアルキル；C_2-C_6アルキニル；－CHΞCH－CH_2－$NR^{4c}R^{4d}$；CHΞCH－CH_2－OH；CHΞCH－CH_2－O－C_1-C_6アルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；またはモノフルオロフェニルであり；

R^{4b}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；

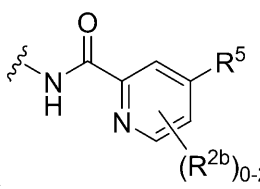
R^{4c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{4d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{4c}及びR^{4d}は、それらが結合した窒素と一緒に3～8員飽和環を形成し、他の2～7環員は、炭素であり；

c）R^{2x}は、

【化31】



（ex）、または



（fx）

であり；

各R^{2b}は、独立して、水素、ハロ、C_1-C_3アルキル、－（CH_2）$_{0-2}$OH、シクロプロピル、シアノ、－CHF_2、－CF_3、C_1-C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、－OCF_3、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

R^{5x}は、Z^xで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{5x}は、Z^xで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{5x}は、－Ｃ（Ｏ）ＬＧ^1；R^{5x}は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｏ－ＨＥＴ１であり；またはR^{5x}は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｏ－（CH_2）$_{0-3}$$NH_2$であり；ＬＧ^{1}は、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤等の試薬で活性化されたハロまたはＯＨ等の脱離基であり；

ｃ１）Z^xは、－（CH_2）$_{0-3}$$NH_2$；または$Z^x$は、－（$CH_2$）$_{0-3}$$NR^{5b}$（$C_1$－$C_6$アルキレン）$NH_2$であり；

ｃ２）Z^xは、C_3－C_8ヘテロシクロアルキルであり、環原子として置換可能な窒素を含み；

ｃ１）における基は、式ＬＧ^2－Ｃ（Ｏ）R^{5a}またはＬＧ^2－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{5a}$の中間体で処理され；

ｃ２）における基は、式ＬＧ^2－Ｃ（Ｏ）R^{5a}の中間体で処理され；

ＬＧ^{2}は、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤等の試薬で活性化されたハロまたはＯＨ等の脱離基であり、

R^{5a}は、独立して選択される１または２個のハロで置換されたC_1－C_6アルキル；シアノで置換されたC_1－C_6アルキル；C_2－C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2－C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2－C_6アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－$NR^{5c}R^{5d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；C_3－C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－C_3－C_8シクロアルキル；C_2－C_6アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－$NR^{5c}R^{5d}$；ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－ＯＨ；ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；またはモノフルオロフェニルであり；

R^{5b}は、水素、またはC_1－C_6アルキルであり；

各R^{5c}は、独立して、水素、またはC_1－C_6アルキルであり、R^{5d}は、水素、またはC_1－C_6アルキルであり；またはR^{5c}及びR^{5d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素である）

を処理して式（Ｉ）の化合物及び特定の化合物；またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩を生成することを含む、方法が提供される。

【００１９】

別の態様では、本明細書では、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）及び（Ｉｊ）の化合物、及び特定の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩を調製する方法であって、R^2NH_2（式Ａ）をR^1S（Ｏ）$_2$Ｘ（式中、Ｘは、ハロ、好ましくはクロロである）で本明細書に記載されるまたは当業者に知られているカップリング条件を使用して処理することを含む、方法が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、ハロは、ブロモである。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

【図１】本明細書で提供される化合物についての可逆性／不可逆性についての試験の結果を示している（生物学的実施例２を参照されたい）。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

定義

本明細書で提供される化合物に言及する場合、以下の用語は、別途示されない限り、以下の意味を有する。別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書における用語について複数の定義が存在する場合、別途記述されない限り、このセクションにおけるものが優先する。別途特定されない限り、用語が非置換または置換として定義され

る場合、置換基のリストにおける基は、それら自体非置換である。例えば、置換されたアルキル基は、例えば、シクロアルキル基で置換され得、シクロアルキル基は、別途特定されない限りさらに置換されない。

【００２２】

本明細書における「約」値またはパラメータに対する言及には、その値またはパラメータ自体に向けられたバリエーションを含む（及び記載する）。例えば、「約Ｘ」に言及する記載には、「Ｘ」の記載が含まれる。

【００２３】

本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、用語「約」及び「およそ」は、組成物または投薬形態の成分の温度、用量、量、または重量パーセントに関連して使用される場合、特定された用量、量、または重量パーセントから得られるものと同等の薬理学的効果を提供するために当業者によって認識される用量、量、または重量パーセントを意味する。具体的には、用語「約」及び「およそ」は、この文脈において使用される場合、特定された用量、量、または重量パーセントの１５％以内、１０％以内、５％以内、４％以内、３％以内、２％以内、１％以内、または０．５％以内の用量、量、または重量パーセントを企図する。

【００２４】

用語「ａ」または「ａｎ」は、本明細書で使用される場合、別途文脈が明らかに示さない限り、１つ以上を意味する。

【００２５】

「アルキル」は、１～８個の炭素原子を有する線状または分岐状炭化水素基を意味する。「低級アルキル」または「C_1－C_6アルキル」は、１～６個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、低級アルキルには、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等が含まれる。（「C_0－C_6－アルキル」におけるもののような）「C_0」アルキルは、共有結合である。「C_6アルキル」は、例えば、ｎ－ヘキシル、ｉｓｏ－ヘキシル等を指す。

【００２６】

「アルコキシ」は、－ＯＲ基（式中、Ｒは、本明細書で定義されるアルキル基である）を意味する。いくつかの実施形態では、Ｒは、C_1－C_6アルキルである。

【００２７】

「アルキルオキシアルキル」は、本明細書で定義される１つのアルコキシで置換された本明細書で定義されるアルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、アルキルオキシアルキルは、$-CH_2OCH_3$である。

【００２８】

「アルケニル」は、２～８個の炭素原子及び少なくとも１つの二重結合を有する直鎖または分岐状炭化水素ラジカルを意味し、エテニル、プロペン－１－イル、プロペン－２－イル、１－ブト－３－エニル、１－ペント－３－エニル、１－ヘキス－５－エニル等を含む。「低級アルケニル」は、２～６個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。

【００２９】

「アルキニル」は、２～８個の炭素原子及び少なくとも１つの三重結合を有する直鎖または分岐状炭化水素ラジカルを意味し、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン－２－イル等を含む。「低級アルキニル」は、２～６個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。

【００３０】

「シクロアルキル」は、３～１３個の炭素原子を有する単環式または多環式炭化水素ラジカルを意味する。シクロアルキルは、飽和または部分的不飽和であり得るが、芳香族環を含有することができない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C_3－C_8シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C_3－C_6シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルには、縮合、架橋、及びスピロ

環系が含まれる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

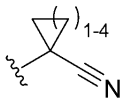
【００３１】

「シクロアルキルアルキル」は、本明細書で定義される１または２個のシクロアルキル基で置換されたアルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、シクロアルキルアルキルには、シクロプロピルメチル、２－シクロブチル－エチル等が含まれる。

【００３２】

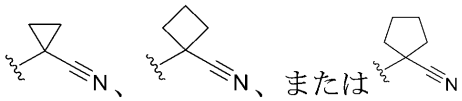
「シアノで置換されたスピロシクロアルキル」は、

【化３２】



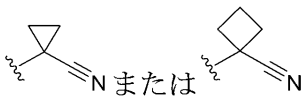
を意味する。いくつかの実施形態では、シアノで置換されたスピロシクロアルキルは、

【化３３】



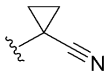
である。いくつかの実施形態では、シアノで置換されたスピロシクロアルキルは、

【化３４】



である。いくつかの実施形態では、シアノで置換されたスピロシクロアルキルは、

【化３５】



である。

【００３３】

「シクロアルキルオキシ」は、－ＯＲ基（式中、Ｒは、本明細書で定義されるシクロアルキルである）を意味する。

【００３４】

「シクロアルケニル」は、少なくとも１つの二重結合を含むが、環が芳香族ではない本明細書で定義されるシクロアルキルを意味する。

【００３５】

「ハロアルキル」は、１つ以上のハロゲン、例えば１、２、３、４、または５個のハロ原子で置換された本明細書で定義されるアルキル基を意味する。代表的な例には、２，２－ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、及び２－クロロ－１－フルオロエチル等が含まれる。

【００３６】

「ハロアルコキシ」は、－ＯＲ’基（式中、Ｒ’は、本明細書で定義されるハロアルキルである）を意味し、いくつかの実施形態では、ハロアルコキシは、トリフルオロメトキシまたは２，２，２－トリフルオロエトキシ等である。

【００３７】

「ヘテロアリール」は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１つ以上のヘテロ原子、例えば１、２、または３個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素である、５～１０個の環原子の単環式または二環式一価芳香族ラジカルを意味する。別途記述さ

れない限り、結合点は、価数規則が許容する、ヘテロアリール基の任意の環の任意の原子上に位置し得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールという用語には、１，２，４－トリアゾリル、１，３，５－トリアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル等、及びそのＮ－オキシドが含まれるがこれらに限定されない。ヘテロアリール環が５または６個の環原子を含有する場合、それは、本明細書で５または６員ヘテロアリールとも称される。「ヘテロアリール」にはまた、本明細書で使用される場合、「８～１０員二環式ヘテロアリール」が含まれる。

【００３８】

「ヘテロシクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、３～９個の環原子の飽和または部分的不飽和（しかし芳香族ではない）一価単環式基または５～１２個の環原子の飽和または部分的不飽和（しかし芳香族ではない）一価縮合二環式基であって、１つ以上のヘテロ原子、例えば１、２、３、または４個の環ヘテロ原子は、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{n}$－（ｎは、０、１、または２である）、－Ｎ＝、－Ｎ（Ｒ^{y}）－（式中、Ｒ^{y}は、例えば－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}及び同様の基を含む、ヘテロシクロアルキルのための任意の実施形態において提供される置換基である）から独立して選択され、残りの環原子は、炭素であるものを意味する。１または２個の環炭素原子は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、または－Ｃ（＝ＮＨ）－基によって置き換えられていてもよい。縮合二環式ラジカルには、架橋環系及びスピロ環式環系が含まれる。別途記述されない限り、基の結合点は、価数規則が許容する、ラジカル内の任意の環の任意の原子上に位置し得る。特に、結合点が窒素原子上に位置する場合、Ｒ^{y}は、非存在である。より具体的には、ヘテロシクロアルキルという用語には、アゼチジニル、ピロリジニル、２－オキソピロリジニル、２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル、ピペリジニル、４－ピペリドニル、モルホリニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、テトラヒドロピラニル、２－オキソピペリジニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、パーヒドロアゼピニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、デカヒドロイソキノリル、テトラヒドロフリル、オクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロリル、（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－５λ^{2}－ピロロ［３，４－ｃ］ピロリル、及びテトラヒドロピラニル、ならびにそのＮ－オキシドが含まれるがこれらに限定されない。

【００３９】

「二環式複素環式」は、本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、１つの非芳香族環及び１つの芳香族環を含有する二環式環系であって、二環式環系における環原子のいずれかの１つ以上（いくつかのまたは任意の実施形態では、１、２、３、または４つ）は、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$、及びＮから独立して選択されるヘテロ原子（複数可）であり、残りの環原子は、炭素であり、二環式複素環式は、８～１２個の環原子（いくつかの実施形態では、８、９、または１０個の環原子）を含有するものを指す。用語「二環式複素環式」は、完全芳香族二環式環を含まず、すなわち、ベンズイソキサゾール、インダゾール等を含まない。いくつかのまたは任意の実施形態では、二環式複素環式基は、８個の環原子を有する。いくつかのまたは任意の実施形態では、二環式複素環式基は、９個の環原子を有する。いくつかのまたは任意の実施形態では、二環式複素環式環は、窒素及び酸素から独立して選択される１、２、または３個のヘテロ原子（複数可）を含む。いくつかのまたは任意の実施形態では、二環式複素環式環は、酸素である１または２個のヘテロ原子（複数可）を含む。いくつかのまたは任意の実施形態では、二環式複素環式環は、窒素（窒素は、本明細書に記載の任意の態様または実施形態に記載されているように置換され得る）である１、２、または３個のヘテロ原子（複数可）を含む。いくつかのまたは任意の実施形態では、二環式複素環式は、非芳香族環において１つのヘテロ原子を含み、または

芳香族環において１または２つのヘテロ原子を含み、または芳香族環において２つのヘテロ原子を含み、または２つのヘテロ原子であって、一方は芳香族環にあり、他方は非芳香族環にある、２つのヘテロ原子を含み、または芳香族環において２つのヘテロ原子及び非芳香族環において１つのヘテロ原子を含む。いくつかのまたは任意の実施形態では、二環式複素環式基は、架橋または非架橋、及び／または縮合または非縮合二環式基であり得る。窒素及び硫黄原子のうちの１つ以上は、任意に酸化され得、窒素原子のうちの１つ以上は、任意に四級化され得、炭素原子のうちの１つ以上は、任意に

【化３６】



で置き換えられ得る。二環式複素環式は、安定な化合物をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で主要な構造に結合され得る。二環式複素環式は、環がヘテロ原子を含有するかどうかにかかわらず、任意の芳香族または非芳香族環を含む、その環のいずれかを介して主要な構造に結合され得る。いくつかのまたは任意の実施形態では、二環式複素環式には、好ましくは窒素環原子を含む非芳香族環に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリル、例えば、２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、または４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジニルが含まれ；いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉ）の化合物の残部は、５員ヘテロアリール部分を介して非芳香族環（好ましくは窒素環原子を含む）に縮合された５員ヘテロアリール基（好ましくはピラゾリル）、例えば、２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１－イル、２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２－イル、４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル、４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－イル、４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル、または４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イルである。二環式複素環式が置換される場合、それは、任意の環で、すなわち、二環式複素環式に含まれる任意の芳香族または非芳香族環で置換され得る。いくつかのまたは任意の実施形態では、二環式複素環式には、２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、１，３－ジヒドロイソベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロベンゾ［ｃ］チエニル、ジヒドロフリル、ジヒドロイソインドリル、インドリニル、２－オキソ－インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソインドリニル、１－オキソ－イソインドリニル、１，３－ジオキソ－イソインドリニルが含まれるがこれらに限定されず；これらの各々は、明細書を通して定義されるように１、２、３、または４個の基で任意に置換されている。

【００４０】

「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、１、２、または３個のヒドロキシ基で置換された本明細書で定義されるアルキル基（但し、複数のヒドロキシ基は、同じ炭素上にはない）を指す。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシＣ$_{1-6}$－アルキルである。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシエチルである。

【００４１】

「ヒドロキシアルキルオキシ」は、本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、－ＯＲ基（式中、Ｒは、本明細書で定義されるヒドロキシルアルキルである）を指す。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルオキシは、ヒドロキシエチルオキシである。

【００４２】
化合物の「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能であり、かつ親化合物の所望の薬理学的活性を保有する塩を意味する。薬学的に許容可能な塩は、非毒性であることが理解される。好適な薬学的に許容可能な塩に関する追加の情報は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ，１９８５（参照により本明細書に組み込まれる）またはＳ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ｅｔ ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ，” Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，１９７７；６６：１－１９（これらの両方は、参照により本明細書に組み込まれる）で見ることができる。化合物は、それに関連する１つ以上の薬学的に許容可能な塩を有し得ることも理解される。

【００４３】
薬学的に許容可能な酸付加塩の例には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等；ならびに有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、グルコヘプトン酸、４，４’－メチレンビス－（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第３級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、及びサリチル酸等で形成されたものが含まれる。

【００４４】
薬学的に許容可能な塩基付加塩の例には、親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩等によって置き換えられた場合に形成されるものが含まれる。好ましい塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩である。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基に由来する塩には、第１級、第２級、及び第３級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミンならびに塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれるがこれらに限定されない。有機塩基の例には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミン、ポリアミン樹脂等が含まれる。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。

【００４５】
組成物に関して立体異性体を「実質的に含まない」または「実質的に非存在下で」という用語は、組成物において少なくとも８５または９０重量％、所定の実施形態では９５％、９８％、９９％または１００重量％の化合物の指定された立体異性体を含む組成物を指す。所定の実施形態では、本明細書で提供される方法及び化合物において、化合物は、立体異性体を実質的に含まない。

【００４６】
同様に、組成物に関して用語「単離された」は、少なくとも８５、９０％、９５％、９８％、９９％～１００重量％の特定された化合物を含み、残りが他の化学種または立体異性体を含む組成物を指す。

【００４７】

用語「溶媒和物」は、本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論または非化学量論量の溶媒をさらに含む本明細書で提供される化合物またはその塩を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、水和物である。

【００４８】

用語「同位体組成」は、本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、所与の原子について存在する各同位体の量を指し、「天然同位体組成」は、所与の原子について天然に存在する同位体組成または存在量を指す。それらの天然同位体組成を含有する原子はまた、本明細書で「非濃縮」原子と称され得る。別途指定されない限り、本明細書で記述される化合物の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表すことを意味する。例えば、別途記述されない限り、位置が「Ｈ」または「水素」として具体的に指定される場合、その位置は、その天然同位体組成で水素を有することが理解される。

【００４９】

用語「同位体濃縮」は、本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、所与の原子の天然同位体存在量の代わりに分子におけるその原子での特定の同位体の量の組み込みのパーセンテージを指す。所定の実施形態では、所与の位置での１％の重水素濃縮は、所与のサンプルにおける分子の１％が、特定された位置で重水素を含有することを意味する。重水素の天然に存在する分布は、約０．０１５６％であるため、非濃縮出発物質を使用して合成された化合物における任意の位置での重水素濃縮は、約０．０１５６％である。本明細書で提供される化合物の同位体濃縮は、質量分析及び核磁気共鳴分光法を含む、当業者に知られている従来の分析方法を使用して決定され得る。

【００５０】

用語「同位体的に濃縮された」は、本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体的に濃縮された」は、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも１つの原子を含有する化合物を指し得る。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「シクロアルキル」、及び「ヘテロシクロアルキル」基は、１つ以上の位置で重水素を任意に含み、水素原子が存在し、原子（複数可）の重水素組成は、天然同位体組成以外である。

【００５２】

また、本明細書で使用される場合、「アルキル」、「シクロアルキル」、及び「ヘテロシクロアルキル」基は、天然同位体組成以外の量で炭素－１３を任意に含む。

【００５３】

本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、用語「IC_{50}」は、そのような反応を測定するアッセイにおいて最大反応の５０％の阻害を達成する特定の試験化合物の量、濃度または投薬量を指す。

【００５４】

本明細書で使用される場合、用語「対象」及び「患者」は、互換的に使用される。用語「対象」及び「対象」は、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット、及びマウス）及び霊長類（例えば、サル、例えば、カニクイザル、チンパンジー及びヒト）、及び所定の実施形態では、ヒトを含む哺乳動物等の動物を指す。所定の実施形態では、対象は、牧場動物（例えば、ウマ、ウシ、ブタ等）またはペット（例えば、イヌまたはネコ）である。所定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【００５５】

本発明の化合物に関して「投与」及びその類型（いくつかの実施形態では、化合物を「投与すること」）は、化合物または化合物のプロドラッグを処置を必要とする動物のシステムに導入することを意味する。本発明の化合物またはそのプロドラッグが１つ以上の他の活性剤（いくつかの実施形態では、手術、放射線、及び化学療法等）と組み合わせて提供される場合、「投与」及びその類型は、化合物またはそのプロドラッグ及び他の薬剤の

同時及び逐次導入を含むことがそれぞれ理解される。

【００５６】

「治療的有効量」は、患者に投与された場合、例えば、疾患の症状を改善するために、病態、疾患、または障害のためのそのような処置を達成するために十分な化合物または組成物の量である。「治療的有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態及びその重症度、処置される患者の年齢等に応じて様々となる。治療的有効量は、当業者によって、彼らの知識及び本開示を考慮して慣例的に決定され得る。

【００５７】

本明細書で使用される場合、用語「治療剤（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　ａｇｅｎｔ）」及び「治療剤（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　ａｇｅｎｔｓ）」は、障害またはその１つ以上の症状の処置または予防において使用され得る任意の薬剤（複数可）を指す。所定の実施形態では、用語「治療剤」には、本明細書で提供される化合物が含まれる。所定の実施形態では、治療剤は、障害またはその１つ以上の症状の処置または予防のために有用であることが知られている、またはそのために使用されてきた、または現在使用されている薬剤である。

【００５８】

疾患、障害、または症候群を「処置すること」または「処置」には、本明細書で使用される場合、（ｉ）ヒトにおいて疾患、障害、または症候群が生じることを予防すること、すなわち、疾患、障害、または症候群に曝露され、またはそれに罹りやすい場合があるが、疾患、障害、または症候群の症状をまだ経験しておらず、呈してもいない動物において疾患、障害、または症候群の臨床的症状を発症させないようにすること；（ｉｉ）疾患、障害、または症候群を阻害すること、すなわち、その進行を停止させること（安定な疾患）；及び（ｉｉｉ）疾患、障害、または症候群を緩和すること、例えば、その症状を緩和または低減すること、及び／または疾患、障害、または症候群の退縮を引き起こすことが含まれる。当該技術分野で知られているように、全身対局在化送達、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食餌、投与の時間、薬物相互作用及び病態、疾患、または障害の重症度のための調整が必要であり得、当業者によって通例の実験を用いて確認可能であろう。任意の病態、疾患、または障害を「処置すること」または「処置」は、所定の実施形態では、対象に存在する病態、疾患、または障害を改善することを指す。別の実施形態では、「処置すること」または「処置」には、対象によって識別しにくい場合がある、少なくとも１つの身体的パラメータを改善することが含まれる。さらに別の実施形態では、「処置すること」または「処置」には、病態、疾患、または障害を身体的に（例えば、認識可能症状の安定化）または生理的に（例えば、身体的パラメータの安定化）のいずれかまたはその両方で調節することが含まれる。さらに別の実施形態では、「処置すること」または「処置」には、病態、疾患、または障害の開始を遅延させることが含まれる。

【００５９】

用語「阻害すること」及び「低減すること」、またはこれらの用語の任意の類型には、所望の結果を達成するための任意の測定可能な減少または完全な阻害が含まれる。例えば、正常と比較して活性の約、多くとも約、または少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはそれ超、またはその中の誘導可能な任意の範囲の低減の減少が存在し得る。

【００６０】

本明細書で使用される場合、用語「予防剤（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ　ａｇｅｎｔ）」及び「予防剤（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ　ａｇｅｎｔｓ）」は、病態、疾患、または障害またはその１つ以上の症状の予防において使用され得る任意の薬剤を指す。所定の実施形態では、用語「予防剤」には、本明細書で提供される化合物が含まれる。所定の他の実施形態では、用語「予防剤」は、本明細書で提供される化合物を参照しない。所定の実施形態では、予防剤は、病態、疾患、または障害の開始、発症、進行及び／またはの重症度を予防または阻止するために有用であることが知られている、または使用されてきた、

または現在使用されている薬剤であり得る。

【００６１】

本明細書で使用される場合、語句「予防的有効量」は、病態、疾患、または障害に関連する１つ以上の症状の進行、再発または開始の予防または低減をもたらすために、または別の療法（例えば、別の予防剤）の予防的効果（複数可）を向上させまたは改善するために十分な療法（例えば、予防剤）の量を指す。

【００６２】

化合物

本明細書に記載の実施形態には、記述された化合物及びその薬学的に許容可能な塩（複数可）、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、または混合物が含まれる。

【００６３】

いくつかのまたは任意の実施形態では、化合物は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）による。いくつかのまたは任意の実施形態では、薬学的組成物は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）による化合物を含む。いくつかのまたは任意の実施形態では、処置する方法は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）による化合物を投与することを含む。

【００６４】

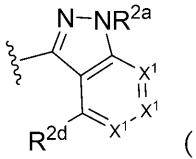
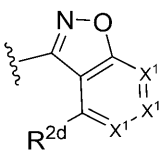
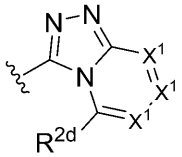
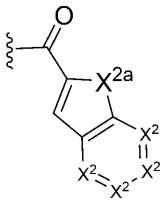
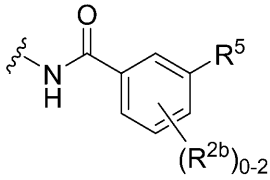
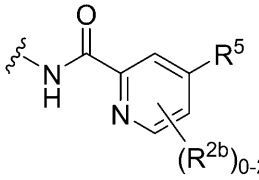
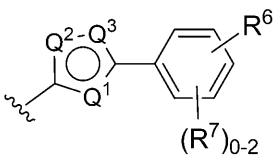
実施形態Ａ：いくつかのまたは任意の実施形態では、化合物は、

R^1は、C_3－C_8－シクロアルキル－C_1－C_6アルキル；または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルであり；

各R^{1b}は、水素、アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-3}アルキル）、ハロ、及びC_1－C_6アルコキシから独立して選択され；

R^2は、

【化３７】


（ａ）、

（ｂ）、

（ｃ）、

（ｄ）、

（ｅ）、

（ｆ）、及び

（ｇ）

からなる群から選択され；

R^{2a}は、水素であり；

各R^{2b}は、独立して、水素、C_1－C_3アルキルまたは－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨであり；

各R^{2e}は、水素であり；

環（ａ）及び（ｂ）について

１つのX^1は、CR^3であり、他のX^1は、それぞれＣＨであり；

R^{2d}は、C_1-C_3アルコキシであり；

R^3は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｙまたは－（CH_2）$_{0-2}$－Ｌ－Ｙであり；

Ｌは、－$L^1-L^2-L^3$－であり、L^1、L^2及びL^3は、それぞれ独立して、結合、－ＣＲＲ－、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$、Ｃ（Ｏ）またはＮＲであり、各Ｒは、独立して、Ｈまたはアルキルであり；

Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、R^Yで置換され、かつ１または２個のR^{2e}で任意に置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；

R^Yは、－（CH_2）$_{0-3}$$NR^{3b}C$（Ｏ）$R^{3a}$、－（$CH_2$）$_{0-2}$$NR^{3b}S$（Ｏ）$_2R^{3a}$、－Ｃ（Ｏ）$R^{3a}$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^{3b}R^{3a}$、または－Ｃ（Ｏ）$R^{3a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{3a}は、１または２個のハロで置換されたC_1-C_6アルキル；フルオロアルコキシで置換されたC_1-C_6アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{1-6}アルコキシ、シアノ、C_{3-8}シクロアルキルまたはC_{3-8}ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基でさらに置換され得る）で置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－$CH_2-NR^{3c}R^{3d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1-C_6アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；C_2-C_6アルキニル；または－ＣＨ≡ＣＨ－$CH_2-NR^{3c}R^{3d}$であり；

R^{3b}及びR^{3b1}は、それぞれ独立して、水素またはC_1-C_6アルキルであり；

R^{3c}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり、R^{3d}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；

環（ｄ）について、

X^{2a}は、Ｏであり；

１つのX^2は、CR^4であり、他のX^2は、それぞれＣＨであり；

R^4は、－（CH_2）$_{0-3}$$NR^{4b}C$（Ｏ）$R^{4a}$、－$NR^{4b}$（$C_1-C_6$アルキレン）$NR^{4b1}C$（Ｏ）$R^{4a}$、－（$CH_2$）$_{0-3}$$NR^{4b}C$（Ｏ）（$C_1-C_6$アルキレン）$NR^{4b}C$（Ｏ）$R^{4a}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^{4b}$（$C_1-C_6$アルキレン）$NR^{4b}C$（Ｏ）$R^{4a}$、－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）$R^{4a}$、－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－$NR^{4b}C$（Ｏ）$R^{4a}$、－（$CH_2$）$_{0-3}$$NR^{4b}C$（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）$R^{4a}$、－Ｃ（Ｏ）$R^{4a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル（好ましくは前記$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルは、$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；または－（CH_2）$_{0-2}$ＨＥＴ２－Ｃ（Ｏ）R^{4a}であり；

R^{4a}は、C_2-C_6アルケニルまたはC_2-C_6アルキニルであり；

R^{4b}及びR^{4b1}は、それぞれ水素であり；

ＨＥＴ１は、少なくとも１つの窒素を含むC_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

ＨＥＴ２は、少なくとも１つの窒素環原子を含む８、９または１０員二環式複素環式であり、－Ｃ（Ｏ）R^{4a}は、ＨＥＴ２環における少なくとも１つの窒素環原子を介してＨＥＴ２に結合されており；

環（ｅ）及び（ｆ）について、

R^5は、Ｚで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；またはR^5は、Ｚで置換された６員単環式ヘテロアリールであり；

Ｚは、－（CH_2）$_{0-3}$$NR^{5b}C$（Ｏ）$R^{5a}$、－（$CH_2$）$_{0-3}$$NR^{5b}$（$C_1-C_6$アルキレン）$NR^{5b1}C$（Ｏ）$R^{5a}$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル、またはＣ（Ｏ）$R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{5a}は、C_2-C_6アルケニルまたはC_2-C_6アルキニルであり；

R^{5b}及びR^{5b1}は、それぞれ水素であり；

環（ｇ）について、
Q^1は、ＣＨであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏであり；
R^6は、Ｑで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；またはR^6は、Ｑであり；
Ｑは、－（CH_2）$_{0-3}NR^{6b}C$（Ｏ）R^{6a}であり；
R^{6a}は、C_2－C_6アルケニルであり；
R^{6b}は、水素であり；
各R^7は、独立して、水素、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_8シクロアルキルであるもの；
またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【００６５】
実施形態１：R^1は、C_3－C_8－シクロアルキルアルキルであって、C_3－C_8－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3－C_8－シクロアルキルアルキル、または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物が提供される。

【００６６】
実施形態２：R^1は、C_3－C_8－シクロアルキルアルキルであって、C_3－C_8－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3－C_8－シクロアルキルアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物が提供される。

【００６７】
実施形態３：R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3－C_8－シクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物が提供される。

【００６８】
実施形態４：：各R^{1a}は、独立して、水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物（実施形態１～３のいずれか１つを含む）が提供される。

【００６９】
実施形態５：R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物（実施形態１を含む）が提供される。

【００７０】
実施形態６：R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル－C_1－C_6アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物が提供される。

【００７１】
実施形態７：R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物が提供される。

【００７２】
実施形態８：R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供される

いくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物が提供される。

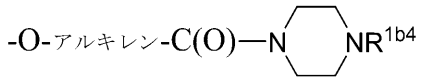
【００７３】

実施形態９：R^1は、８～１０員二環式ヘテロアリールであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物が提供される。

【００７４】

実施形態１０：各R^{1b}は、水素、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ヒドロキシC_{1-6}－アルキルオキシ、－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、－Ｏ－アルキレン－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、

【化３８】

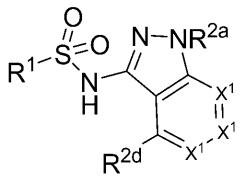


、－$(CH_2)_{0-2}$Ｃ（Ｏ）OR^{1b1}、－$(CH_2)_{0-2}$Ｃ（Ｏ）$NR^{1b2}R^{1b3}$、及び－$(CH_2)_{0-2}NR^{1b1}$Ｃ（Ｏ）R^{1b3}から独立して選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）による化合物（実施形態１及び５～９のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態１０の副次的実施形態では、各R^{1b}は、水素、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3アルコキシ、ヒドロキシC_{1-4}－アルキルオキシ、－Ｃ（Ｏ）OR^{1b1}、－Ｃ（Ｏ）NHR^{1b3}、及び－ＮＨＣ（Ｏ）R^{1b3}から独立して選択される、式（Ｉ）の化合物が提供される。実施形態１０の副次的実施形態では、各R^{1b}は、水素、フルオロ、エチル、メトキシ、ヒドロキシエチルオキシ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）OCH_3、及び－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$から独立して選択される、式（Ｉ）の化合物が提供される。実施形態１０の副次的実施形態及びその副次的実施形態では、１または２個のR^{1b}が存在する、式（Ｉ）の化合物が提供される。実施形態１０の副次的実施形態及びその副次的実施形態では、１つのR^{1b}が存在する、式（Ｉ）による化合物が提供される。実施形態１０の副次的実施形態及びその副次的実施形態では、２個のR^{1b}が存在する、式（Ｉ）の化合物が提供される。

【００７５】

実施形態１１．式（Ｉａ）：

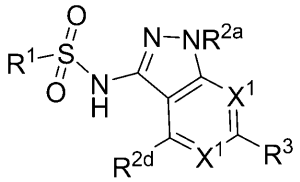
【化３９】



（Ｉａ）

（式中、R^1、R^{2a}、R^{2d}、及びX^1ならびにすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。実施形態１のいくつかのまたは任意の実施形態では、R^{2a}は、水素またはメチルである。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉａ－１）：

【化４０】



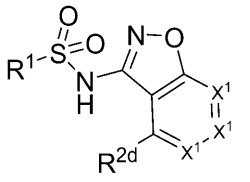
（Ｉａ－１）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2d}、Ｒ^{3}、及びＸ^{1}ならびにすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。実施形態１１のいくつかのまたは任意の実施形態では、Ｒ^{2a}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである、式（Ｉａ）または（Ｉａ－１）の化合物が提供される。実施形態１１のいくつかのまたは任意の実施形態では、Ｒ^{2a}は、水素またはメチルである、式（Ｉａ）または（Ｉａ－１）の化合物が提供される。実施形態１１のいくつかのまたは任意の実施形態では、Ｒ^{2a}は、水素である、式（Ｉａ）または（Ｉａ－１）の化合物が提供される。実施形態１１のいくつかのまたは任意の実施形態では、Ｒ^{2a}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、式（Ｉａ）または（Ｉａ－１）の化合物が提供される。実施形態１１のいくつかのまたは任意の実施形態では、Ｒ^{2a}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである、式（Ｉａ）または（Ｉａ－１）の化合物が提供される。実施形態１１のいくつかのまたは任意の実施形態では、Ｒ^{2a}は、メチルである、式（Ｉａ）または（Ｉａ－１）の化合物が提供される。

【００７６】

実施形態１２．式（Ｉｂ）：

【化４１】

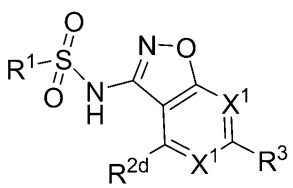


；

（Ｉｂ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2d}、及びＸ^{1}ならびにすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉｂ－１）：

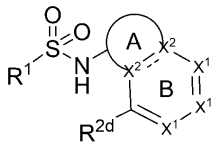
【化４２】



（Ｉｂ－１）

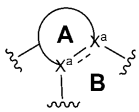
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2d}、Ｒ^{3}、及びＸ^{1}ならびに他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩

（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。
【００７７】
実施形態１３．式（Ｉｃ）：
【化４３】

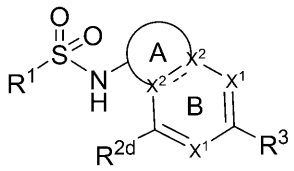

;

（Ｉｃ）

（式中、Ｒ１、Ｒ２ｄ、Ｘ１、
【化４４】

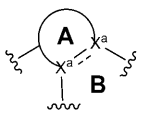


及びすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉｃ－１）：
【化４５】

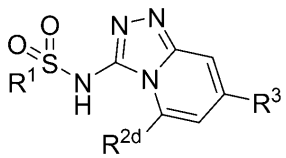


（Ｉｃ－１）

（式中、Ｒ１、Ｒ２ｄ、Ｒ３、Ｘ１、
【化４６】



及びすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉｃ－２）：
【化４７】



（Ｉｃ－２）

（式中、Ｒ１、Ｒ２ｄ、Ｒ３、Ｘ１、及びすべての他の基は、発明の概要または本明細書

で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。

【００７８】

実施形態１４．R^{2d}は、水素、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_{1-6}シクロアルキル、C_1－C_3アルコキシ、またはC_3－C_6－シクロアルキルオキシであり、すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１３のいずれか１つを含む）が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物は、R^{2d}が、ハロ、メチル、メトキシ、イソプロポキシ、またはシクロプロピルオキシであるものである。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物は、R^{2d}が、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_3アルコキシ、またはメトキシであるものである。

【００７９】

実施形態１５．各R^{2b}は、水素であり、すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１４のいずれか１つを含む）が提供される。１つのR^{2b}は、ハロ、C_1－C_3アルキル、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、シクロプロピル、シアノ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、C_1－C_4アルコキシ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、またはC_3－C_8シクロアルキルオキシであり、他のR^{2b}は、それぞれ水素であり、すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１４のいずれか１つを含む）が提供される。

【００８０】

実施形態１６：１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、１つのX^1は、Ｎであり、他のX^1は、CR^{2b}であり；または１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、他のX^1は、CR^{2b}（任意にＣＨ）であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１５のいずれか１つを含む）が提供される。

【００８１】

実施形態１６ａ．１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、１つのX^1は、Ｎであり、他のX^1は、CR^{2b}であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１５のいずれか１つを含む）が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、１つのX^1は、Ｎであり、他のX^1は、ＣＨである。

【００８２】

実施形態１６ｂ．１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、他のX^1は、CR^{2b}であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１５のいずれか１つを含む）が提供される。いくつかのまたは任

意の実施形態では、１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、他のX^1は、ＣＨである。

【００８３】

実施形態１７．R^3は、－（CH_2）－Ｙであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１６ｂのいずれか１つを含む）が提供される。

【００８４】

実施形態１７ａ．R^3は、－（CH_2）－Ｌ－Ｙであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１６ｂのいずれか１つを含む）が提供される。

【００８５】

実施形態１７ｂ．R^3は、－（CH_2）－Ｌ－Ｙであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉｂ）または（Ｉｂ－１）の化合物（実施形態１～１６ｂのいずれか１つを含む）が提供される。

【００８６】

実施形態１７ｃ．R^3は、－（CH_2）－Ｌ－Ｙであり；Ｌは、$-L^1-L^2-$であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉｂ）または（Ｉｂ－１）の化合物（実施形態１～１６ｂのいずれか１つを含む）が提供される。

【００８７】

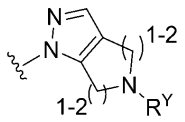
実施形態１７ｄ．R^3は、－（CH_2）－Ｌ－Ｙであり；Ｌは、$-CH_2-O-$または$-O-CH_2-$であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉｂ）または（Ｉｂ－１）の化合物（実施形態１～１６ｂのいずれか１つを含む）が提供される。

【００８８】

実施形態１８．Ｙは、R^Yで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリール（いくつかの実施形態では、ピラゾリル）であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^Yで置換され、かつ１または２個のR^{2e}で任意に置換された６員単環式アリールであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^Yで置換され、かつ１または２個のR^{2e}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^Yで置換され、かつ１または２個のR^{2e}で任意に置換された８員二環式ヘテロアリールであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^Yで置換され、かつ１、２、または３個のR^{2e}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリール

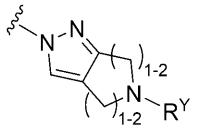
であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のR^{2e}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^{Y}で置換され、かつ１または２個のR^{2e}で任意に置換された８または９員二環式複素環式（いくつかの実施形態では、

【化４８】



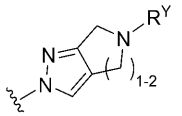
（式中、R^{Y}は、－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択される）であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^{Y}で置換され、かつ１または２個のR^{2e}で任意に置換された８または９員二環式複素環式（いくつかの実施形態では、

【化４９】



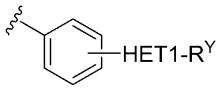
（式中、R^{Y}は、－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択される）であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^{Y}で置換され、かつ１または２個のR^{2e}で任意に置換された８または９員二環式複素環式（いくつかの実施形態では、

【化５０】



（式中、R^{Y}は、－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択される）であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^{Y}で置換され、かつ１または２個のR^{2e}で任意に置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、

【化５１】

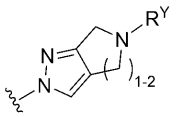


であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。

【００８９】

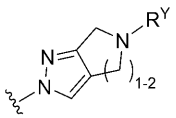
実施形態１８ａ．Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換されたピラゾリルであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、

【化５２】



であり、Ｒ^{Y}は、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{３ａ}または－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{３ａ}（式中、Ｒ^{３ａ}は、群ａ）から選択される）であり；またはＹは、Ｒ^{Y}で置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換されたピラゾリルであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、

【化５３】

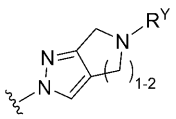


であり、Ｒ^{Y}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{３ａ}（式中、Ｒ^{３ａ}は、群ａ）から選択される）であり；またはＹは、Ｒ^{Y}で置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。

【００９０】

実施形態１８ｂ．Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換されたピラゾリルであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、

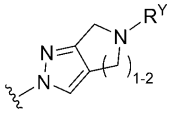
【化５４】



であり、Ｒ^{Y}は、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{３ａ}または－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{３ａ}であり、Ｒ^{３ａ}は、群ａ）か

ら選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換されたピラゾリルであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、

【化５５】

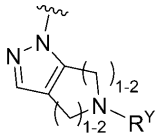


であり、R^Yは、－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。

【００９１】

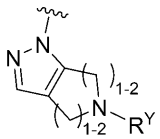
実施形態１８ｃ．Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換されたピラゾリルであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、

【化５６】



であり、R^Yは、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{3a}$または－Ｃ（Ｏ）$R^{3a}$であり、$R^{3a}$は、群ａ）から選択され；またはＹは、$R^Y$で置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換されたピラゾリルであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、

【化５７】

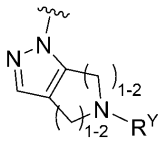


であり、R^Yは、－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択され；またはＹは、R^Yで置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。

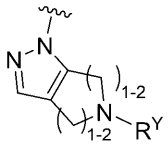
【００９２】

実施形態１８ｄ．Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換されたピラゾリルであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式

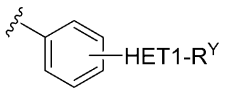
であり；またはＹは、
【化５８】



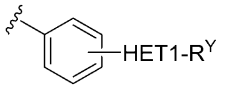
であり、R^Yは、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$または－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換されたピラゾリルであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、
【化５９】



であり、R^Yは、－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。
【００９３】
実施形態１８ｅ．Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換されたピラゾリルであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、
【化６０】

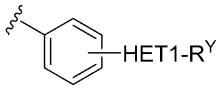


であり、R^Yは、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$または－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換されたピラゾリルであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、
【化６１】

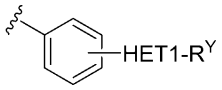


であり、R^Yは、－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つ

を含む）が提供される。
【００９４】
実施形態１８ｆ．Ｙは、
【化６２】



であり、R^Yは、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$または－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択され；ＨＥＴ１は、５～７員ヘテロシクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。Ｙは、
【化６３】



であり、R^Yは、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$または－Ｃ（Ｏ）R^{3a}であり、R^{3a}は、群ａ）から選択され；ＨＥＴ１は、環において１または２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロシクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１７のいずれか１つを含む）が提供される。
【００９５】
実施形態１９．R^{3b}及びR^{3b1}は、それぞれ水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１８ａのいずれか１つを含む）が提供される。
【００９６】
実施形態２０．R^Yは、－（CH_2）$_{0-3}$NHC（Ｏ）R^{3a}、－（CH_2）$_{0-2}$NHS（Ｏ）$_2R^{3a}$、－Ｃ（Ｏ）R^{3a}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$、－（CH_2）$_{0-3}NR^{3b}$（C_1－C_6アルキレン）$NR^{3b1}C$（Ｏ）R^{3a}、－（CH_2）$_{0-3}NR^{3b}$（C_1－C_6アルキレン）$NR^{3b1}S$（Ｏ）$_2R^{3a}$、－（CH_2）$_{0-3}NR^{3b}C$（Ｏ）（C_1－C_6アルキレン）$NR^{3b1}C$（Ｏ）R^{3a}、－（CH_2）$_{0-3}NR^{3b}C$（Ｏ）（C_1－C_6アルキレン）$NR^{3b1}S$（Ｏ）$_2R^{3a}$、または－Ｃ（Ｏ）R^{3a}で置換されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキルであり；R^{3a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１９のいずれか１つを含む）が提供される。
【００９７】
実施形態２１．R^{3a}は、－CH_2（ハロ）；－（CH_2）$_{1-2}$CN；－CH_2OCH（CF_3）$_2$；－CH_2Ｏ（トリフルオロフェニル）；－CH_2Ｏ（テトラフルオロフェニル）；ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{1-6}アルコキシ、シアノ、C_{3-8}シクロアルキルまたはC_{3-8}ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換された－CH_2Ｏ（イソキサゾリル）；ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{1-6}アルコキシ、シアノ、C_{3-8}シクロアルキル

またはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換された－ＣＨ$_2$Ｏ（ピリミジニル）；ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換された－ＣＨ$_2$Ｏ（ピリジル）；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル（いくつかの実施形態では、－Ｃ（ＣＮ）（＝ＣＨ$_2$））；ハロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル（いくつかの実施形態では、フルオロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル）；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；トリフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；または－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～２０のいずれか１つを含む）が提供される。

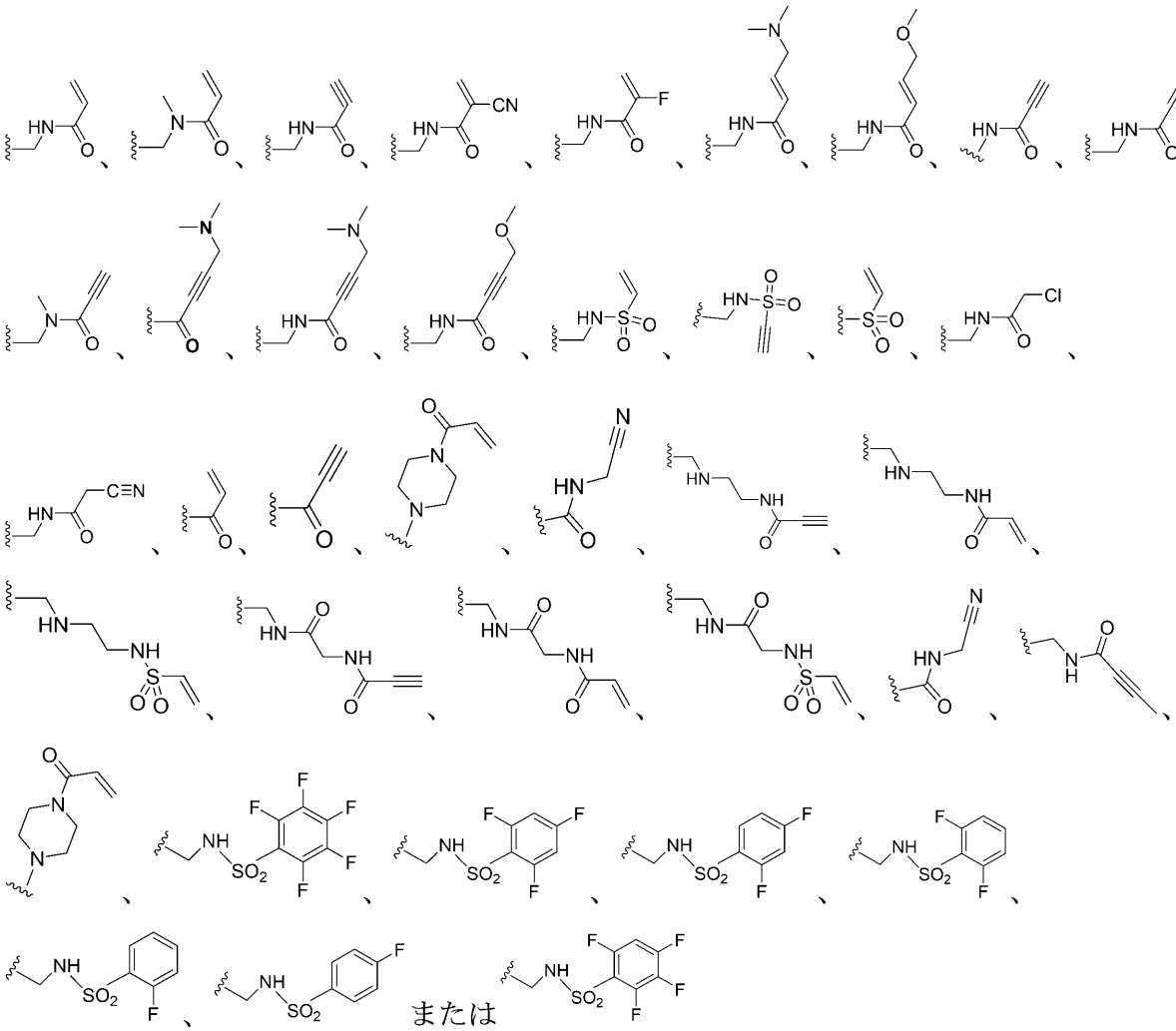
【００９８】

実施形態２１ａ．Ｒ^{3a}は、独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；シアノで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；シアノで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル（いくつかの実施形態では、－Ｃ（ＣＮ）（＝ＣＨ$_2$））；ハロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル（いくつかの実施形態では、フルオロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル）；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＯＨ；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；またはモノフルオロフェニルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉｂ）または（Ｉｂ－１）の化合物（実施形態１～２０のいずれか１つを含む）が提供される。

【００９９】

実施形態２２．Ｒ^{Y}は、

【化６４】

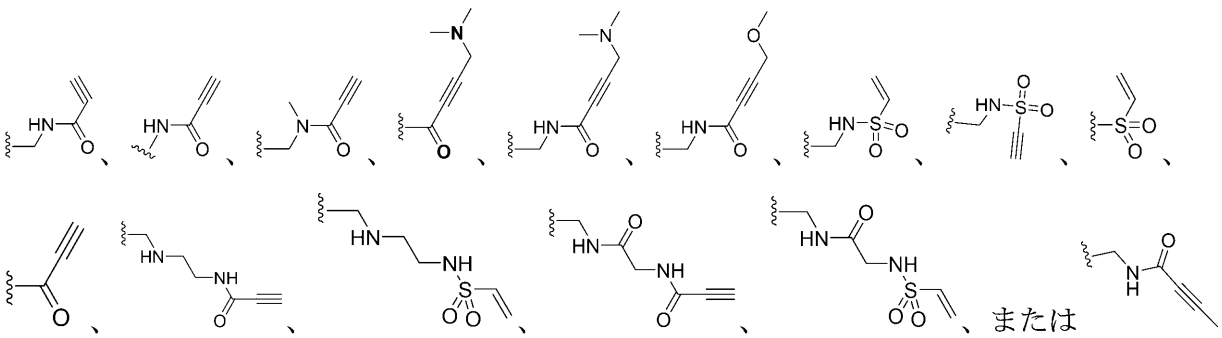


であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１９のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１００】

実施形態２２ａ．R^Yは、

【化６５】

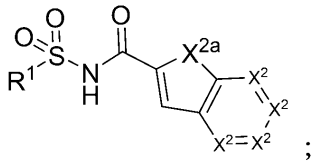


であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～１９のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１０１】
実施形態２３．１つのＲ^{2b}は、フルオロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＨ、シクロプロピル、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、－ＯＣＨＦ$_2$、または－ＯＣＦ$_3$であり、他のものは、水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～２２のいずれか１つを含む）が提供される。各Ｒ^{2e}は、水素または－ＯＨであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、または（Ｉｃ－２）の化合物（実施形態１～２２のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１０２】
実施形態２４．式（Ｉｄ）：

【化６６】

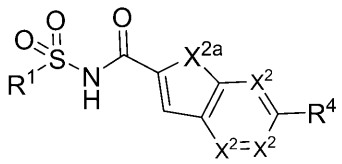


；

（Ｉｄ）

（式中、Ｒ^1、Ｘ^{2a}、Ｘ^2、及びすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉｄ－１）：

【化６７】



（Ｉｄ－１）

（式中、Ｒ^1、Ｘ^{2a}、Ｒ^4、及びＸ^{2}ならびに他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。

【０１０３】
実施形態２５．各Ｒ^{2b}は、水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０及び２４のいずれか１つを含む）が提供される。１つのＲ^{2b}は、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＨ、シクロプロピル、シアノ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、またはＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルオキシであり、他のＲ^{2b}は、それぞれ水素であり、すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～９及び２４のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１０４】
実施形態２６：いくつかのまたは任意の実施形態では、１つのＸ^{1}は、ＣＲ^3（任意に

R^{2d}に対してメタ位にある）であり、１つのX^1は、Ｎであり、他のX^1は、CR^{2b}であり；または１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、他のX^1は、CR^{2b}（任意にＣＨ）であり、すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである（実施形態１～１０、２４、及び２５のいずれか１つを含む）。いくつかのまたは任意の実施形態では、１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、１つのX^1は、Ｎであり、他のX^1は、CR^{2b}であり、すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである（実施形態１～１０、２４、及び２５のいずれか１つを含む）。いくつかのまたは任意の実施形態では、１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、１つのX^1は、CR^3（任意にR^{2d}に対してメタ位にある）であり、他のX^1は、CR^{2b}（任意にＣＨ）であり、すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである（実施形態１～１０、２４、及び２５のいずれか１つを含む）。

【０１０５】

実施形態２６．１つのX^2は、CR^4であり、他のX^2は、CR^{2b}であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、２４、及び２５のいずれか１つを含む）が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、１つのX^2は、CR^4であり、他のX^2は、ＣＨである。

【０１０６】

実施形態２７．X^{2a}は、Ｏであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び２４～２６のいずれか１つを含む）が提供される。X^{2a}は、Ｓであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び２４～２６のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１０７】

実施形態２８．R^{4b}及びR^{4b1}は、それぞれ水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び２４～２７のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１０８】

実施形態２９．R^4は、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$、$-C(O)R^{4a}$、$-C(O)NR^{4b}R^{4a}$、$-NR^{4b}(C_1-C_6\text{アルキレン})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)(C_1-C_6\text{アルキレン})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)NR^{4b}(C_1-C_6\text{アルキレン})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$、$-C(O)-HET1-NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$、$-C(O)R^{4a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル（好ましくは前記$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルは、$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；または$-(CH_2)_{0-2}HET2-C(O)R^{4a}$であり；$R^{4a}$は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び２４～２８のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１０９】

実施形態２９ａ．R^4は、

$-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{4a}$；

－ＮＨ（Ｃ$_2$－Ｃ$_4$－アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；
Ｃ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキルにおける窒素環原子で－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}で置換された前記Ｃ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル（好ましくは、前記Ｃ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキルは、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；
－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}（式中、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}は、ＨＥＴ１における窒素環原子に結合されている）；
－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}（式中、－Ｃ（Ｏ）－は、ＨＥＴ１における窒素環原子に結合されている）；
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；
－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＨＥＴ２－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}（式中、ＨＥＴ２は、５員単環式ヘテロアリールであり、または８または９員二環式複素環式であり、前記－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}は、ＨＥＴ２における窒素環原子を介してＨＥＴ２に結合されている）；
－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；または
－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}；
であり、Ｒ^{4a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び２４～２８のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１１０】

実施形態３０．Ｒ^{4a}は、－ＣＨ$_2$（ハロ）；－（ＣＨ$_2$）$_{1-2}$ＣＮ；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}；または－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び２４～２９ａのいずれか１つを含む）が提供される。

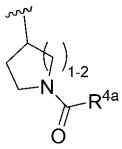
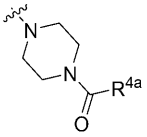
【０１１１】

実施形態３０ａ．Ｒ^{4a}は、独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；シアノで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；シアノで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル（いくつかの実施形態では、－Ｃ（ＣＮ）（＝ＣＨ$_2$））；ハロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル（いくつかの実施形態では、フルオロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル）；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{4c}Ｒ^{4d}；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_2$－ＯＨ；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；またはモノフルオロフェニルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び２４～２９ａのいずれか１つを含む）が提供される。

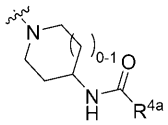
【０１１２】

実施形態３１．ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}は、

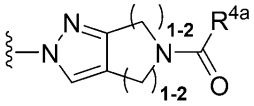
【化６８】


、または


であり；ＨＥＴ１－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}は、
【化６９】



であり；ＨＥＴ２－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}は、
【化７０】

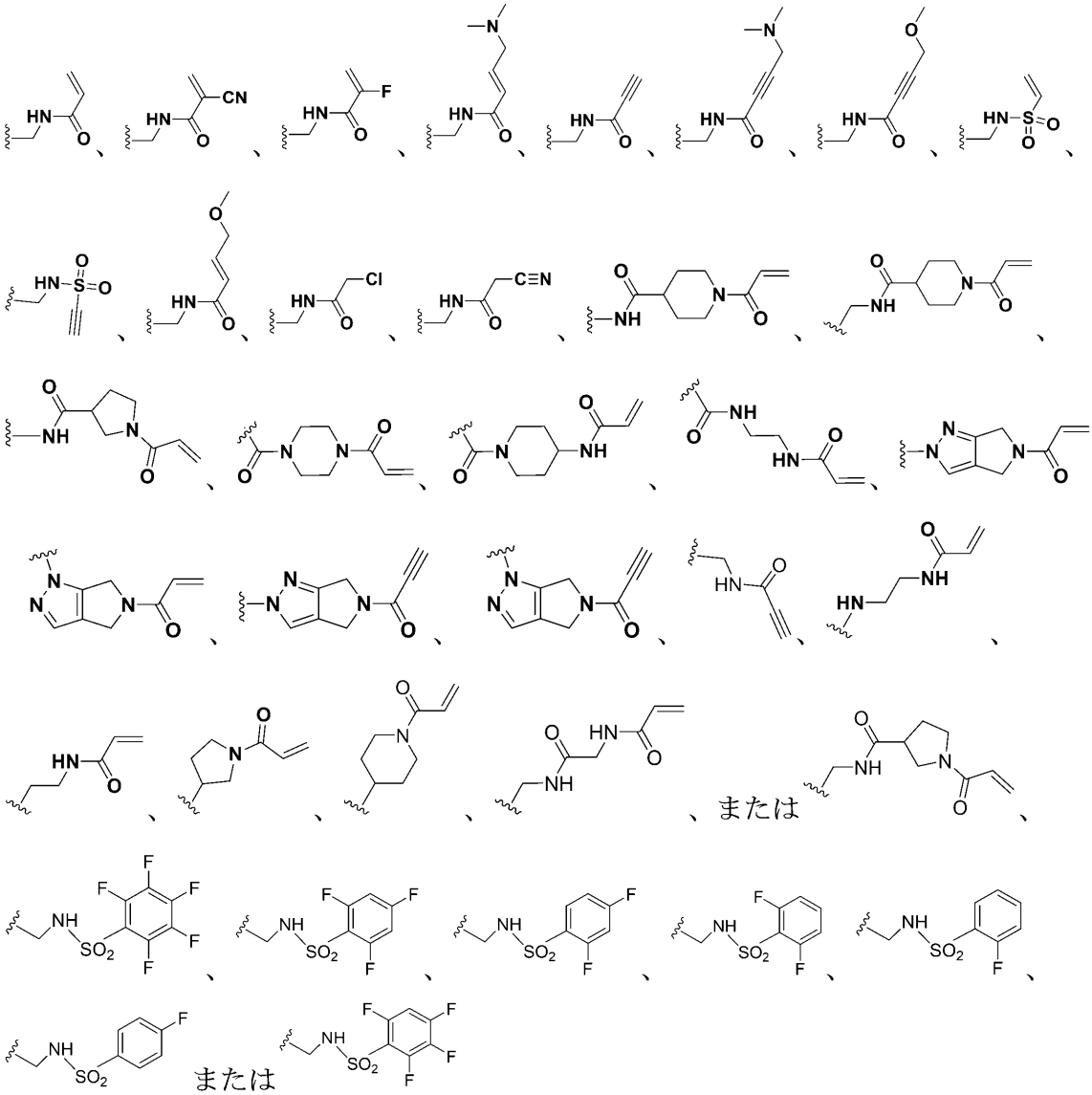


であり；Ｒ^{4a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び２４～３０のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１１３】

実施形態３２．Ｒ^{4}は、

【化７１】

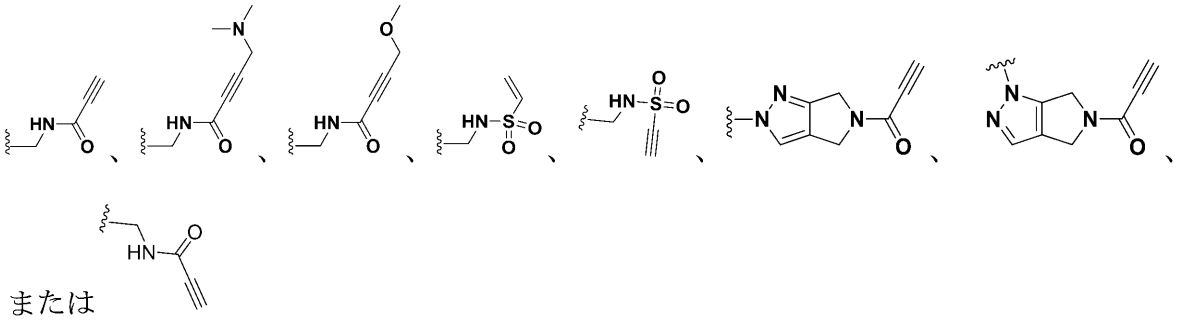


であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び２４～２８のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１１４】

実施形態３２ａ．Ｒ^{4}は、

【化７２】



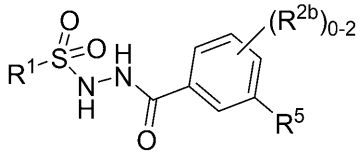
であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｄ）、または（Ｉｄ－１）の化

合物（実施形態１～１０、及び２４～２８のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１１５】

実施形態３３．式（Ｉｅ）：

【化７３】

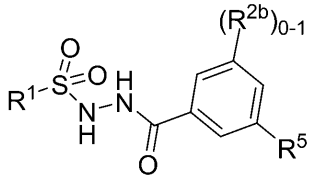


；

（Ｉｅ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{5}、及びすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉｅ－１）：

【化７４】



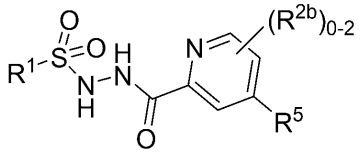
（Ｉｅ－１）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{5}、及び他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。

【０１１６】

実施形態３４．式（Ｉｆ）：

【化７５】

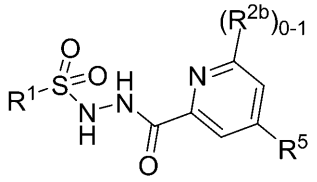


；

（Ｉｆ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{5}、及びすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉｆ－１）：

【化７６】



（Ｉｆ－１）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{5}、及びすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。

【０１１７】

実施形態３５．各Ｒ^{2b}は、独立して、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０及び３４のいずれか１つを含む）が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、各Ｒ^{2b}は、独立して、水素またはメチルである。

【０１１８】

実施形態３６．Ｒ^{5}は、ピリジニル、ピラゾリル、またはイミダゾリルであり；これらの各々は、Ｚで置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換されており；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０、３４、及び３５のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１１９】

実施形態３６ａ．Ｒ^{5}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5b}）Ｚであり、Ｒ^{5b}は、群ｂ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０、３４、及び３５のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態３６ａの副次的実施形態では、Ｒ^{5}は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＺであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０、３４、及び３５のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１２０】

実施形態３６ｂ．Ｒ^{5}は、Ｚで置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換されたヘテロシクロアルキル（いくつかの実施形態では、ピロリジニル）であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０、３４、及び３５のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１２１】

実施形態３６ｃ．Ｒ^{5}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｏ－ＨＥＴ１－Ｚであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０、３４、及び３５のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１２２】

実施形態３６ｄ．Ｒ^{5}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｏ－Ｚであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０、３４、及び３５のいずれか１つを含む）が提供される。

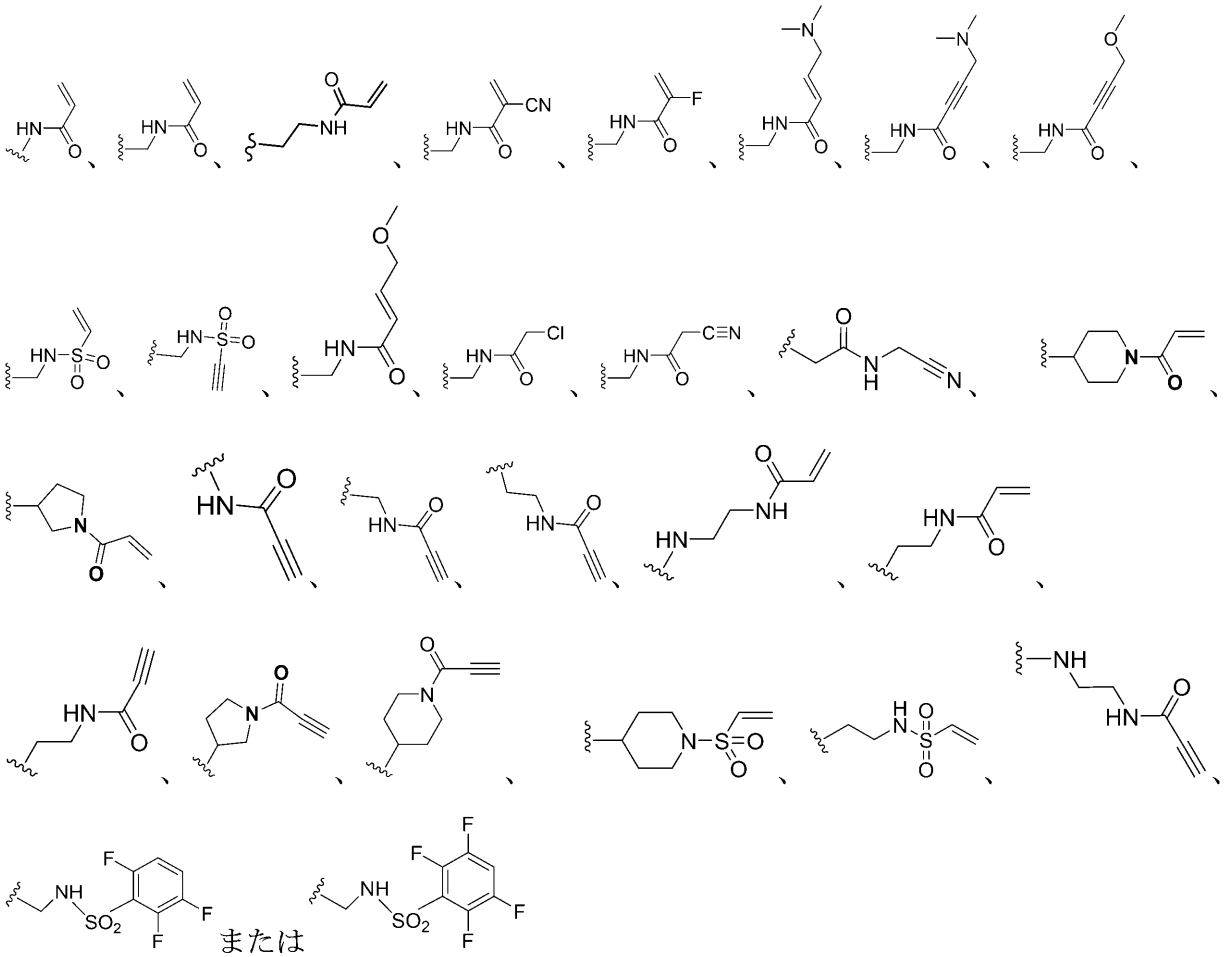
【０１２３】
実施形態３７．R^{5a}は、－CH_2（ハロ）；－（CH_2）$_{1-2}$CN；C_2－C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2－C_4アルケニル；ハロで置換されたC_2－C_4アルケニル；－CH＝CH－CH_2－$NR^{5c}R^{5d}$；－CH＝CH－CH_2－O－C_1－C_6アルキル；C_2－C_6アルキニル；－CHΞCH－CH_2－$NR^{5c}R^{5d}$；CHΞCH－CH_2－OH；－CHΞCH－CH_2－O－C_1－C_6アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；またはモノフルオロフェニルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０及び３４～３６のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１２４】
実施形態３８．各R^{5b}及びR^{5b1}は、それぞれ水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び３４～３７のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１２５】
実施形態３９．Ｚは、－（CH_2）$_{0-3}$NHC（O）R^{5a}、－（CH_2）$_{0-2}$NHS（O）$_2R^{5a}$、－C（O）R^{5a}、－S（O）$_2R^{5a}$、－（CH_2）$_{0-3}$－C（O）NHR^{5a}、－（CH_2）$_{0-3}$NH（C_1－C_6アルキレン）NHC（O）R^{5a}、－NHC（O）R^{5a}で置換されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキル、－S（O）$_2R^{5a}$で置換されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキル、または－C（O）R^{5a}で置換されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキルであり；R^{5a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０及び３４～３８のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１２６】
実施形態４０．Ｚは、

【化７７】

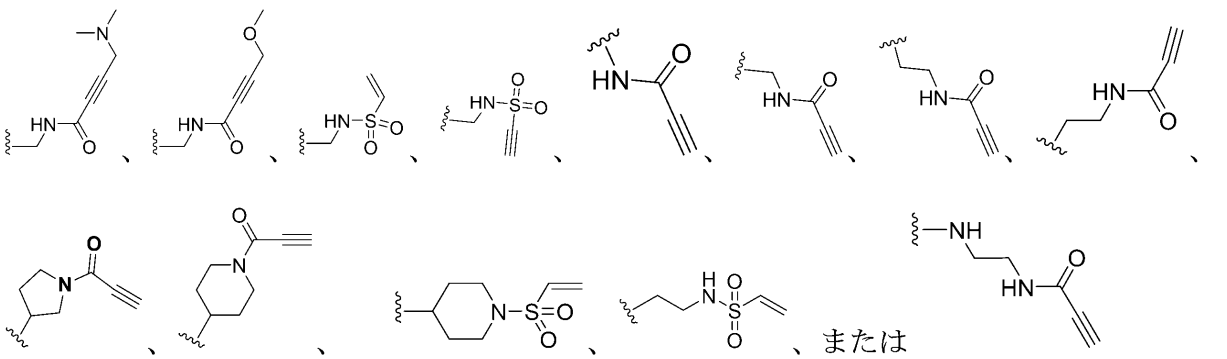


であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び３４～３６のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１２７】

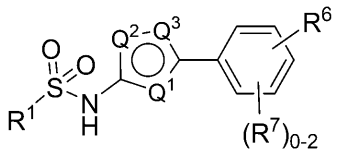
実施形態４０．Ｚは、

【化７８】



であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｅ－１）、または（Ｉｆ－１）の化合物（実施形態１～１０、及び３４～３６のいずれか１つを含む）が提供される。

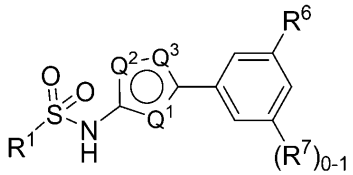
【０１２８】
実施形態４１．式（Ｉｇ）：
【化７９】



；

（Ｉｇ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、及びすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、式（Ｉｇ－１）：
【化８０】



（Ｉｇ－１）

（式中、Ｒ^{1}、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、及びすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物（実施形態１～１０のいずれか１つを含む）；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。
【０１２９】
実施形態４２．Ｑ^{1}は、ＣＲ^{Q1}であり、Ｑ^{2}は、Ｏであり、Ｑ^{3}は、Ｎであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４１のいずれか１つを含む）が提供される。Ｑ^{1}は、Ｓであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｎであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４１のいずれか１つを含む）が提供される。Ｑ^{1}は、Ｎであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｏであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４１のいずれか１つを含む）が提供される。Ｑ^{1}は、Ｏであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｎであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４１のいずれか１つを含む）が提供される。Ｑ^{1}は、ＣＲ^{Q1}であり（任意にＲ^{Q1}は、水素であり）、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｏであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４１のいずれか１つを含む）が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、Ｒ^{Q1}は、水素、Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、またはＣｌである。いくつかのまたは任意の実施形態では、Ｒ^{Q1}は、水素である。
【０１３０】

実施形態４３．R^6は、Ｑで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたピラゾリルであり；またはR^6は、－（CH_2）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）R^{6a}であり；R^{6a}は、群ａ）から選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４２のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１３１】

実施形態４４．R^{6a}は、－CH_2（ハロ）；－（CH_2）$_{1-2}$ＣＮ；C_2－C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2－C_4アルケニル；ハロで置換されたC_2－C_4アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－$NR^{3c}R^{3d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；C_2－C_6アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－CH_2－$NR^{3c}R^{3d}$；または－ＣＨΞＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１３２】

実施形態４４ａ．R^{6a}は、独立して選択される１または２個のハロで置換されたC_1－C_6アルキル；シアノで置換されたC_1－C_6アルキル；シアノで置換されたC_2－C_6アルケニル（いくつかの実施形態では、－Ｃ（ＣＮ）（＝CH_2））；ハロで置換されたC_2－C_6アルケニル（いくつかの実施形態では、フルオロで置換されたC_2－C_4アルケニル）；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－$NR^{6c}R^{6d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；C_3－C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－C_3－C_8シクロアルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；C_2－C_6アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－CH_2－$NR^{6c}R^{6d}$；ＣＨΞＣＨ－CH_2－ＯＨ；－ＣＨΞＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１３３】

実施形態４５．R^{6b}は、水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４２のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１３４】

実施形態４６．１つのR^7は、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_8シクロアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｇ）、または（Ｉｇ－１）の化合物（実施形態１～１０及び４５のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１３５】

実施形態４７．R^{3c}、R^{3d}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5c}、R^{5d}、R^{6c}、及びR^{6d}は、それぞれ独立して、水素またはC_1－C_3アルキルであり；またはR^{3c}及びR^{3d}、R^{4c}及びR^{4d}、R^{5c}及びR^{5d}、ならびにR^{6c}及びR^{6d}の各対は、それらが結合した窒素と一緒に、ピロリジニルまたはピペリジニルを形成し；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）の化合物（先行実施形態のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１３６】

実施形態４７ａ．R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は、－CH_2（ハロ）；－（ＣＨ

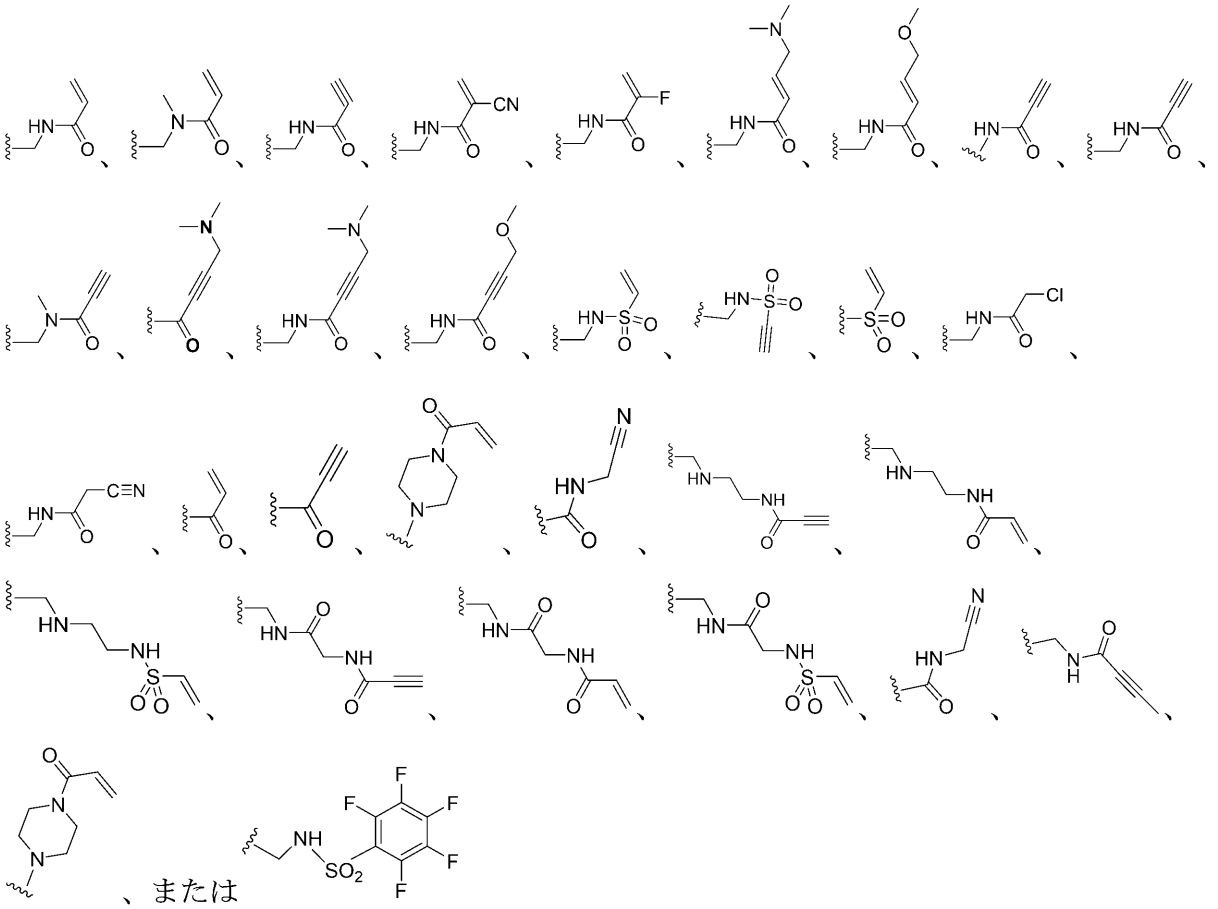
２）１－２ＣＮ；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；シアノで置換されたＣ２－Ｃ４アルケニル；ハロで置換されたＣ２－Ｃ４アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ２－ＮＲ３ｃＲ３ｄ；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ２－ＮＲ３ｃＲ３ｄ；または－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ２－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）の化合物（先行実施形態のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１３７】

実施形態４７ｂ．

ＲＹは、

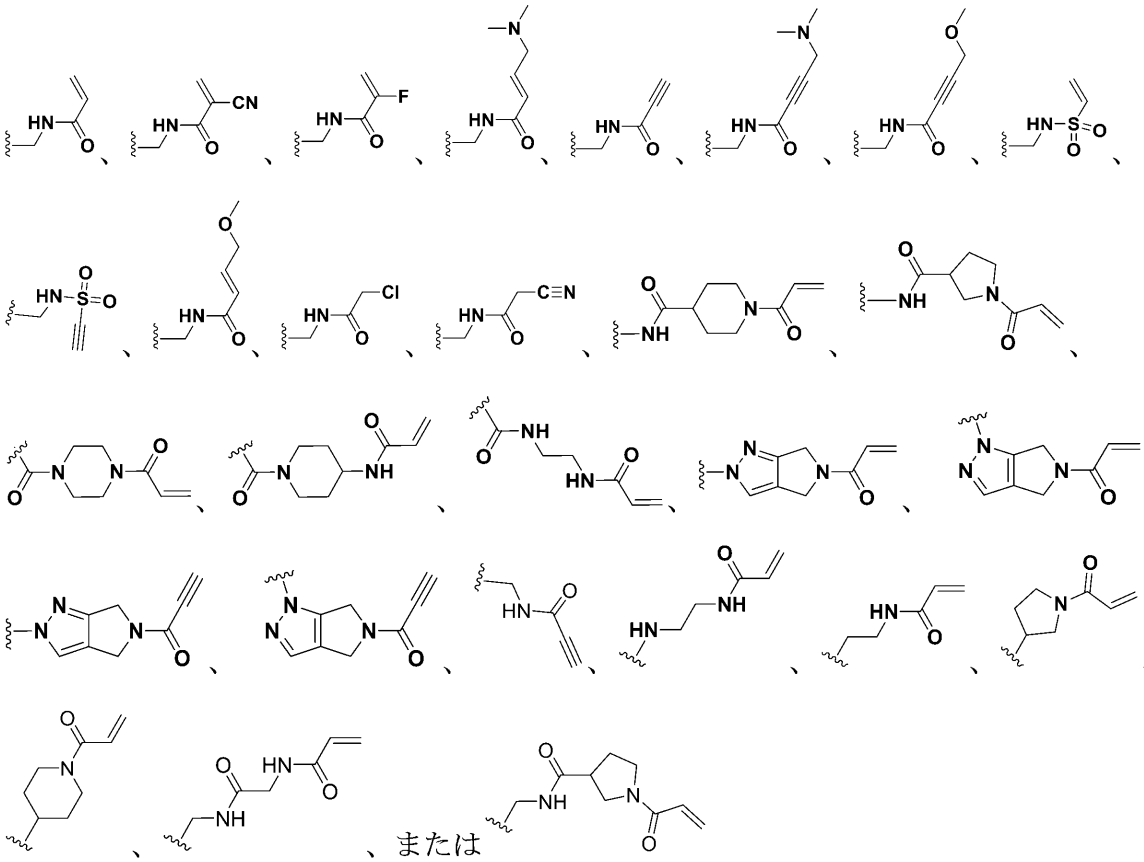
【化８１】



であり；

ＲＡは、

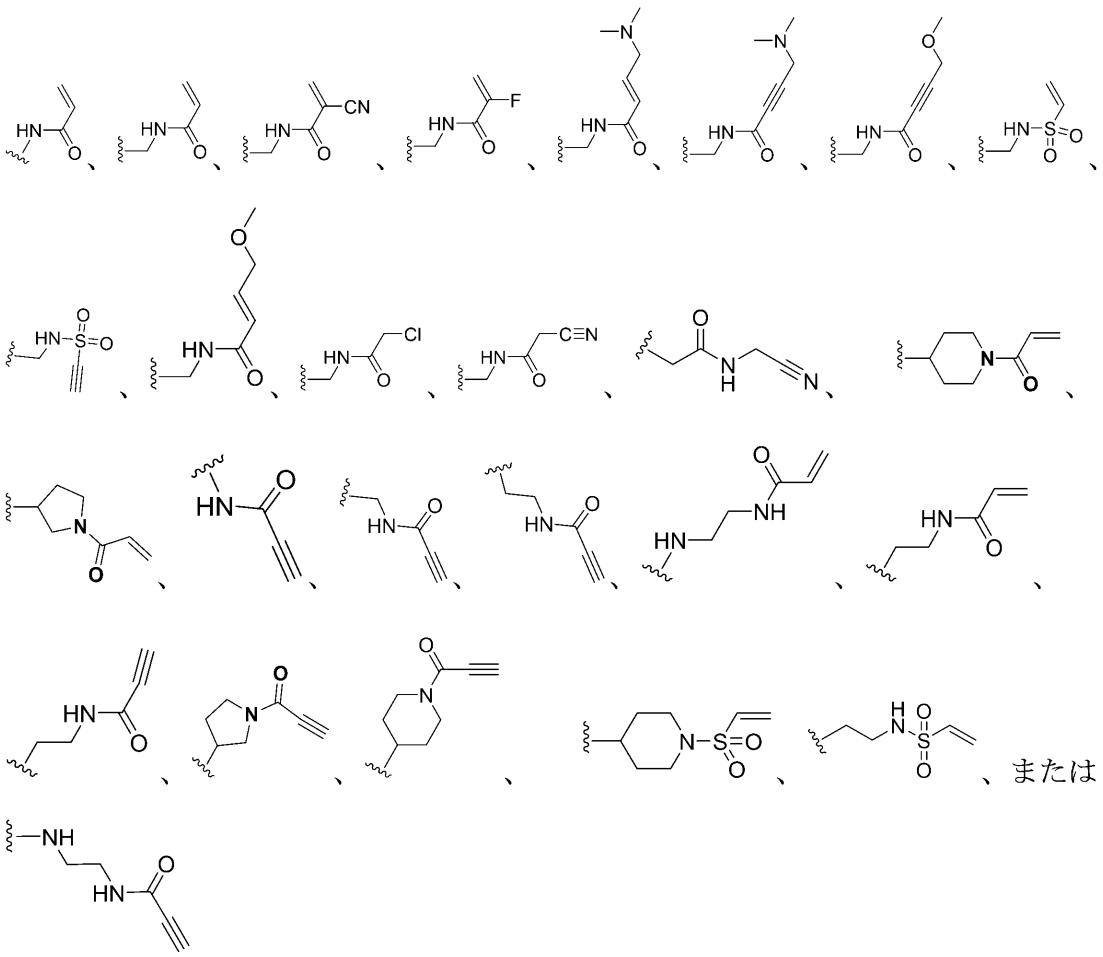
【化８２】



であり；

Ｚは、

【化８３】



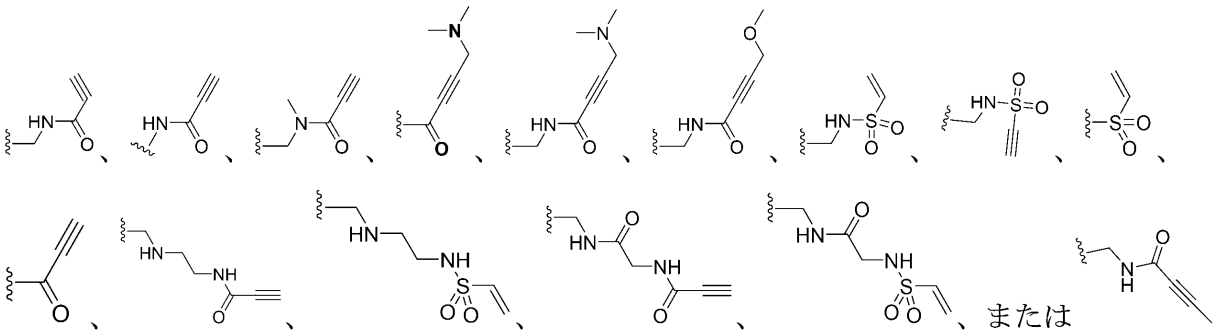
であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）の化合物（先行実施形態のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１３８】

実施形態４７ｃ．

R^Yは、

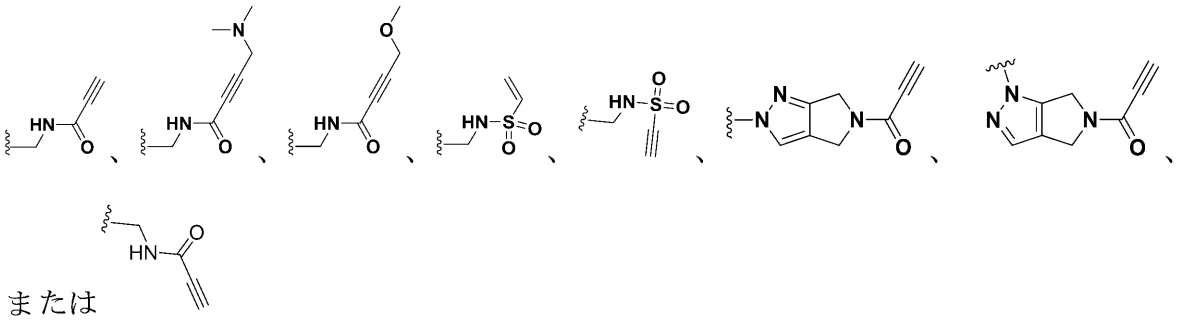
【化８４】



であり；

R^4は、

【化８５】

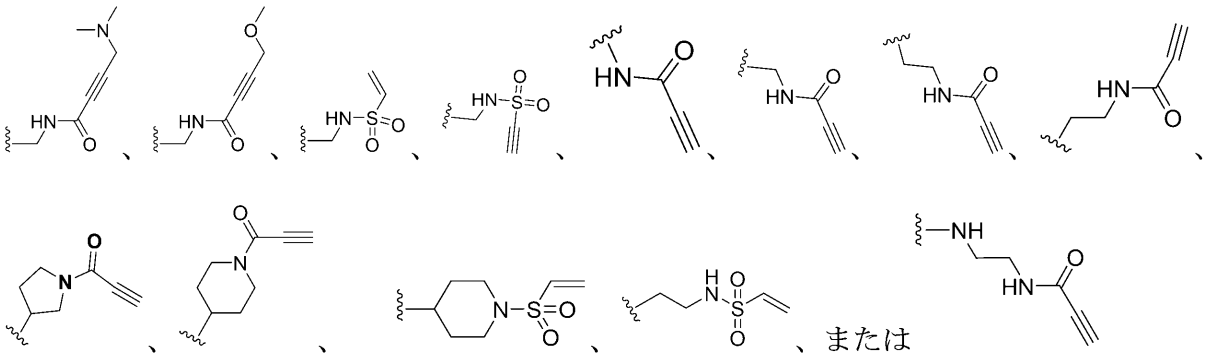


または

であり；

Ｚは、

【化８６】



であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）の化合物（先行実施形態のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１３９】

実施形態４８：前記８または９員二環式複素環式（本明細書で提供されるように任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくは本明細書で提供されるように任意に置換された８員二環式複素環式を形成する、化合物が提供される。実施形態４８の実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（本明細書で提供されるように任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくは本明細書で提供されるように任意に置換された８員二環式複素環式基を形成し；分子の残部は、５員ヘテロアリール部分を介して前記非芳香族環式基に縮合された前記５員ヘテロアリール基に結合されている、化合物が提供される。実施形態４８の実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（本明細書で提供されるように任意に置換されている）の非芳香族部分は、環におけるヘテロ原子、好ましくは窒素を含む、化合物が提供される。

【０１４０】

実施形態４９：実施形態１～４８のいずれか１つの化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩；及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物が提供される。

【０１４１】

実施形態５０：ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に治療的有効量の実施形態１～４８のいずれか１つに記載

の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩または治療的有効量の実施形態４に記載の組成物を投与することを含む、前記方法が提供される。

【０１４２】

実施形態５１：前記病態、疾患、または障害は、過剰増殖性疾患、例えば、がんである、実施形態５０に記載の方法が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、前記がんは、リンパ腫、黒色腫、がん（例えば、腺癌、肝細胞癌、髄様癌、乳頭癌、扁平上皮癌）、星状細胞腫、神経膠腫、髄芽腫、骨髄腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、及び肉腫（例えば、血管肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫）から選択される特定のタイプである。いくつかのまたは任意の実施形態では、前記がんは、ＭＹＳＴを過剰発現するがんであり得；前記がんは、非がん性組織と比べてＭＹＳＴタンパク質を過剰発現し得；前記がんは、非がん性組織と比べてＭＹＳＴ　ｍＲＮＡを過剰生成し得；前記がんは、ＭＹＳＴを過剰発現するがんであり得、過剰発現したＭＹＳＴタンパク質またはＭＹＳＴ　ｍＲＮＡは、ＭＹＳＴファミリーのＫＡＴのいずれか１つ、例えば、ＫＡＴ６Ａであり得る。いくつかのまたは任意の実施形態では、前記がんは、以下：白血病、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、前立腺癌、肺癌、黒色腫、乳癌、乳管癌、結腸及び直腸癌、結腸癌、扁平上皮癌、胃癌、副腎皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、脳腫瘍、女性生殖系の癌、男性生殖系の癌（精巣癌及び陰茎癌を含む）、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児期横紋筋肉腫、小児期肉腫、子宮内膜癌、子宮内膜肉腫、食道癌、眼癌、胆嚢癌、消化管癌、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞癌、下咽頭癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、悪性線維性組織球腫、悪性胸腺腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄腫、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経系癌、神経芽細胞腫、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、副甲状腺癌、咽頭癌、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、直腸癌、呼吸器系、網膜芽細胞腫、唾液腺癌、皮膚癌、胆道癌、軟部組織肉腫、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、泌尿器系癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、内分泌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊髄軸腫瘍、膠芽腫、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、血管系、ワルデンストロームマクログロブリン血症及び／またはウィルムス腫瘍のうちの１つ以上から選択される。いくつかのまたは任意の実施形態では、前記がんは、ＥＲ陽性乳癌を含む乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、膵臓癌、卵巣癌、または血液癌（白血病またはリンパ腫を含む）である。

【０１４３】

実施形態Ｂ：１つの実施形態では、

R^1は、非置換C_{3-8}シクロアルキルアルキル、好ましくはシクロヘキシルメチル、またはフェニルであり、前記フェニルは、ハロ、好ましくはフルオロ、及びC_{1-3}アルコキシ、好ましくはメトキシから独立して選択される１または２個の基で任意に置換されており；

R^2は、環（ａ）または環（ｂ）であり；１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、それぞれＣＨであり；好ましくは、前記Ｃ（CH_2R^{2c}）は、R^{2d}に対してメタ位にあり；

R^{2b}は、水素またはC_1－C_6アルキル、好ましくは水素またはメチルであり；

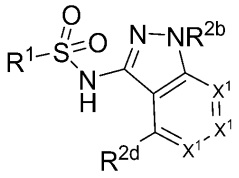
R^{2c}は、シアノまたは－CH_2NHC（Ｏ）CH_3で任意に置換された５員ヘテロアリール、好ましくはピラゾール－１－イルであり；またはR^{2c}は、C_{1-6}アルキルカルボニルで任意に置換された２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２－イルであり；またはR^{2c}は、６員ヘテロアリール、好ましくはピリジン－２－イルであり；

R^{2d}は、C_{1-3}アルコキシである、

式（Ｉ）の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。

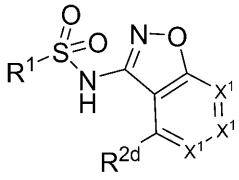
【０１４４】

実施形態５２．式（Ｉｈ）：
【化８７】



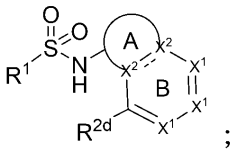
（Ｉｈ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{2d}、及びＸ^{1}ならびにすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。実施形態５２のいくつかのまたは任意の実施形態では、Ｒ^{2b}は、水素またはメチルである。
【０１４５】
実施形態５３．式（Ｉｉ）：
【化８８】


;

（Ｉｉ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2d}、及びＸ^{1}ならびにすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。
【０１４６】
実施形態５４．式（Ｉｊ）：
【化８９】


;

（Ｉｊ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2d}、Ｘ^{1}、及びＸ^{2}ならびにすべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである）による式（Ｉ）の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物が提供される。
【０１４７】
実施形態５５：Ｒ^{1}は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキルであって、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されている、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキル、または１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～５４のいずれか１つを含む）が提供

される。
【０１４８】
実施形態５６：R^1は、C_3－C_8－シクロアルキルアルキルであって、前記C_3－C_8－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3－C_8－シクロアルキルアルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～５４のいずれか１つを含む）が提供される。
【０１４９】
実施形態５７：各R^{1a}は、独立して、Ｈであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～５６のいずれか１つを含む）が提供される。
【０１５０】
実施形態５８：R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（ＩＩｃ）による化合物（実施形態５２～５５のいずれか１つを含む）が提供される。
【０１５１】
実施形態５９：R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～５４のいずれか１つを含む）が提供される。
【０１５２】
実施形態６０：R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～５４のいずれか１つを含む）が提供される。
【０１５３】
実施形態６０ａ：R^1は、８～１０員二環式ヘテロアリールであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～５４のいずれか１つを含む）が提供される。
【０１５４】
実施形態６１：各R^{1b}は、Ｈ、ハロ、及びC_1－C_6アルコキシから独立して選択され；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～５５及び５８～６０のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６１の副次的実施形態では、各R^{1b}は、Ｈ、ハロ、及びC_1－C_3アルコキシから独立して選択される、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）の化合物が提供される。実施形態６１の副次的実施形態では、各R^{1b}は、Ｈ、フルオロ、及びメトキシから独立して選択される、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）の化合物が提供される。実施形態６１の副次的実施形態及びその副次的実施形態では、１または２個のR^{1b}が存在する、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）の化合物が提供される。実施形態６１の副次的実施形態及びその副次的実施形態では、１つのR^{1b}が存在する、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）の化合物が提供される。実施形態６１の副次的実施形態及びその副次的実施形態では、２個のR^{1b}が存在する、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）の化合物が提供される。
【０１５５】

実施形態６２：R^{2d}は、ハロ、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3アルコキシ、またはC_3-C_6シクロアルキルオキシであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～６１のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６２の副次的実施形態では、R^{2d}は、C_1-C_6アルコキシ、好ましくはC_1-C_3アルコキシ、好ましくはメトキシである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）の化合物が提供される。実施形態６２の副次的実施形態では、R^{2d}は、メトキシ、イソプロポキシ、またはシクロプロピルオキシである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）の化合物が提供される。

【０１５６】

実施形態６３：各R^{2e}は、独立して、水素、フルオロ、C_1-C_3アルキル、シクロプロピル、－CHF_2、－CF_3、C_1-C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、または－OCF_3であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～６１のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６３の副次的実施形態では、各R^{2e}は、水素である、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）の化合物が提供される。

【０１５７】

実施形態６４：

R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；

各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、－$(CH_2)_{0-1}NH_2$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、－ＮＨ（$C_1-C_6$アルキル）、－Ｎ（$C_1-C_6$アルキル）$_2$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）または（Ｉｈ）による化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６４の副次的実施形態では、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式であり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、化合物が提供される。

【０１５８】

実施形態６４ａ：実施形態６４の実施形態では、各R^{2c1}は、水素であり（すなわち、R^{2c}は、置換されておらず）；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６４の副次的実施形態では、１つのR^{2c1}は、水素であり、他のR^{2c1}は、C_1-C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、－$(CH_2)_{0-1}NH_2$、及び－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$から選択され；$R^{2f}$は、$C_1-C_6$アルキル、$C_3-C_6$シクロアルキル、または$C_3-C_6$シクロアルキル$C_1-C_3$アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６４の副次的実施形態では、１つのR^{2c1}は、水素であり、他のR^{2c1}は、－ＣＮであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのま

たは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１５９】

実施形態６４ｂ：実施形態６４または６４ａの副次的実施形態では、R^{2c}は、ピラゾリル、ピリジニル、または２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリルであり、これらの各々は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている、化合物が提供される。実施形態６４または６４ａの副次的実施形態では、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールである、化合物が提供される。実施形態６４または６４ａの副次的実施形態では、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式である、化合物が提供される。実施形態６４または６４ａの副次的実施形態では、R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、化合物が提供される。

【０１６０】

実施形態６４ｃ：実施形態６４の実施形態では、R^{2c}は、ピラゾリル、好ましくはピラゾール－２－イルであり、非置換であり（すなわち、両方のR^{2c1}が、水素であり）、または好ましくはシアノである１つのR^{2c1}で置換されており（すなわち、他のR^{2c1}は、水素であり）；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６４の実施形態では、R^{2c}は、ピリジニル、好ましくはピリジン－２－イルであり、非置換であり（すなわち、両方のR^{2c1}が、水素であり）、またはシアノである１つのR^{2c1}で置換されており（すなわち、他のR^{2c1}は、水素であり）；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６４の実施形態では、R^{2c}は、２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、好ましくは２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２－イルであり、非置換（すなわち、両方のR^{2c1}が、水素であり）または１つのR^{2c1}で置換されており（すなわち、他のR^{2c1}は、水素であり）、前記１つのR^{2c1}は、アルキルカルボニル、好ましくは、メチルカルボニルまたはエチルカルボニルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１６１】

実施形態６４ｄ：実施形態６４または６４ａの実施形態では、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１６２】

実施形態６４ｄ－１：実施形態６４ｄの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくは１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式を形成する、化合物が提供される。

【０１６３】

実施形態６４ｄ－２：実施形態６４ｄの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくは１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式基を形成し；分子の残部は、５員ヘテロアリール部分を介して前記非芳香族環式基に縮合された前記５員ヘテロアリール基に結合されている、化合物が提供される。

【０１６４】

実施形態６４ｄ－３：６４ｄ、６４ｄ－１、及び６４ｄ－２のいずれか１つの副次的実

施形態では、前記８または９員二環式複素環式（１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている）の非芳香族部分は、環におけるヘテロ原子、好ましくは窒素を含む、化合物が提供される。

【０１６５】

実施形態６４ｄ－４：実施形態６４ｄ、６４ｄ－１、６４ｄ－２、及び６４ｄ－３のいずれか１つの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式は、水素である１つのR^{2c1}ならびに水素及びC_1－C_6アルキルカルボニル、好ましくはメチルカルボニルまたはエチルカルボニルから選択される第２のR^{2c1}で置換されている、化合物が提供される。

【０１６６】

実施形態６５：

R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；

R^{2c2}は、C_1－C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-1}NH_2$、C_1－C_6アルコキシ、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－（CH_2）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）R^{2f}、－（CH_2）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）ＯR^{2f}、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1－C_6アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、またはC_3－C_6シクロアルキルC_1－C_3アルキルであり；

R^{2c3}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_8シクロアルキルオキシであり；

各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルキルカルボニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルオキシ、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-1}NH_2$、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－（CH_2）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）R^{2f}、－（CH_2）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）ＯR^{2f}、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1－C_6アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、またはC_3－C_6シクロアルキルC_1－C_3アルキルであり；

すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）または（Ｉｉ）による化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６５の副次的実施形態では、R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリール；１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８員二環式複素環式であり；またはR^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、化合物が提供される。

【０１６７】

実施形態６５ａ：実施形態６５の実施形態では、各R^{2c1}は、水素であり（すなわち、R^{2c}は、置換されておらず）；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６５の副次的実施形態では、１つのR^{2c1}は、水素であり、他のR^{2c1}は、C_1－C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-1}NH_2$、及び－（CH_2）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）R^{2f}、－（CH_2）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）ＯR^{2f}から選択され；R^{2f}は、C_1－C_6アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、またはC_3－C_6シクロアルキルC_1－C_3アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

実施形態６５の副次的実施形態では、１つのR^{2c1}は、水素であり、他のR^{2c1}は、－ＣＮであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１６８】

実施形態６５ｂ：実施形態６５の実施形態では、R^{2c2}は、C_1－C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-1}NH_2$、または－（CH_2）$_{0-1}NHC$（Ｏ）R^{2f}、－（CH_2）$_{0-1}NHC$（Ｏ）OR^{2f}であり；R^{2f}は、C_1－C_6アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、またはC_3－C_6シクロアルキルC_1－C_3アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１６９】

実施形態６５ｃ：実施形態６５または６５ｂの実施形態では、各R^{2c3}は、水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１７０】

実施形態６５ｄ：実施形態６５、６５ｂ、または６５ｃの副次的実施形態では、R^{2c}は、ピラゾリル、ピリジニル、または２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリルであり、これらの各々は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換されており；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６５、６５ｂ、または６５ｃの副次的実施形態では、R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールである、化合物が提供される。実施形態６５、６５ｂ、または６５ｃの副次的実施形態では、R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８員二環式複素環式である、化合物が提供される。実施形態６５、６５ｂ、または６５ｃの副次的実施形態では、R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、化合物が提供される。

【０１７１】

実施形態６５ｅ：実施形態６５の実施形態では、R^{2c}は、シアノであるR^{2c2}で置換されたピラゾリル、好ましくはピラゾール－２－イルであり、R^{2c3}は、水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６５の実施形態では、R^{2c}は、シアノであるR^{2c2}で置換されたピリジニル、好ましくはピリジン－２－イルであり、R^{2c3}は、水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６５の実施形態では、R^{2c}は、R^{2c2}で置換された２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、好ましくは２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２－イルであり、R^{2c2}は、アルキルカルボニル、好ましくは、メチルカルボニルまたはエチルカルボニルであり、R^{2c3}は、水素であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１７２】

実施形態６５ｆ：実施形態６５の実施形態では、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、

化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１７３】

実施形態６５ｆ－１：実施形態６５ｆの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくは１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式を形成する、化合物が提供される。

【０１７４】

実施形態６５ｆ－２：実施形態６５ｆの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくは１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式基を形成し；分子の残部は、５員ヘテロアリール部分を介して前記非芳香族環式基に縮合された前記５員ヘテロアリール基に結合されている、化合物が提供される。

【０１７５】

実施形態６５ｆ－３：実施形態６５ｆ、６５ｆ－１、及び６５ｆ－２のいずれか１つの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている）の非芳香族部分は、環におけるヘテロ原子、好ましくは窒素を含む、化合物が提供される。

【０１７６】

実施形態６５ｆ－４：実施形態６５ｆ、６５ｆ－１、６５ｆ－２、及び６５ｆ－３のいずれか１つの副次的実施形態では、８または９員二環式複素環式は、水素である１つのR^{2c1}ならびに水素及びC_1－C_6アルキルカルボニル、好ましくはメチルカルボニルまたはエチルカルボニルから選択される第２のR^{2c1}で置換されている、化合物が提供される。

【０１７７】

実施形態６５ｇ：実施形態６５の実施形態では、R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１７８】

実施形態６５ｇ－１：実施形態６５ｇの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくはR^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８員二環式複素環式を形成する、化合物が提供される。

【０１７９】

実施形態６５ｇ－２：実施形態６５ｇの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくはR^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８員二環式複素環式基を形成し；分子の残部は、５員ヘテロアリール部分を介して前記非芳香族環式基に縮合された前記５員ヘテロアリール基に結合されている、化合物が提供される。

【０１８０】

実施形態６５ｇ－３：実施形態６５ｇ、６５ｇ－１、及び６５ｇ－２のいずれか１つの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換されている）の非芳香族部分は、環におけるヘテロ原子、好ましくは窒素を含む、化合物が提供される。

【０１８１】

実施形態６５ｇ－４：実施形態６５ｇ、６５ｇ－１、６５ｇ－２、及び６５ｇ－３のいずれか１つの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式は、C_1－C_6アル

キルカルボニル、好ましくはメチルカルボニルまたはエチルカルボニルで置換されており、R^{2c3}は、水素である、化合物が提供される。

【０１８２】

実施形態６６：

R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリール；１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式；または１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；

各R^{2c1}は、独立して、H、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、－CN、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、－$(CH_2)_{0-1}NH_2$、－NH（C_1-C_6アルキル）、－N（C_1-C_6アルキル）$_2$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６６の副次的実施形態では、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式であり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、化合物が提供される。

【０１８３】

実施形態６６ａ：実施形態６６の実施形態では、各R^{2c1}は、水素であり（すなわち、R^{2c}は、置換されておらず）；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６６の副次的実施形態では、１つのR^{2c1}は、水素であり、他のR^{2c1}は、C_1-C_6アルキルカルボニル、－CN、－$(CH_2)_{0-1}NH_2$、及び－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$から選択され；$R^{2f}$は、$C_1-C_6$アルキル、$C_3-C_6$シクロアルキル、または$C_3-C_6$シクロアルキル$C_1-C_3$アルキルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６６の副次的実施形態では、１つのR^{2c1}は、水素であり、他のR^{2c1}は、－CNであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１８４】

実施形態６６ｂ：実施形態６６または６６ａの副次的実施形態では、R^{2c}は、ピラゾリル、ピリジニル、または２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリルであり、これらの各々は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている、化合物が提供される。実施形態６６または６６ａの副次的実施形態では、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールである、化合物が提供される。実施形態６６または６６ａの副次的実施形態では、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式である、化合物が提供される。実施形態６６または６６ａの副次的実施形態では、R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、化合物が提供される。

【０１８５】

実施形態６６ｃ：実施形態６６の実施形態では、R^{2c}は、ピラゾリル、好ましくはピラゾール－２－イルであり、非置換であり（すなわち、両方のR^{2c1}が、水素であり）、または好ましくはシアノである１つのR^{2c1}で置換されており（すなわち、他のR^{2}

c^1は、水素であり）；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６６の実施形態では、R^{2c}は、ピリジニル、好ましくはピリジン－２－イルであり、非置換であり（すなわち、両方のR^{2c1}が、水素であり）、またはシアノである１つのR^{2c1}で置換されており（すなわち、他のR^{2c1}は、水素であり）；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。実施形態６６の実施形態では、R^{2c}は、２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、好ましくは２，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２－イルであり、非置換（すなわち、両方のR^{2c1}が、水素であり）または１つのR^{2c1}で置換されており（すなわち、他のR^{2c1}は、水素であり）、前記１つのR^{2c1}は、アルキルカルボニル、好ましくは、メチルカルボニルまたはエチルカルボニルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５０６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１８６】

実施形態６６ｄ：実施形態６６または６６ａの実施形態では、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、化合物（実施形態５５～６３のいずれか１つを含む）が提供される。

【０１８７】

実施形態６６ｄ－１：実施形態６６ｄの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくは１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式を形成する、化合物が提供される。

【０１８８】

実施形態６６ｄ－２：実施形態６６ｄの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている）は、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基、好ましくはピラゾリルであり、好ましくは１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８員二環式複素環式基を形成し；分子の残部は、５員ヘテロアリール部分を介して前記非芳香族環式基に縮合された前記５員ヘテロアリール基に結合されている、化合物が提供される。

【０１８９】

実施形態６６ｄ－３：実施形態６６ｄ、６６ｄ－１、及び６６ｄ－２のいずれか１つの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式（１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている）の非芳香族部分は、環におけるヘテロ原子、好ましくは窒素を含む、化合物が提供される。

【０１９０】

実施形態６６ｄ－４：実施形態６６ｄ、６６ｄ－１、６６ｄ－２、及び６６ｄ－３のいずれか１つの副次的実施形態では、前記８または９員二環式複素環式は、水素である１つのR^{2c1}ならびに水素及びC_1－C_6アルキルカルボニル、好ましくはメチルカルボニルまたはエチルカルボニルから選択される第２のR^{2c1}で置換されている、化合物が提供される。

【０１９１】

実施形態６７：１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、それぞれCR^{2e}であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～６６ｄ－４のいずれか１つを含む）が提供される。副次的実施形態では、各CR^{2e}は、ＣＨである。副次的実施形態では、Ｃ（CH_2R^{2c}）は、R^{2d}に対してメタ位にある。

【０１９２】
実施形態６８：１つのX^{1}は、Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）であり、２つ目のX^{1}は、Ｎであり、３つ目のX^{1}は、ＣＲ^{2e}であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～６６ｄ－４のいずれか１つを含む）が提供される。副次的実施形態では、ＣＲ^{2e}は、ＣＨである。副次的実施形態では、Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）は、Ｒ^{2d}に対してメタ位にある。
【０１９３】
実施形態６９：１つのX^{1}は、Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）であり、他の２つのX^{1}は、それぞれＮであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書で提供されるいくつかのまたは任意の実施形態で定義されるとおりである、式（Ｉ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、または（Ｉｊ）による化合物（実施形態５２～６６ｄ－４のいずれか１つを含む）が提供される。副次的実施形態では、Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）は、Ｒ^{2d}に対してメタ位にある。
【０１９４】
実施形態７０：実施形態５２～６９のいずれか１つの化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩；及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物が提供される。
【０１９５】
実施形態７１：Ｋａｔ６ａ及びＫａｔ６ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に治療的有効量の実施形態５２～６９のいずれか１つに記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩または治療的有効量の実施形態７０に記載の組成物を投与することを含む、前記方法が提供される。
【０１９６】
実施形態７２：病態、疾患、または障害は、過剰増殖性疾患、例えば、がんである、実施形態７１に記載の方法が提供される。いくつかのまたは任意の実施形態では、前記がんは、リンパ腫、黒色腫、がん（例えば、腺癌、肝細胞癌、髄様癌、乳頭癌、扁平上皮癌）、星状細胞腫、神経膠腫、髄芽腫、骨髄腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、及び肉腫（例えば、血管肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫）から選択される特定のタイプである。いくつかのまたは任意の実施形態では、前記がんは、ＭＹＳＴを過剰発現するがんであり得；前記がんは、非がん性組織と比べてＭＹＳＴタンパク質を過剰発現し得；前記がんは、非がん性組織と比べてＭＹＳＴ　ｍＲＮＡを過剰生成し得；前記がんは、ＭＹＳＴを過剰発現するがんであり得、過剰発現したＭＹＳＴタンパク質またはＭＹＳＴ　ｍＲＮＡは、ＭＹＳＴファミリーのＫＡＴのいずれか１つ、例えば、ＫＡＴ６Ａであり得る。いくつかのまたは任意の実施形態では、前記がんは、以下：白血病、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、前立腺癌、肺癌、黒色腫、乳癌、乳管癌、結腸及び直腸癌、結腸癌、扁平上皮癌、胃癌、副腎皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、脳腫瘍、女性生殖系の癌、男性生殖系の癌（精巣癌及び陰茎癌を含む）、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児期横紋筋肉腫、小児期肉腫、子宮内膜癌、子宮内膜肉腫、食道癌、眼癌、胆嚢癌、消化管癌、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞癌、下咽頭癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、悪性線維性組織球腫、悪性胸腺腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄腫、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経系癌、神経芽細胞腫、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、副甲状腺癌、咽頭癌、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、直腸癌、呼吸器系、網膜芽細胞腫、唾液腺癌、皮膚癌、胆道癌、軟部組織肉腫、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、泌尿器系癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、内分泌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊髄軸腫瘍、膠芽腫、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、血管系、ワルデンストロームマクログロブリン血症及び／またはウィルムス腫瘍のうちの１つ以上から選択される。いくつかのまたは任意の実施形態では、前記がんは、ＥＲ

陽性乳癌を含む乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、膵臓癌、卵巣癌、または血液癌（白血病またはリンパ腫を含む）である。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、本明細書では、

（ａ）本明細書に記載される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）、実施形態Ａ、Ｂ及び１～７２の化合物、及びその薬学的に許容可能な塩及び組成物；

（ｂ）ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置において使用するための本明細書に記載される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）、実施形態Ａ、Ｂ及び１～７２の化合物、及びその薬学的に許容可能な塩及び組成物；

（ｃ）本明細書の他の箇所でより詳細に記載されているように、本明細書に記載される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）、実施形態Ａ、Ｂ及び１～７２の化合物の調製のためのプロセス；

（ｄ）本明細書に記載される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）、実施形態Ａ、Ｂ及び１～７２の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な担体と一緒に含む薬学的製剤；

（ｅ）対象におけるＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置のための方法であって、有効処置量の本明細書に記載される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）、実施形態Ａ、Ｂ及び１～７２の化合物、その薬学的に許容可能な塩または組成物の投与を含む、方法；

（ｆ）本明細書に記載される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）、実施形態Ａ、Ｂ及び１～７２の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩を、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置するための１つ以上の他の有効な薬剤と一緒に、任意に薬学的に許容可能な担体内に含む薬学的製剤；または

（ｇ）対象におけるＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置のための方法であって、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置のための１つ以上の薬剤と組み合わせた及び／または交互の、有効処置量の本明細書に記載される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）、実施

形態Ａ、Ｂ及び１～７２の化合物、その薬学的に許容可能な塩または組成物の投与を含む、方法
が提供される。
【０１９８】
光学的に活性な化合物
本明細書で提供される化合物は、いくつかのキラル中心を有し、光学的活性及びラセミ形態で存在し、単離され得ることが理解される。本明細書に記載の有用な特性を保有する、本明細書で提供される化合物の任意のラセミ、光学的活性、ジアステレオマー、互変異性、または立体異性形態、またはそれらの混合物は、本発明の範囲内であることを理解されたい。（所定の実施形態では、再結晶化技術によるラセミ形態の分割によって、光学的活性出発物質からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離によって）光学的活性形態を調製する仕方は、当該技術分野でよく知られている。
【０１９９】
いくつかのまたは任意の実施形態では、用語「立体異性体」には、ジアステレオマー、エナンチオマー、回転異性体、アトロプ異性体、位置異性体、及び幾何異性体；及びそれらの混合物が含まれる。
【０２００】
所定の実施形態では、光学的活性物質を得るための方法は、当該技術分野で知られており、少なくとも以下を含む。
ｉ）結晶の物理的分離－個々の立体異性体の巨視的結晶が手動で分離される技術。この技術は、別々の立体異性体の結晶が存在する場合、すなわち、物質が集合体であり、結晶が視覚的に区別される場合に使用され得る；
ｉｉ）同時結晶化－個々の立体異性体がラセミ体の溶液から別々に結晶化される技術であり、後者が固体状態の集合体である場合にのみ可能である；
ｉｉｉ）酵素的分割－立体異性体についての酵素との異なる反応速度によるラセミ体の部分的または完全な分離による技術；
ｉｖ）酵素的不斉合成－合成の少なくとも１つの工程が、所望の立体異性体の立体異性的に純粋なまたは濃縮された合成前駆体を得るために酵素的反応を使用する合成技術；
ｖ）化学的不斉合成－キラル触媒またはキラル補助剤を使用して達成され得る、生成物において非対称性（すなわち、キラリティー）を生成する条件下でアキラル前駆体から所望の立体異性体が合成される合成技術；
ｖｉ）ジアステレオマー分離－ラセミ化合物が、個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換するエナンチオマー的に純粋な試薬（キラル補助剤）と反応させられる技術。次いで得られたジアステレオマーは、それらのより区別可能となった構造的相違によりクロマトグラフィーまたは結晶化によって分離され、キラル補助剤は後に除去されて所望のエナンチオマーが得られる；
ｖｉｉ）一次及び二次不斉変換－ラセミ体からのジアステレオマーが平衡化して所望のエナンチオマーからジアステレオマーの溶液中で優位を得る、または所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの優先的結晶化が、最終的に原理上はすべての物質が所望のエナンチオマーから結晶ジアステレオマーに変換されるように平衡を乱す技術。次いで所望のエナンチオマーは、ジアステレオマーから放出される；
ｖｉｉｉ）速度論的分割－この技術は、速度論的条件下でキラル非ラセミ試薬または触媒を用いる立体異性体の不均衡な反応速度によるラセミ体の部分的または完全な分割（または部分的に分割された化合物のさらなる分割）の達成を指す；
ｉｘ）非ラセミ前駆体からの立体特異的合成－所望の立体異性体が非キラル出発物質から得られ、立体化学全体性が、合成の過程にわたって損なわれない、または最小限にしか損なわれない合成技術；
ｘ）キラル液体クロマトグラフィー－ラセミ体の立体異性体が、固定相とのそれらの異なる相互作用により液体移動相において分離される技術。固定相は、キラル物質から構成

され得、または移動相は、異なる相互作用を誘発するために追加のキラル物質を含有し得る；

ｘｉ）キラルガスクロマトグラフィー－ラセミ体が蒸発させられ、立体異性体が、気体移動相と、固定された非ラセミキラル吸着剤相を含有するカラムとのそれらの異なる相互作用により分離される技術；

ｘｉｉ）キラル溶媒での抽出－立体異性体が、特定のキラル溶媒への１つの立体異性体の優先的溶解により分離される技術；

ｘｉｉｉ）キラル膜を介する輸送－ラセミ体が薄膜障壁と接触させた状態に置かれる技術。障壁は、典型的には、２つの混和性流体（一方はラセミ体を含有する）を分離し、駆動力、例えば、濃縮または圧力差は、膜障壁を介して優先的輸送を引き起こす。分離は、ラセミ体の一方の立体異性体のみを通過させる膜の非ラセミキラル特質の結果として生じる。

【０２０１】

同位体的に濃縮された化合物

また、本明細書では、同位体的に濃縮された二置換ピラゾールを含むがこれらに限定されない、同位体的に濃縮された化合物が提供される。

【０２０２】

薬物動態（「ＰＫ」）、薬力学（「ＰＤ」）、及び毒性プロファイルを改善するための医薬品の同位体濃縮（所定の実施形態では、重水素化）は、いくつかのクラスの薬物で依然に実証されている。例えば、Ｌｉｊｉｎｓｋｙ ｅｔ．ａｌ．，Ｆｏｏｄ Ｃｏｓｍｅｔ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．，２０：３９３（１９８２）；Ｌｉｊｉｎｓｋｙ ｅｔ．ａｌ．，Ｊ．Ｎａｔ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．，６９：１１２７（１９８２）；Ｍａｎｇｏｌｄ ｅｔ．ａｌ．，Ｍｕｔａｔｉｏｎ Ｒｅｓ．３０８：３３（１９９４）；Ｇｏｒｄｏｎ ｅｔ．ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｐｏｓ．，１５：５８９（１９８７）；Ｚｅｌｌｏ ｅｔ．ａｌ．，Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，４３：４８７（１９９４）；Ｇａｔｅｌｙ ｅｔ．ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２７：３８８（１９８６）；Ｗａｄｅ Ｄ，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．Ｉｎｔｅｒａｃｔ．１１７：１９１（１９９９）を参照されたい。

【０２０３】

薬物の同位体濃縮は、所定の実施形態では、（１）不要な代謝産物を低減または排除するために、（２）親薬物の半減期を増加させるために、（３）所望の効果を達成するために必要とされる用量の数を減少させるために、（４）所望の効果を達成するために必要とされる用量の量を減少させるために、（５）活性代謝産物（任意のものが形成される場合）の形成を増加させるために、及び／または（６）特定の組織における有害な代謝産物の生成を減少させるために及び／または組み合わせ療法のためのより有効な薬物及び／またはより安全な薬物を生成するために（組み合わせ療法が意図的であるかどうかにかかわらない）、使用され得る。

【０２０４】

その同位体の１つについての原子の置き換えは、しばしば、化学反応の反応速度の変化をもたらすであろう。この現象は、速度論的同位体効果（「ＫＩＥ」）として知られている。例えば、Ｃ－Ｈ結合が化学反応における速度決定工程（すなわち、最も高い遷移状態エネルギーを有する工程）において切断される場合、その水素についての重水素の置換は、反応速度の低下を引き起こし、プロセスは減速するであろう。この現象は、重水素速度論的同位体効果（「ＤＫＩＥ」）として知られている。例えば、Ｆｏｓｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｒｅｓ．，ｖｏｌ．１４，ｐｐ．１－３６（１９８５）；Ｋｕｓｈｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，ｖｏｌ．７７，ｐｐ．７９－８８（１９９９）を参照されたい。

【０２０５】

ＤＫＩＥの大きさは、Ｃ－Ｈ結合が切断される所与の反応、及び重水素が水素について置換される同じ反応の速度間の比として表され得る。ＤＫＩＥは、約１（同位体効果なし

）から極めて大きな数、例えば、５０以上（反応は、重水素が水素について置換される場合よりも５０倍以上遅い場合があることを意味する）までの範囲であり得る。高いＤＫＩＥ値は、不確定性原理の帰結であるトンネリングとして知られている現象に部分的に起因し得る。必要とされる活性化エネルギーの非存在下でプロトンを伴う遷移状態が時に形成し得るので、トンネリングは、小さな質量の水素原子に帰する。重水素は、水素よりも多い質量を有するので、それは、この現象を受ける可能性が統計的にはるかに低い。

【０２０６】

トリチウム（「Ｔ」）は、研究、融合反応器、中性子発生器及び放射性医薬品において使用される水素の放射性同位体である。トリチウムは、核内に２個の中性子を有し、３に近い原子重を有する水素原子である。それは、極めて低濃度で環境中に天然に存在し、T_2Oとして最も一般的に見られる。トリチウムは、徐々に減衰し（半減期＝１２．３年）、ヒト皮膚の外層を透過することができない低エネルギーのベータ粒子を放出する。内部曝露は、この同位体に関連する主要なハザードであるが、それは、有意な健康リスクを引き起こすためには多量に摂取されなければならない。重水素と比較した場合、より少ない量のトリチウムは、ハザードレベルに到達する前に消費されなければならない。水素についてのトリチウム（「Ｔ」）の置換は、その上、重水素よりも強力な結合をもたらし、数値的により大きな同位体効果を提供する。同様に、炭素についての^{13}Cまたは^{14}C、硫黄についての^{33}S、^{34}S、または^{36}S、窒素についての^{15}N、及び酸素についての^{17}Oまたは^{18}Oを含むがこれらに限定されない他の元素についての同位体の置換は、同様の速度論的同位体効果をもたらし得る。

【０２０７】

例えば、ＤＫＩＥは、反応性種、例えば、トリフルオロアセチルクロリドの生成を推定上制限することによってハロタンの肝毒性を減少させるために使用された。しかしながら、この方法は、すべての薬物クラスに適用可能ではない場合がある。例えば、重水素組み込みは、代謝切り替え（ｍｅｔａｂｏｌｉｃ　ｓｗｉｔｃｈｉｎｇ）をもたらし得る。代謝切り替えのコンセプトは、異種（ｘｅｎｏｇｅｎ）が、第Ｉ相酵素によって隔離される場合、化学反応（例えば、酸化）の前に一時的に結合し、多様なコンフォメーションで再結合すると主張している。この仮説は、多くの第Ｉ相酵素における結合ポケットの比較的広いサイズ及び多くの代謝反応の雑多な特質によってサポートされる。代謝切り替えは、異なる割合の既知の代謝産物及び完全に新たな代謝産物を潜在的にもたらし得る。この新たな代謝プロファイルは、より高いまたはより低い毒性を付与し得る。

【０２０８】

動物の身体は、その循環系から治療剤等の外来物質を排除する目的のための多様な酵素を発現する。所定の実施形態では、そのような酵素には、これらの外来物質と反応してまたはそれを変換して腎臓排泄のためのより極性の中間体または代謝産物にするためのシトクロムＰ４５０酵素（「ＣＹＰ」）、エステラーゼ、プロテアーゼ、レダクターゼ、デヒドロゲナーゼ、及びモノアミンオキシダーゼが含まれる。薬学的化合物のより一般的な代謝反応の一部は、炭素－酸素（Ｃ－Ｏ）または炭素－炭素（Ｃ－Ｃ）π結合のいずれかへの炭素－水素（Ｃ－Ｈ）結合の酸化を伴う。得られる代謝産物は、生理的条件下で安定または不安定であり得、親化合物と比べて実質的に異なる薬物動態的、薬力学的、ならびに急性及び長期毒性プロファイルを有し得る。多くの薬物について、そのような酸化は、急速である。そのため、これらの薬物は、しばしば、複数のまたは高い１日用量の投与を必要とする。

【０２０９】

そのため、本明細書で提供される化合物の所定の位置での同位体濃縮は、天然同位体組成を有する同様の化合物と比較して本明細書で提供される化合物の薬物動態的、薬理学的、及び／または毒物学的プロファイルに影響を及ぼすであろう検出可能なＫＩＥを生成するであろう。

【０２１０】

薬学的組成物及び投与方法

本明細書で提供される化合物は、当該技術分野で利用可能な方法及び本明細書に開示されるものを使用して薬学的組成物へと製剤化され得る。本明細書に開示される化合物のいずれかは、適切な薬学的組成物で提供され得、好適な投与経路によって投与され得る。

【０２１１】

本明細書で提供される方法は、単独でまたは１つ以上の適合性の及び薬学的に許容可能な担体、例えば、希釈剤またはアジュバントとの、またはＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置のための別の薬剤との組み合わせの形態のいずれかで使用される、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）、実施形態Ａ、Ｂ及び１～７２の化合物を含む本明細書に記載される少なくとも１つの化合物を適切な場合は塩形態で含有する薬学的組成物を投与することを包含する。

【０２１２】

所定の実施形態では、第２の薬剤は、本明細書で提供される化合物と共に製剤化または包装され得る。当業者の判断に従って、そのような共製剤が、薬剤または投与方法のいずれかの活性を妨害するべきではない場合にのみ、第２の薬剤は、本明細書で提供される化合物と共に製剤化されるであろう。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物及び第２の薬剤は、別々に製剤化される。それらは、当業者の利便性のために、一緒に包装され、または別々に包装され得る。

【０２１３】

臨床実務では、本明細書で提供される活性剤は、任意の従来の経路によって、特に経口で、非経口で、直腸にまたは吸入によって（例えば、エアロゾルの形態で）投与され得る。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、経口で投与される。

【０２１４】

錠剤、丸剤、硬ゼラチンカプセル、粉末または顆粒の経口投与のための固体組成物として使用され得る。これらの組成物において、活性生成物は、１つ以上の不活性希釈剤またはアジュバント、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合される。

【０２１５】

これらの組成物は、希釈剤以外の物質、例えば、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、または制御放出が意図されるコーティングを含み得る。

【０２１６】

経口投与のための液体組成物として、不活性希釈剤、例えば、水または液体パラフィンを含有する薬学的に許容可能な溶液、懸濁液、エマルション、シロップ及びエリキシルが使用され得る。これらの組成物はまた、希釈剤以外の物質、所定の実施形態では、浸潤、甘味または香味剤生成物を含み得る。

【０２１７】

非経口投与のための組成物は、エマルションまたは滅菌溶液であり得る。溶媒またはビヒクルとして、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、または注射可能な有機エステル、所定の実施形態では、オレイン酸エチルが使用され得る。これらの組成物はまた、アジュバント、特に浸潤、等張化、乳化、分散及び安定化剤を含有し得る。滅菌は、いくつかの方法で、所定の実施形態では、細菌フィルターを使用して、放射線によってまたは加熱によって行われ得る。それらはまた、滅菌水または任意の他の注射可能な滅菌培地に使用時に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で調製され得る。

【０２１８】

直腸投与のための組成物は、活性要素に加えて、賦形剤、例えば、ココアバター、半合成グリセリドまたはポリエチレングリコールを含有する座剤または直腸カプセルである。

【０２１９】

組成物は、エアロゾルであり得る。液体エアロゾルの形態で使用するために、組成物は

、使用時に非発熱性滅菌水、生理食塩水または任意の他の薬学的に許容可能なビヒクルに溶解される安定な滅菌溶液または固体組成物であり得る。直接的に吸入されることが意図されている乾燥エアロゾルの形態で使用するために、活性要素は細かく分割され、水溶性固体希釈剤またはビヒクル、所定の実施形態では、デキストラン、マンニトールまたはラクトースと組み合わされる。

【０２２０】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物は、薬学的組成物または単一単位投薬形態である。本明細書で提供される薬学的組成物及び単一単位投薬形態は、予防的または治療的有効量の１つ以上の予防または治療剤（例えば、本明細書で提供される化合物、または他の予防または治療剤）、及び典型的には１つ以上の薬学的に許容可能な担体を含む。特定の実施形態では及びこの文脈において、用語「薬学的に許容可能」は、連邦または州政府の規制当局によって承認されていることまたは米国薬局方または動物、及びより特にヒトにおいて使用するための他の一般的に認識されている薬局方において列挙されていることを意味する。用語「担体」には、希釈剤、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント（完全及び不完全））、賦形剤、または治療剤と投与されるビヒクルが含まれる。「賦形剤」について記載される任意の実施形態。そのような薬学的担体は、滅菌液体、例えば、水及び石油、動物、野菜または合成起源のものを含む油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油等であり得る。薬学的組成物が静脈内に投与される場合、水は、担体として使用され得る。生理食塩水溶液及び水性デキストロース及びグリセロール溶液もまた、特に注射可能な溶液のための液体担体として用いられ得る。好適な薬学的担体の例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ；２２ ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ １５，２０１２）に記載されている。

【０２２１】

典型的な薬学的組成物及び投薬形態は、１つ以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、薬学の当業者によく知られており、所定の実施形態では、好適な賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、胡粉、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール等が含まれる。特定の賦形剤が薬学的組成物または投薬形態への組み込みのために好適であるかどうかは、投薬形態が対象に投与される方法及び投薬形態における特定の活性成分を含むがこれらに限定されない当該技術分野でよく知られている多様な要素に依存する。組成物または単一単位投薬形態はまた、所望の場合、少量の浸潤または乳化剤、またはｐＨ緩衝剤を含有し得る。

【０２２２】

本明細書で提供されるラクトース非含有組成物は、当該技術分野でよく知られており、かつ所定の実施形態では、米国薬局方（ＵＳＰ３６－ＮＦ３１ Ｓ２）において列挙されている賦形剤を含み得る。通常、ラクトース非含有組成物は、活性成分、結合剤／充填剤、及び滑沢剤を薬学的に適合性があり、かつ薬学的に許容可能な量で含む。例示的なラクトース非含有投薬形態は、活性成分、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

【０２２３】

水は、いくつかの化合物の分解を容易化し得るので、本明細書には、活性成分を含む無水薬学的組成物及び投薬形態がさらに包含される。例えば、水（例えば、５％）の添加は、保存可能期間または経時的な製剤の安定性等の特徴を決定するために長期保存をシミュレートする手段として薬学分野において広く許容されている。例えば、Ｊｅｎｓ Ｔ．Ｃａｒｓｔｅｎｓｅｎ，Ｄｒｕｇ Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ＆ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，２ｄ．Ｅｄ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９５，ｐｐ．３７９ ８０を参照されたい。実際に、水及び熱は、いくつかの化合物の分解を加速させる。よって、水分及び／または湿度は、製剤の製造、取り扱い、包装、保存、

輸送、及び使用中に一般的に遭遇するので、製剤に対する水の影響は、非常に有意であり得る。

【０２２４】

本明細書で提供される無水薬学的組成物及び投薬形態は、無水または低水分含有成分及び低水分または低湿度条件を使用して調製され得る。ラクトース及び第１級または第２級アミンを含む少なくとも１つの活性成分を含む薬学的組成物及び投薬形態は、製造、包装、及び／または保存中の水分及び／または湿度との実質的な接触が予期される場合、無水であり得る。

【０２２５】

無水薬学的組成物は、その無水特質が維持されるように調製及び保存されるべきである。したがって、無水組成物は、それらが好適な製剤キットに含まれ得るように水への曝露を防止することが知られている物質を使用して包装され得る。所定の実施形態では、好適な包装には、密閉されたホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリスターパック、及びストリップパックが含まれるがこれらに限定されない。

【０２２６】

活性成分が分解する速度を低減する１つ以上の化合物を含む薬学的組成物及び投薬形態がさらに提供される。本明細書で「安定化剤」と称されるそのような化合物には、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、ｐＨ緩衝液、または塩緩衝液が含まれるがこれらに限定されない。

【０２２７】

薬学的組成物及び単一単位投薬形態は、溶液、懸濁液、エマルション、錠剤、丸剤、カプセル、粉末、持続放出製剤等の形態をとり得る。経口製剤には、標準的な担体、例えば、薬学的グレードのマンニトール、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、セルロース、炭酸マグネシウム等が含まれ得る。そのような組成物及び投薬形態は、予防的または治療的有効量の予防または治療剤を、所定の実施形態では、精製形態で、対象へ適切なの投与のための形態を提供するように好適な量の担体と一緒に含有する製剤は、投与様式に適合するべきである。所定の実施形態では、薬学的組成物または単一単位投薬形態は、無菌であり、対象、所定の実施形態では、動物対象、例えば、哺乳動物対象、所定の実施形態では、ヒト対象への投与のための好適な形態である。

【０２２８】

薬学的組成物は、その意図される投与経路と適合するように製剤化される。所定の実施形態では、投与経路には、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、皮下、経口、口腔内、舌下、吸入、鼻腔内、経皮、局所、経粘膜、腫瘍内、滑液嚢内及び直腸投与が含まれるがこれらに限定されない。特定の実施形態では、組成物は、ヒトへの静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内または局所投与のために適応された薬学的組成物として通例の手順に従って製剤化される。一実施形態では、薬学的組成物は、ヒトへの皮下投与のための通例の手順に従って製剤化される。典型的には、静脈内投与のための組成物は、滅菌等張性水性緩衝液中の溶液である。必要な場合、組成物にはまた、可溶化剤及び注射の部位で疼痛を緩和するためのリグノカムン（ｌｉｇｎｏｃａｍｎｅ）等の局所麻酔剤が含まれ得る。

【０２２９】

所定の実施形態では、投薬形態には、錠剤；カプレット；カプセル、例えば、軟質弾性ゼラチンカプセル；カシェ；トローチ；ロゼンジ；分散液；座剤；軟膏；パップ（湿布）；ペースト；粉末；包帯；クリーム；プラスター；溶液；パッチ；エアロゾル（例えば、鼻スプレーまたは吸入具）；ゲル；懸濁液（例えば、水性または非水性液体懸濁液、水中油エマルション、または油中水液体エマルション）、溶液、及びエリキシルを含む、対象への経口または粘膜投与のために好適な液体投薬形態；対象への非経口投与のために好適な液体投薬形態；及び対象への非経口投与のために好適な液体投薬形態を提供するために再構成され得る滅菌固体（例えば、結晶性または非晶質固体）が含まれるがこれらに限定されない。

【０２３０】
本明細書で提供される投薬形態の組成、形状、及びタイプは、典型的には、それらの使用に応じて様々となる。所定の実施形態では、ウイルス感染症の初期処置において使用される投薬形態は、同じ感染症の維持処置において使用される投薬形態よりも多い量の、それが含む活性成分の１つ以上を含有し得る。同様に、非経口投薬形態は、同じ疾患または障害を処置するために使用される経口投薬形態よりも少ない量の、それが含む活性成分の１つ以上を含有し得る。本明細書に包含される特定の投薬形態が互いに様々となるこれらの及び他の方法は、当業者に容易に明らかとなる。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ；２２ ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ １５，２０１２）を参照されたい。
【０２３１】
通常、組成物の成分は、所定の実施形態では、活性剤の量を示すアンプルまたはサシェ等の密封容器内で凍結乾燥粉末または水非含有濃縮物として、別々に供給され、または単位投薬形態で一緒に混合される。組成物が注入によって投与される場合、それは、滅菌薬学的グレード水または生理食塩水を含有する注入ボトルで分注され得る。組成物が注射によって投与される場合、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルは、成分が投与前に混合され得るように提供され得る。
【０２３２】
典型的な投薬形態は、朝に単一の１日１回の用量としてまたは食品と一緒に摂取される１日を通して分割された用量として与えられる、１日当たり約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲内となる本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物または水和物を含む。特定の投薬形態は、約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１．０、２．０、２．５、５．０、１０．０、１５．０、２０．０、２５．０、５０．０、１００、２００、２５０、５００または１０００ｍｇの活性化合物を有し得る。
【０２３３】
経口投薬形態
経口投与のために好適な薬学的組成物は、個別の投薬形態、例えば、限定されないが、錠剤（例えば、チュアブル錠）、カプレット、カプセル、及び液体（例えば、香味付きシロップ）として提供され得る。そのような投薬形態は、既定量の活性成分を含有し、当業者によく知られている薬学の方法によって調製され得る。一般に、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ；２２ ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ １５，２０１２）を参照されたい。
【０２３４】
所定の実施形態では、経口投薬形態は、固体であり、本明細書において詳細に記載されているように、無水成分を用いて無水条件下で調製される。しかしながら、本明細書で提供される組成物の範囲は、無水固体経口投薬形態以外に及ぶ。このように、さらなる形態が本明細書に記載される。
【０２３５】
典型的な経口投薬形態は、従来の薬学的配合技術に従って少なくとも１つの賦形剤と十分に混合して活性成分（複数可）を組み合わせることによって調製される。賦形剤は、投与のために所望とされる調製物の形態に従って多様な形態をとり得る。所定の実施形態では、経口液体またはエアロゾル投薬形態において使用するために好適な賦形剤には、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、及び着色剤が含まれるがこれらに限定されない。所定の実施形態では、固体経口投薬形態（例えば、粉末、錠剤、カプセル、及びカプレット）において使用するために好適な賦形剤には、デンプン、糖類、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤が含まれるがこれらに限定されない。
【０２３６】

それらの投与容易性のため、錠剤及びカプセルは、固体賦形剤が用いられる場合、最も有利な経口投薬単位形態である。所望の場合、錠剤は、標準的な水性または非水性技術によってコーティングされ得る。そのような投薬形態は、薬学の方法のいずれかによって調製され得る。通常、薬学的組成物及び投薬形態は、活性成分を液体担体、細かく分離された固体担体、またはその両方と均一かつ緊密に混合し、次いで必要に応じて生成物を所望の提示物に成形することによって調製される。

【０２３７】

所定の実施形態では、錠剤は、圧縮または成形によって調製され得る。圧縮錠剤は、賦形剤と任意に混合された自由流動形態、例えば、粉末または顆粒の活性成分を好適な機械におい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、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械において成形することによって作製され得る。

【０２３８】

所定の実施形態では、経口投薬形態において使用され得る賦形剤には、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び滑沢剤が含まれるがこれらに限定されない。薬学的組成物及び投薬形態において使用するために好適な結合剤には、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、天然及び合成ガム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギネート、粉末化トラガカント、グアーガム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、番号２２０８、２９０６、２９１０）、微結晶性セルロース、及びそれらの混合物が含まれるがこれらに限定されない。

【０２３９】

所定の実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物及び投薬形態において使用するために好適な充填剤には、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微結晶性セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びそれらの混合物が含まれるがこれらに限定されない。薬学的組成物における結合剤または充填剤は、典型的には、薬学的組成物または投薬形態の約５０～約９９重量パーセントで存在する。

【０２４０】

所定の実施形態では、微結晶性セルロースの好適な形態には、ＡＶＩＣＥＬ　ＰＨ１０１、ＡＶＩＣＥＬ　ＰＨ１０３　ＡＶＩＣＥＬ　ＲＣ５８１、ＡＶＩＣＥＬ　ＰＨ１０５（ＦＭＣ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｖｉｓｃｏｓｅ　Ｄｉｖｉｓｉｏｎ，Ａｖｉｃｅｌ　Ｓａｌｅｓ，Ｍａｒｃｕｓ　Ｈｏｏｋ，ＰＡから利用可能である）として販売されている物質、及びそれらの混合物が含まれるがこれらに限定されない。具体的な結合剤は、ＡＶＩＣＥＬ　ＲＣ　５８１として販売されている、微結晶性セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。好適な無水または低水分賦形剤または添加剤には、ＡＶＩＣＥＬ　ＰＨ１０３（商標）及びＳｔａｒｃｈ　１５００　ＬＭが含まれる。

【０２４１】

崩壊剤は、水性環境に曝露された場合に崩壊する錠剤を提供するために組成物において使用される。過度に多くの崩壊剤を含有する錠剤は、保存中に崩壊し得るのに対し、過度に少なく含有するものは、所望の速度でまたは所望の条件下で崩壊しない場合がある。よって、活性成分の放出を有害に改変しないように過度に多すぎず、過度に少なくもない十分な量の崩壊剤が、固体経口投薬形態を形成するために使用されるべきである。使用される崩壊剤の量は、製剤のタイプに基づいて様々であり、当業者に容易に認識可能である。典型的な薬学的組成物は、約０．５～約１５重量パーセントの崩壊剤、特に約１～約５重量パーセントの崩壊剤を含む。

【０２４２】

薬学的組成物及び投薬形態において使用され得る崩壊剤には、寒天、アルギン酸、炭酸

カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン類、他のセルロース、ガム、及びそれらの混合物が含まれるがこれらに限定されない。

【０２４３】

薬学的組成物及び投薬形態において使用され得る滑沢剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化野菜油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及び大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、及びそれらの混合物が含まれるがこれらに限定されない。追加の滑沢剤には、所定の実施形態では、シロイドシリカゲル（Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，ＭＤのＷ．Ｒ．Ｇｒａｃｅ Ｃｏ．によって製造されているＡＥＲＯＳＩＬ２００）、合成シリカの凝固エアロゾル（Ｐｌａｎｏ，ＴＸのＤｅｇｕｓｓａ Ｃｏ．によって上市されている）、ＣＡＢ Ｏ ＳＩＬ（Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡのＣａｂｏｔ Ｃｏ．によって販売されている発熱性二酸化ケイ素製品）、及びそれらの混合物が含まれる。仮に使用される場合、滑沢剤は、典型的には、それらが組み込まれる薬学的組成物または投薬形態の約１重量パーセント未満の量で使用される。

【０２４４】

遅延放出投薬形態

活性成分、例えば、本明細書で提供される化合物は、制御放出手段によってまたは当業者によく知られている送達デバイスによって投与され得る。所定の実施形態では、限定されないが、米国特許番号：３，８４５，７７０；３，９１６，８９９；３，５３６，８０９；３，５９８，１２３；４，００８，７１９；５，６７４，５３３；５，０５９，５９５；５，５９１，７６７；５，１２０，５４８；５，０７３，５４３；５，６３９，４７６；５，３５４，５５６；５，６３９，４８０；５，７３３，５６６；５，７３９，１０８；５，８９１，４７４；５，９２２，３５６；５，９７２，８９１；５，９８０，９４５；５，９９３，８５５；６，０４５，８３０；６，０８７，３２４；６，１１３，９４３；６，１９７，３５０；６，２４８，３６３；６，２６４，９７０；６，２６７，９８１；６，３７６，４６１；６，４１９，９６１；６，５８９，５４８；６，６１３，３５８；及び６，６９９，５００（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているもの。そのような投薬形態は、所定の実施形態では、様々な割合の所望の放出プロファイルを提供するためにヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧システム、多層コーティング、マイクロ粒子、リポソーム、マイクロスフィア、またはそれらの組み合わせを使用して１つ以上の活性成分の減速または制御放出を提供するために使用され得る。本明細書に記載のものを含む、当業者に知られている好適な制御放出製剤は、本明細書で提供される活性成分と共に使用するために容易に選択され得る。よって、本明細書には、経口投与、例えば、限定されないが、制御放出のために適応された錠剤、カプセル、ジェルキャップ、及びカプレットのために好適な単一単位投薬形態が包含される。

【０２４５】

すべての制御放出薬学的生成物は、それらの非制御対応物によって達成されるものよりも薬物療法を改善するという共通の目的を有する。理想的には、医学的処置における最適に設計された制御放出調製物の使用は、最小の時間量で病態、疾患、または障害を治癒または制御するために用いられている最小の薬物の物質によって特性化される。制御放出製剤の利点には、薬物の延長した活性、低減された投薬頻度、及び増加した対象コンプライアンスが含まれる。また、制御放出製剤は、作用の開始の時間または他の特徴、例えば、薬物の血液レベルに影響を及ぼすために使用され得、よって、副次的（例えば、有害な）作用の発生に影響を及ぼし得る。

【０２４６】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を迅速に生み出し、かつ薬物の他の量を徐々にかつ継続して放出して、延長した期間にわたってこのレベルの治療的または予防的効果を維持する薬物（活性成分）の量を初期に放出するように設計される。身体におけるこの薬物の一定のレベルを維持するために、薬物は、身体から代謝及び排泄される薬物の量に置き換わる速度で投薬形態から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、ｐＨ、温度、酵素、水、または他の生理的条件または化合物を含むがこれらに限定されない様々な条件によって刺激され得る。

【０２４７】

所定の実施形態では、薬物は、静脈内注入、埋込型浸透圧性ポンプ、経皮パッチ、リポソーム、または他の投与様式を使用して投与され得る。所定の実施形態では、ポンプが使用され得る（Ｓｅｆｔｏｎ，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０１（１９８７）；Ｂｕｃｈｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７（１９８０）；Ｓａｕｄｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４（１９８９））を参照されたい。別の実施形態では、ポリマー性物質が使用され得る。さらに別の実施形態では、制御放出システムは、当業者によって決定される適切な部位で対象内に配置され得、よって、全身用量の一部のみを必要とする（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，ｖｏｌ．２，ｐｐ．１１５－１３８（１９８４））。他の制御放出システムは、Ｌａｎｇｅｒによるレビューにおいて論述されている（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３（１９９０））。活性成分は、固体内部マトリックス、例えば、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化テレフタル酸ポリエチレン、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン－酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール及び部分的に加水分解された架橋ポリ酢酸ビニル中に分散し得、これは、体液中で不溶性である、外部高分子膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／エチルアクリル酸コポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、イオノマーテレフタル酸ポリエチレン、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、ならびにエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーによって包囲される。次いで活性成分は、放出速度制御工程において外側ポリマー膜を介して拡散する。そのような非経口組成物における活性成分のパーセンテージは、その特定の特質、ならびに対象のニーズに非常に依存する。

【０２４８】

非経口投薬形態

所定の実施形態では、非経口投薬形態が提供される。非経口投薬形態は、皮下、静脈内（ボーラス注射を含む）、筋肉内、及び動脈内を含むがこれらに限定されない様々な経路によって対象に投与され得る。それらの投与は、典型的には、混入物質に対する対象の天然防御を迂回するので、非経口投薬形態は、典型的には、無菌であり、または対象への投与前に滅菌されることが可能である。所定の実施形態では、非経口投薬形態には、注射の準備が整った溶液、注射のための薬学的に許容可能なビヒクルに溶解または懸濁される準備が整った乾燥生成物、注射の準備が整った懸濁液、及びエマルションが含まれるがこれらに限定されない。

【０２４９】

非経口投薬形態を提供するために使用され得る好適なビヒクルは、当業者によく知られている。所定の実施形態では、好適なビヒクルには、注射用水ＵＳＰ；水性ビヒクル、例えば、限定されないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液

、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル注射液；水混和性ビヒクル、例えば、限定されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール；ならびに非水性ビヒクル、例えば、限定されないが、コーン油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルが含まれるがこれらに限定されない。

【０２５０】

本明細書に開示される活性成分のうちの１つ以上の溶解性を増加させる化合物もまた、非経口投薬形態に組み込まれ得る。

【０２５１】

経皮、局所及び粘膜投薬形態

また、経皮、局所、及び粘膜投薬形態が提供される。経皮、局所、及び粘膜投薬形態には、眼溶液、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、溶液、エマルション、懸濁液、または当業者に知られている他の形態が含まれるがこれらに限定されない。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ；２２ ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ １５，２０１２）；及びＩｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，４ｔｈ ｅｄ．，Ｌｅａ ＆ Ｆｅｂｉｇｅｒ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ（１９８５）を参照されたい。口腔内の粘膜組織を処置するために好適な投薬形態は、口腔洗浄剤としてまたは経口ゲルとして製剤化され得る。さらに、経皮投薬形態には、「リザーバタイプ」または「マトリックスタイプ」パッチが含まれ、これは、皮膚に適用され、所望の量の活性成分の透過を可能とするために特定の期間、身に着けられ得る。

【０２５２】

本明細書に包含される経皮、局所、及び粘膜投薬形態を提供するために使用され得る好適な賦形剤（例えば、担体及び希釈剤）及び他の物質は、薬学的技術分野における当業者によく知られており、所与の薬学的組成物または投薬形態が適用される特定の組織に依存する。その事実を念頭に置いて、典型的な賦形剤には、毒性であり、薬学的に許容可能であるローション、チンキ剤、クリーム、エマルション、ゲルまたは軟膏を形成するための水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン１，３ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、及びそれらの混合物が含まれるがこれらに限定されない。保湿剤または水分保持剤もまた、所望の場合、薬学的組成物及び投薬形態に適用され得る。そのような追加の成分の例は、当該技術分野でよく知られている。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ；２２ ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ １５，２０１２）を参照されたい。

【０２５３】

処置される特定の組織に応じて、追加の成分は、提供される活性成分での処置の前に、併せて、または後に使用され得る。所定の実施形態では、透過向上剤は、活性成分を組織に送達する際に補助するために使用され得る。好適な透過向上剤には、アセトン；様々なアルコール、例えば、エタノール、オレイル、及びテトラヒドロフリル；アルキルスルホキシド、例えば、ジメチルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドン；Ｋｏｌｌｉｄｏｎグレード（Ｐｏｖｉｄｏｎｅ、Ｐｏｌｙｖｉｄｏｎｅ）；尿素；及び様々な水溶解性または不溶性糖エステル、例えば、Ｔｗｅｅｎ８０（ポリソルベート８０）及びＳｐａｎ６０（モノステアリン酸ソルビタン）が含まれるがこれらに限定されない。

【０２５４】

薬学的組成物もしくは投薬形態、または薬学的組成物もしくは投薬形態が適用される組織のｐＨはまた、１つ以上の活性成分の送達を改善するために調整され得る。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度、または張力は、送達を改善するために調整され得る。ステアレート等の化合物もまた、送達を改善するために１つ以上の活性成分の親水性または

親油性を有利に改変するために薬学的組成物または投薬形態に添加され得る。この点に関して、ステアレートは、製剤のための脂質ビヒクルとして、乳化剤または界面活性剤として、及び送達向上または透過向上剤として機能し得る。活性成分の異なる塩、水和物または溶媒和物は、得られた組成物の特性をさらに調整するために使用され得る。

【０２５５】

投薬量及び単位投薬形態

ヒト治療剤において、医師は、予防的または治癒的処置に従って及び年齢、体重、感染症の段階及び処置される対象に特異的な他の要素に従って最も適切と考える薬量学を決定するであろう。所定の実施形態では、用量は、成人の場合１日当たり約１～約１０００ｍｇ、または成人の場合１日当たり約５～約２５０ｍｇまたは１日当たり約１０～５０ｍｇである。所定の実施形態では、用量は、成人当たり１日当たり約５～約４００ｍｇまたは１日当たり２５～２００ｍｇである。所定の実施形態では、１日当たり約５０～約５００ｍｇの用量割合も企図される。

【０２５６】

さらなる態様では、有効量の本明細書で提供される化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することによって対象におけるＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置する方法が提供される。障害またはその１つ以上の症状の処置において有効となる化合物または組成物の量は、病態、疾患、または障害の特質及び重症度、ならびに活性成分が投与される経路に応じて様々となる。頻度及び投薬量はまた、投与される特定の療法（例えば、治療または予防剤）、障害、疾患、または病態の重症度、投与経路、ならびに対象の年齢、身体、体重、反応、及び既往歴に応じて各対象に特異的な要素に従って様々となる。有効な用量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたは動物モデル試験システムに由来する用量－反応曲線から外挿され得る。

【０２５７】

所定の実施形態では、組成物の例示的な用量には、対象またはサンプル重量のキログラム当たりの活性化合物のミリグラムまたはマイクログラム量（例えば、キログラム当たり約１０マイクログラム～キログラム当たり約５０ミリグラム、キログラム当たり約１００マイクログラム～キログラム当たり約２５ミリグラム、またはキログラム当たり約１００マイクログラム～キログラム当たり約１０ミリグラム）が含まれる。本明細書で提供される組成物について、所定の実施形態では、対象に投与される投薬量は、活性化合物の重量を基準として、０．１４０ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）である。所定の実施形態では、対象に投与される投薬量は、０．２０ｍｇ／ｋｇ～２．００ｍｇ／ｋｇ、または０．３０ｍｇ／ｋｇ～１．５０ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）である。

【０２５８】

所定の実施形態では、本明細書に記載の病態、疾患、または障害について本明細書で提供される組成物の推奨される１日用量範囲は、単一の１日１回用量としてまたは１日にわたって分割された用量として与えられる、１日当たり約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲内である。所定の実施形態では、１日用量は、同等に分割された用量で１日２回投与される。所定の実施形態では、１日用量範囲は、１日当たり約１０ｍｇ～約２００ｍｇ、他の実施形態では、１日当たり約１０ｍｇ～約１５０ｍｇ、さらなる実施形態では、１日当たり約２５～約１００ｍｇ、さらなる実施形態では、１日当たり約１００～約３００ｍｇとすべきである。いくつかの場合では、当業者に明らかになるように、本明細書に開示される範囲の外の活性成分の投薬量を使用することが必要であり得る。さらに、臨床医または処置する医師は、対象反応と併せて療法をどのように及びいつ中断、調整、または終了すべきかを知っているであろうことが留意される。

【０２５９】

異なる治療的有効量は、当業者によって容易に分かるように、異なる病態、疾患、または障害のために適用可能であり得る。同様に、そのような障害を予防、管理、処置または

改善するために十分であるが、本明細書で提供される組成物に関連する有害作用を引き起こすには不十分であり、またはその有害作用を低減するために十分である量もまた、本明細書に記載される投薬量及び用量頻度スケジュールに包含される。さらに、対象に本明細書で提供される組成物の複数の投薬量が投与される場合、投薬量のすべてが同じである必要はない。所定の実施形態では、対象に投与される投薬量は、組成物の予防または治療効果を改善するために増加させられ得、またはそれは、特定の対象が経験する１つ以上の副作用を低減するために減少させられ得る。

【０２６０】

所定の実施形態では、対象における病態、障害、疾患、またはその１つ以上の症状を予防、処置、管理、または改善するために投与される、活性化合物の重量を基準とした、本明細書で提供される組成物の１日投薬量は、約１ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１７５ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、約２２５ｍｇ／ｋｇ、約２５０ｍｇ／ｋｇ、約２７５ｍｇ／ｋｇ、約３００ｍｇ／ｋｇ、約３２５ｍｇ／ｋｇ、約３５０ｍｇ／ｋｇ、約３７５ｍｇ／ｋｇ、約４００ｍｇ／ｋｇ、約４２５ｍｇ／ｋｇ、約４５０ｍｇ／ｋｇ、約４７５ｍｇ／ｋｇ、約５００ｍｇ／ｋｇ、または約６００ｍｇ／ｋｇである。所定の実施形態では、対象における病態、障害、疾患、またはその１つ以上の症状を予防、処置、管理、または改善するために投与される、活性化合物の重量を基準とした、本明細書で提供される組成物の１日投薬量は、約１～１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２５～５０ｍｇ／ｋｇ、約５０～１００ｍｇ／ｋｇ、約５０～１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００～１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００～２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０～２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０～２５０ｍｇ／ｋｇ、約２５０～３００ｍｇ／ｋｇ、約３００～３５０ｍｇ．ｋｇ、約３００～４００ｍｇ／ｋｇ、約２００～４００ｍｇ／ｋｇ、約１００～３００ｍｇ／ｋｇ、または約４００～５００ｍｇ／ｋｇ（包括的）である。

【０２６１】

所定の実施形態では、対象における病態、障害、疾患、またはその１つ以上の症状を予防、処置、管理、または改善するために投与される、活性化合物の重量を基準とした、本明細書で提供される組成物の１日２回の投薬量は、約１ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１７５ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、約２２５ｍｇ／ｋｇ、約２５０ｍｇ／ｋｇ、約２７５ｍｇ／ｋｇ、または約３００ｍｇ／ｋｇである。所定の実施形態では、対象における病態、障害、疾患、またはその１つ以上の症状を予防、処置、管理、または改善するために投与される、活性化合物の重量を基準とした、本明細書で提供される組成物の１日２回投薬量は、約１～１０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２５～５０ｍｇ／ｋｇ、約５０～１００ｍｇ／ｋｇ、約５０～１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００～１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００～２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０～２００ｍｇ／ｋｇ、または約１５０～２５０ｍｇ／ｋｇ（包括的）である。

【０２６２】

所定の実施形態では、同じ組成物の投与が繰り返され得、投与は、少なくとも２時間、４時間、６時間、８時間、１２時間、１日、２日、３日、５日、１０日、１５日、３０日、４５日、２ヶ月、７５日、３ヶ月、または６ヶ月隔てられ得る。他の実施形態では、同じ予防または治療剤の投与が繰り返され得、投与は、少なくとも少なくとも４時間、６時間、８時間、１２時間、１日、２日、３日、５日、１０日、１５日、３０日、４５日、２ヶ月、７５日、３ヶ月、または６ヶ月隔てられ得る。

【０２６３】

所定の態様では、本明細書では、化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩を、投与のために好適な形態で含む単位投薬量が提供される。そのような形態は、本明細書において詳細に記載されている。所定の実施形態では、単位投薬量は、１～１０００ｍｇ、５～２５０ｍｇまたは１０～５０ｍｇの活性成分を含む。特定の実施形態では、単位投薬量は、約１、５、１０、２５、５０、１００、１２５、２５０、５００または１０００ｍｇの活性成分を含む。そのような単位投薬量は、当業者によく知られている技術に従って調製され得る。

【０２６４】

所定の実施形態では、組み合わせ療法において使用される第２の薬剤の投薬量が本明細書で提供される。所定の実施形態では、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置するために使用されてきた、または現在使用されているものよりも少ない投薬量が、本明細書で提供される組み合わせ療法において使用される。第２の薬剤の推奨投薬量は、当業者の知識から得られ得る。臨床的使用のために承認されているそれらの第２の薬剤について、推奨投薬量は、例えば、Ｈａｒｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，１９９６，Ｇｏｏｄｍａｎ ＆ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ９ｔｈ Ｅｄ，Ｍｃ－Ｇｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（ＰＤＲ）５７ｔｈ Ｅｄ．，２００３，Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ Ｃｏ．，Ｉｎｃ．，Ｍｏｎｔｖａｌｅ，ＮＪ（それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【０２６５】

様々な実施形態では、療法（例えば、本明細書で提供される化合物及び第２の薬剤）は、５分未満空けて、３０分未満空けて、１時間空けて、約１時間空けて、約１～約２時間空けて、約２時間～約３時間空けて、約３時間～約４時間空けて、約４時間～約５時間空けて、約５時間～約６時間空けて、約６時間～約７時間空けて、約７時間～約８時間空けて、約８時間～約９時間空けて、約９時間～約１０時間空けて、約１０時間～約１１時間空けて、約１１時間～約１２時間空けて、約１２時間～１８時間空けて、１８時間～２４時間空けて、２４時間～３６時間空けて、３６時間～４８時間空けて、４８時間～５２時間空けて、５２時間～６０時間空けて、６０時間～７２時間空けて、７２時間～８４時間空けて、８４時間～９６時間空けて、または９６時間～１２０時間空けて投与される。様々な実施形態では、療法は、２４時間以下空けてまたは４８時間以下空けて投与される。所定の実施形態では、２つ以上の療法は、同じ患者来訪内で投与される。他の実施形態では、本明細書で提供される化合物及び第２の薬剤は、同時に投与される。

【０２６６】

他の実施形態では、本明細書で提供される化合物及び第２の薬剤は、約２～４日空けて、約４～６日空けて、約１週空けて、約１～２週空けて、または２週超空けて投与される。

【０２６７】

所定の実施形態では、同じ薬剤の投与が繰り返され得、投与は、少なくとも１日、２日、３日、５日、１０日、１５日、３０日、４５日、２ヶ月、７５日、３ヶ月、または６ヶ月隔てられ得る。他の実施形態では、同じ薬剤の投与が繰り返され得、投与は、少なくとも少なくとも１日、２日、３日、５日、１０日、１５日、３０日、４５日、２ヶ月、７５日、３ヶ月、または６ヶ月隔てられ得る。

【０２６８】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物及び第２の薬剤は、本明細書で提供される化合物が、他の薬剤と一緒に作用して、それらが別途投与された場合に増加した利益を提供し得るような順序及び時間間隔内で、患者、所定の実施形態では、哺乳動物、例えば、ヒトに投与される。所定の実施形態では、第２の活性剤は、同時にまたは異なる時点で任意の順序で逐次に投与され得る；しかしながら、同時に投与されない場合、それら

は、所望の治療的または予防的効果を提供するように十分に近い時間内で投与されるべきである。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物及び第２の活性剤は、重複する時間でそれらの効果を発揮する。各々の第２の活性剤は、任意の適切な形態で及び任意の好適な経路によって別々に投与され得る。他の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、第２の活性剤の投与の前に、同時にまたは後に投与される。

【０２６９】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物及び第２の薬剤は、患者に周期的に投与される。サイクル療法は、ある期間内での第１の薬剤（例えば、第１の予防または治療剤）の投与、続いてある期間内での第２の薬剤及び／または第３の薬剤（例えば、第２の及び／または第３の予防または治療剤）の投与及びこの逐次投与の繰り返しを伴う。サイクル療法は、療法のうちの１つ以上に対する耐性の発症を低減し、療法のうちの１つの副作用を回避または低減し、及び／または処置の有効性を改善し得る。

【０２７０】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物及び第２の活性剤は、約３週未満のサイクル内で、２週毎に約１回、１０日毎に約１回または１週毎に約１回投与される。１つのサイクルは、１サイクル毎に約９０分、１サイクル毎に約１時間、１サイクル毎に約４５分にわたる注入による本明細書で提供される化合物及び第２の薬剤の投与を含み得る。各サイクルは、少なくとも１週の休息、少なくとも２週の休息、少なくとも３週の休息を含み得る。投与されるサイクルの数は、約１～約１２サイクル、より典型的には約２～約１０サイクル、及びより典型的には約２～約８サイクルである。

【０２７１】

他の実施形態では、処置の過程は、患者に同時に投与され、すなわち、第２の薬剤の個々の用量は、別々に、しかし本明細書で提供される化合物が第２の活性剤と一緒に作用し得るような時間間隔内で投与される。所定の実施形態では、一方の成分は、２週毎に１回または３週毎に１回投与され得る他方の成分と組み合わせて１週当たり１回投与され得る。すなわち、投薬レジメンは、治療剤が一度にまたは同じ日内に投与されない場合であっても、同時に行われ得る。

【０２７２】

第２の薬剤は、本明細書で提供される化合物と相加的または相乗的に作用し得る。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、同じ薬学的組成物で１つ以上の第２の薬剤と同時に投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、別々の薬学的組成物で１つ以上の第２の薬剤と同時に投与される。また別の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、第２の薬剤の投与の前にまたは後に投与される。同じまたは異なる投与経路、例えば、経口及び非経口による本明細書で提供される化合物及び第２の薬剤の投与が企図される。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物が、毒性を含むがこれらに限定されない有害な副作用を潜在的に生成する第２の薬剤と同時に投与される場合、第２の活性剤は、有害な副作用が誘発される閾値未満に入る用量で有利に投与され得る。

【０２７３】

キット

また、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置方法において使用するためのキットが提供される。キットには、本明細書で提供される化合物または組成物、第２の薬剤または組成物、及びＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置するための使用法に関する情報をヘルスケア提供者に提供する指示書が含まれ得る。指示書は、印刷された形態または電子媒体、例えば、フロッピーディスク、ＣＤ、またはＤＶＤの形態、またはそのような指示書が得られ得るウェブサイトアドレスの形態で提供され得る。本明細書で提供される化合物または組成物、または第２の薬剤または組成物の単位用量には、対象に投与された場合、治療的または予防的に有効な血漿レベルの化合物また

は組成物が、少なくとも１日間対象において維持され得るような投薬量が含まれ得る。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、滅菌水性薬学的組成物または乾燥粉末（例えば、凍結乾燥）組成物として含まれ得る。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、好適な包装が提供される。本明細書で使用される場合、「包装」には、システムにおいて習慣的に使用され、かつ固定された限度内に本明細書で提供される化合物及び／または対象への投与のために好適な第２の薬剤を保持することが可能な固体マトリックスまたは物質が含まれる。そのような物質には、ガラス及びプラスチック（例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、及びポリカーボネート）ボトル、バイアル、紙、プラスチック、及びプラスチックホイル積層エンベロープ等が含まれる。電子ビーム滅菌技術が用いられる場合、包装は、内容物の滅菌を可能とするために十分に低い密度を有するべきである。

【０２７５】

使用方法

ＭＹＳＴファミリーのＫＡＴによって媒介される翻訳後リジンアセチル化の阻害剤は、有望な抗新生物剤と考えられ、そのため、例えば、がんの処置において使用するための有用な治療剤であり得る。そのような薬剤はまた、ＭＹＳＴタンパク質の過剰発現を示すがんの処置のために有用な治療剤であり得る。

【０２７６】

本明細書では、対象におけるＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置するための方法であって、対象を、治療的有効量の本明細書に開示される化合物、例えば、単一のエナンチオマー、エナンチオマー対の混合物、個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、個々の立体異性体、立体異性体の混合物、個々の幾何異性体、幾何異性体の混合物、またはそれらの互変異性形態を含む、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉａ－１）、（Ｉｂ－１）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ－２）、（Ｉｄ－１）、（Ｉｅ－１）、（Ｉｆ－１）、または（Ｉｇ－１）、実施形態Ａ、Ｂ及び１～７２の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、リン酸塩、または活性代謝産物と接触させることを含む、方法が提供される。

【０２７７】

所定の実施形態では、本明細書では、対象における、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置するための方法が提供される。所定の実施形態では、方法は、第２の薬剤と組み合わせて、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置のために有効な化合物の量をそれを必要とする対象に投与する工程を包含する。化合物は、本明細書に記載される任意の化合物であり得、第２の薬剤は、当該技術分野または本明細書に記載される任意の第２の薬剤であり得る。所定の実施形態では、化合物は、本明細書の他の箇所に記載されるように、薬学的組成物または投薬形態の形態である。

【０２７８】

実施形態Ａ、Ｂ及び１～７２における化合物を含む、本明細書に記載される式のいずれかによる化合物で処置され得る疾患には、白血病、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、前立腺癌、肺癌、黒色腫、乳癌、乳管癌、結腸及び直腸癌、結腸癌、扁平上皮癌、胃癌、副腎皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、脳腫瘍、女性生殖系の癌、男性生殖系の癌（精巣癌及び陰茎癌を含む）、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児期横紋筋肉腫、小児期肉腫、子宮内膜癌、子宮内膜肉腫、食道癌、眼癌、胆嚢癌、消化管癌、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞癌、下咽頭癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、悪性線維性組織球腫、悪性胸腺腫、中皮腫、多発性骨髄腫、

骨髄腫、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経系癌、神経芽細胞腫、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、副甲状腺癌、咽頭癌、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、直腸癌、呼吸器系、網膜芽細胞腫、唾液腺癌、皮膚癌、胆道癌、軟部組織肉腫、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、泌尿器系癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、内分泌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊髄軸腫瘍、膠芽腫、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、血管系、ワルデンストロームマクログロブリン血症及び／またはウィルムス腫瘍のうちの１つ以上から選択されるが含まれる。

【０２７９】

アッセイ方法

化合物は、当業者に知られている任意のアッセイに従って、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置する際の有効性についてアッセイされ得る。例示的なアッセイ方法は、本明細書の他の箇所に提供される。

【０２８０】

第２の治療薬剤

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物及び組成物は、第２の薬剤の投与をさらに含む、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置方法において有用である。第２の薬剤は、米国食品医薬品局、または米国に対して外国の他の同様の機関によって現在承認されているものを含む、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置のために有効であることが当業者に知られている任意の薬剤であり得る。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、疾患は、がんであり、第２の薬剤は、がん処置である。いくつかの実施形態では、疾患は、がんであり、第２の薬剤は、処置される特定のがんのためのケア処置の標準である。いくつかの実施形態では、疾患は、がんであり、第２の薬剤は、化学療法剤である。いくつかの実施形態では、第２の薬剤は、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メクロレタミン、クロラムブシル、メルファラン、ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、ニトロソウレア、テモゾロミド（経口ダカルバジン）；アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、及びバルルビシン）；細胞骨格破壊剤（タキサン、例えば、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル及びドセタキセル）；エポチロン；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（例えば、ボリノスタット及びロミデプシン）；トポイソメラーゼＩの阻害剤（例えば、イリノテカン及びトポテカン）；トポイソメラーゼＩＩの阻害剤（例えば、エトポシド、テニポシド、及びタフルポシド）；キナーゼ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、コビメチニブ、カボザンタニブ、ラパチニブ、ボルテゾミブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ベムラフェニブ、及びビスモデギブ）；ヌクレオチドアナログ及び前駆体アナログ（例えば、アザシチジン、アザチオプリン、カペシタビン、シタラビン、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、メルカプトプリン、メトトレキサート、及びチオグアニン）；ペプチド抗生物質（例えば、ブレオマイシン及びアクチノマイシン）；白金剤（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、及びオキサリプラチン）；レチノイド（例えば、トレチノイン、アリトレチノイン、及びベキサロテン）；ビンカアルカロイドまたは誘導体（例えば、カペシタビン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、及びビノレルビン）；エリブリン；イキサベピロン；放射線；ベバシズマブ；オラパリブ；アロマターゼ阻害剤（例えば、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン）；リツキシマブ；イブリツモマブ；プレドニゾン；キナーゼ阻害剤、例えば、ソラフェニブ、コビメチニブ、カボザンチニブ、ラパチニブ、ボルテゾミブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ベムラフェニブ、及びビスモデギブ；ＣＤＫ１、４、及び／または６阻害剤、例えば、パルボシクリブ、ＫｉｓｑａｌｉまたはＶｅｒｚｅｎｉｏ；免疫療法、例えば、チェックポイント阻害剤

（例えば、ペムブロリズマブ、ニボルマブ及びアテゾリズマブ；及びエンザルタミドから選択される。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、疾患は、がんであり、第２の薬剤は、ＣＤＫ１、４、及び／または６阻害剤である。いくつかの実施形態では、疾患は、がんであり、第２の薬剤は、パルボシクリブ、リボシクリブ、またはアベマシクリブである。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、疾患は、がんであり、第２の薬剤は、免疫療法、例えば、チェックポイント阻害剤（例えば、ペムブロリズマブ、ニボルマブ及びアテゾリズマブである。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、疾患は、乳癌であり、第２の薬剤は、フルベストラントである。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、疾患は、乳癌（例えば、閉経後乳癌）であり、第２の薬剤は、放射線、ドセタキセル、パクリタキセル、白金剤（シスプラチン、カルボプラチン）、ビノレルビン、カペシタビン、リポソームドキソルビシン、ゲムシタビン、ミトキサントロン、イキサベピロン、アルブミン結合パクリタキセル、エリブリン、トラスツズマブ、ペルツジマブ、ａｄｏ－トラスツズマブ、ラパチニブ、ベバシズマブ、オラパリブ、放射線、アロマターゼ阻害剤（例えば、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン）、またはタモキシフェンである。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、疾患は、肝臓癌（例えば、肝細胞癌、手術または局所領域療法に適していない肝細胞癌）であり、第２の薬剤は、ソラフェニブである。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、疾患は、前立腺癌であり、第２の薬剤は、放射線、アビラテロン、またはエンザルタミドである。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、疾患は、膵臓腺癌であり、第２の薬剤は、放射線である。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、疾患は、卵巣癌であり、第２の薬剤は、ベバシズマブ、オラパリブ、放射線、アロマターゼ阻害剤（例えば、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン）、またはタモキシフェンである。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、疾患は、Ｂ細胞リンパ腫であり、第２の薬剤は、リツキシマブ、放射線、イブリツモマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、またはプレドニゾンである。

【０２９１】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、１つの第２の薬剤と組み合わせて投与される。さらなる実施形態では、本明細書で提供される化合物は、２つの第２の薬剤と組み合わせて投与される。Ｉまたさらなる実施形態では、本明細書で提供される化合物は、２つ以上の第２の薬剤と組み合わせて投与される。

【０２９２】

本明細書で使用される場合、用語「組み合わせて」には、複数の療法（例えば、１つ以上の予防及び／または治療剤）の使用が含まれる。用語「組み合わせて」の使用は、療法（例えば、予防及び／または治療剤）が障害を有する対象に投与される順序を限定しない。第１の療法（例えば、予防または治療剤、例えば、本明細書で提供される化合物）は、障害を有する対象への第２の療法（例えば、予防または治療剤）の投与の前（例えば、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週、２週、３週、４週、５週、６週、８週、または１

２週前）、同時、または後（例えば、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週、２週、３週、４週、５週、６週、８週、または１２週後）に投与され得る。

【０２９３】

本明細書で使用される場合、用語「相乗的」には、本明細書で提供される化合物及び療法の相加効果よりも有効である、障害を予防、管理または処置するために使用されてきた、または現在使用されている別の療法（例えば、予防または治療剤）の組み合わせが含まれる。療法の組み合わせ（例えば、予防または治療剤の組み合わせ）の相乗効果は、療法のうちの１つ以上のより少ない投薬量及び／または障害を有する対象への前記療法のより少ない頻度の投与の使用を可能とする。より少ない投薬量の療法（例えば、予防または治療剤）を利用する及び／または前記療法をより少ない頻度で投与する能力は、障害の予防または処置における前記療法の有効性を低減せずに対象への前記療法の投与に関連する毒性を低減する）。また、相乗効果は、障害の予防または処置における薬剤の改善された有効性をもたらし得る。最後に、療法の組み合わせ（例えば、予防または治療剤の組み合わせ）の相乗効果は、療法のいずれか単独での使用に関連する有害なまたは不要な副作用を回避または低減し得る。

【０２９４】

本明細書で提供される活性化合物は、別の治療剤、特にＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、リジンアセチルトランスフェラーゼのＭＹＳＴファミリーを阻害することによる病態、疾患、または障害の処置において有効な薬剤と組み合わせてまたは交互に投与され得る。組み合わせ療法において、２つ以上の薬剤の有効投薬量は、一緒に投与される一方で、交互または逐次工程療法において、各薬剤の有効投薬量は、連続でまたは逐次に投与される。与えられる投薬量は、薬物の吸収、不活性化及び排泄速度ならびに当業者に知られている他の要素に依存するであろう。投薬量値はまた、処置される病態、疾患、または障害の重症度に応じて様々となることが留意されるべきである。任意の特定の対象について、特定の投薬レジメン及びスケジュールは、個々のニーズ及び組成物を投与するまたは投与を監督する者の専門的判断に従って経時的に調整され得ることをさらに理解されたい。

【０２９５】

化合物の調製

本明細書で提供される化合物は、当業者に明らかな任意の方法によって調製され、単離され、または得られ得る。本明細書で提供される化合物は、以下に提供される例示的な調製スキームに従って調製され得る。例示的な調製スキームにおいて提供されない反応条件、工程、及び反応物は、当業者に明らかであり、知られているであろう。

【０２９６】

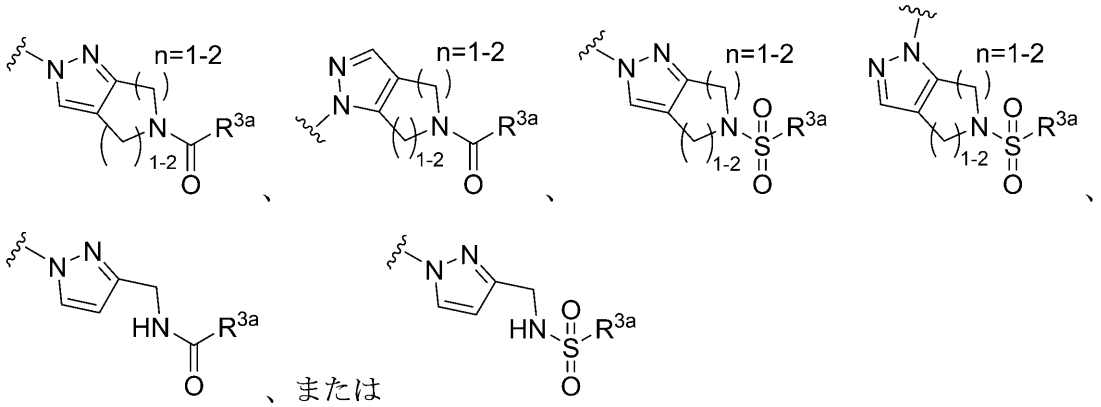
例示的な調製スキームにおいて提供されない追加の工程及び試薬は、当業者に知られているであろう。例示的な調製方法は、本明細書における実施例において詳細に記載されている。

【０２９７】

一般的スキーム１

一般的スキーム１Ａは、式（Ｉ）の化合物（式中、R^2は、環（ｂ）であり；１つのX^1は、CR^3であり、他の２つは、ＣＨであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。一般的スキーム１Ｂは、式（Ｉ）の化合物（式中、R^2は、環（ｂ）であり；１つのX^1は、CR^3であり、他の２つは、ＣＨであり；R^3は、－（CH_2）Ｙであり；Ｙは、

【化９０】

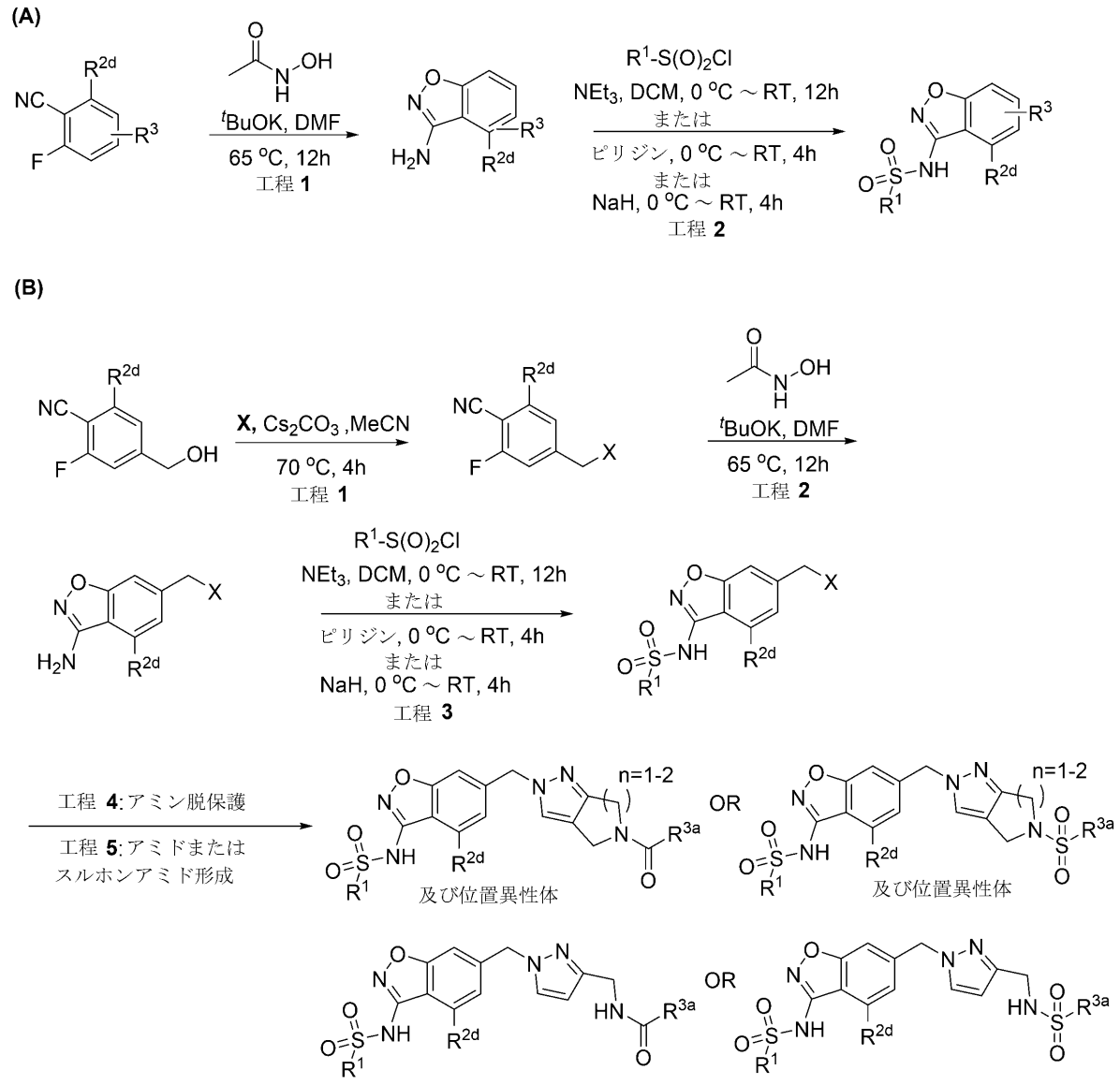


であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【０２９８】

一般的スキーム１は、式（Ｉ）の化合物の調製を記載する。

【化９１】



スキーム（Ａ）は、適切に置換されたベンゾ［ｄ］イソキサゾール化合物を調製するた

めの方法を記載しており、工程１において、２－フルオロベンゾニトリルが、カリウムｔ－ブトキシドのような塩基の存在下でＮ－ヒドロキシアセトアミドと反応させることによってベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－アミン骨格に変換され得る。工程２において、遊離アミンは、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下で$R^1S(O)_2Cl$と反応させられる。

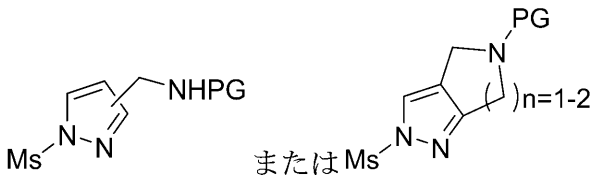
【０２９９】

スキーム（Ｂ）は、化合物（式中、R^3は、－（CH_2）Ｙであり、Ｙは、適切に置換された５員ヘテロアリール、例えば、ピラゾールである）の合成を記載する。この合成は、当業者によってＣ連結ヘテロアリールを含む他のヘテロアリールに拡張され得る。

【０３００】

ベンゾ［ｄ］イソキサゾール化合物の合成は、適切に置換された２－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ベンゾニトリルから開始され得る。ヒドロキシ基は、上記の工程１に示されているように塩基、例えば、$CsCO_3$の存在下で式Ｍｓ－Ｘの化合物（式中、Ｍｓ－Ｘは、

【化９２】



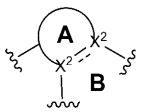
である）と反応させることによって置換されたピラゾール部位に変換され得る。フルオロベンゾニトリルは、カリウムｔ－ブトキシドのような塩基の存在下でＮ－ヒドロキシアセトアミドとのその反応によってベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－アミン骨格に変換され得る（上記工程２）。次の工程（工程３）において、遊離アミンは、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下で$R^1S(O)_2Cl$と反応させられる。最終工程は、アミンの脱保護（工程４）、続いて工程５におけるアミド形成（カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用する、$R^{3a}C(O)Cl$（式中、R^{3a}は、群ａ）から選択される）との反応を介する、または$R^{3a}C(O)OH$（式中、R^{3a}は、群ａ）から選択される）の活性化を介する）または塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でのスルホニルクロリド（$R^{3a}S(O)_2Cl$（式中、R^{3a}は、群ａ）から選択される）でのスルホンアミド形成を伴い得る。

【０３０１】

一般的スキーム２

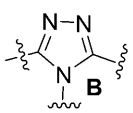
一般的スキーム２は、式（Ｉ）の化合物（式中、R^2は、環（ｃ）であり；

【化９３】



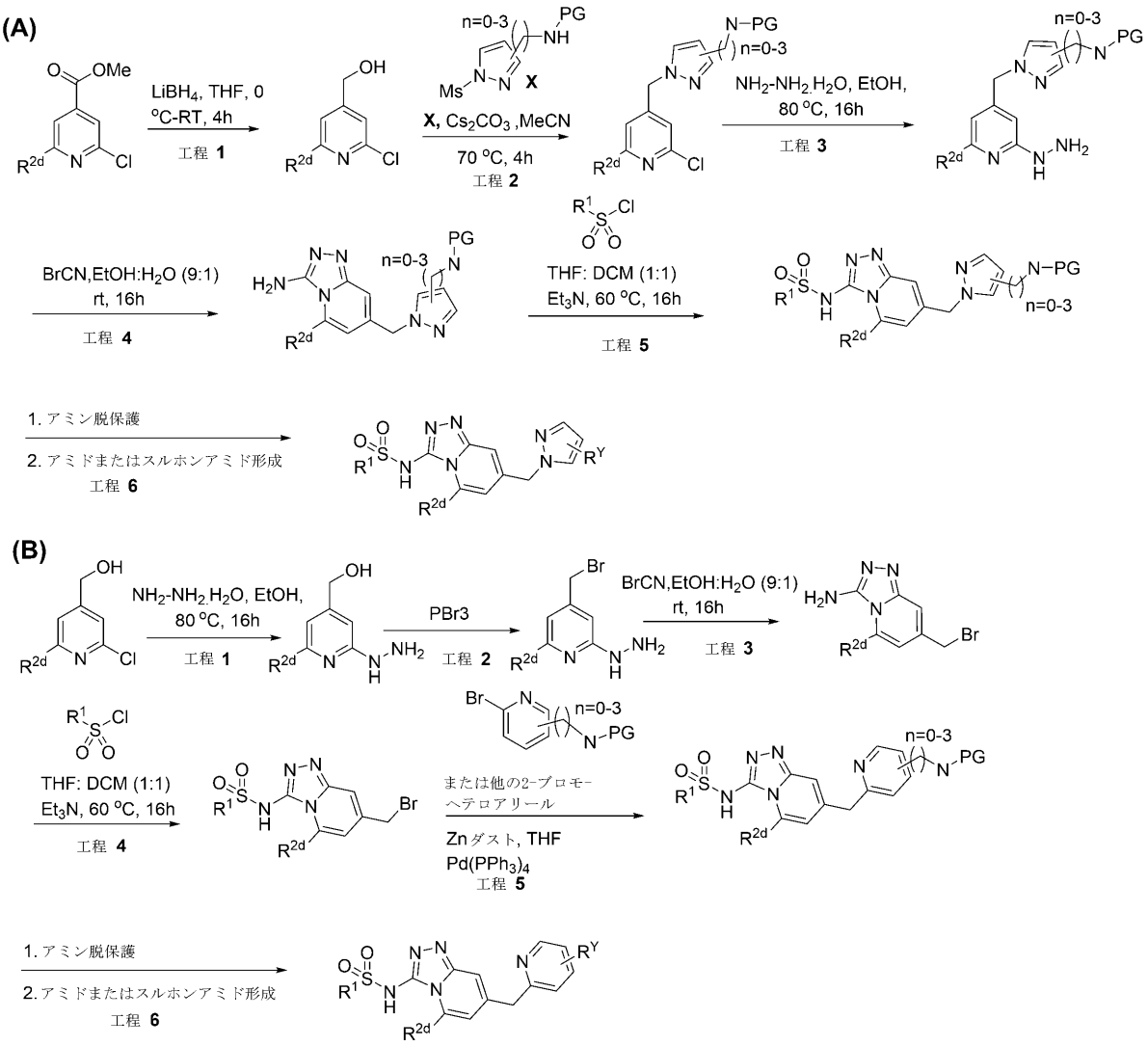
は、

【化９４】



であり；R^3は、－（CH_2）Ｙであり、Ｙは、ピラゾリルまたはピリジニルであり、これらの各々は、R^Yで置換されており；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【化９５】



注記：-N-PGは適切に保護されたアミンである

［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン化合物は、適切に置換されたメチル－２－クロロイソニコチネートから開始することによって調製され得る。上記スキーム（Ａ）において、ＬｉＢＨ４のような還元剤を用いて、エステルは、アルコールに還元され得る（上記工程１）。ヒドロキシ基は、上記の工程２に示されているように塩基、例えば、ＣｓＣＯ３の存在下で式Ｘの１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾールと反応させることによって置換されたピラゾール部位に変換され得る。得られた２－クロロピリジンは、ヒドラジン水和物の存在下で加熱することによって対応する２－ヒドラジノピリジンに変換され得る（工程３）。工程４において、臭化シアンとの反応は、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－アミン骨格のアセンブリをもたらし得る。塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下でのＲ^{1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｃｌとの反応は、Ｎ連結ピラゾール置換化合物をもたらし得る。最終工程は、アミンの脱保護（工程４）、続いて工程６におけるアミド形成（カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用する、Ｒ^{3a}Ｃ（Ｏ）Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）との反応を介する、またはＲ^{3a}Ｃ（Ｏ）ＯＨ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）の活性化を介する）または塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でのスルホニルクロリド（Ｒ^{3a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）でのスルホンアミド形成を伴い得る。

【０３０２】

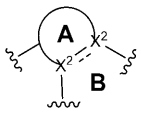
Ｃ連結ヘテロアリール置換最終化合物の場合、わずかに改変されたスキーム（Ｂ）が使用され得る。この場合、主要な相違は、ヒドロキシメチルピリジンが、三臭化リンを使用してブロモメチル基に変換され得ることである（工程２）。最終的に、このブロモメチル基は、亜鉛ダスト、続いてパラジウム触媒、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムの媒介を介して、２－ブロモヘテロアリール化合物（スキーム（Ｂ）における２－ブロモピリジン）を用いる根岸カップリング条件に供され得る。そのような方法は、他のヘテロアリールアナログにも同様に適用され得る。

【０３０３】

一般的スキーム３

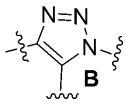
一般的スキーム３は、式（Ｉ）の化合物（式中、R^2は、環（ｃ）であり；

【化９６】



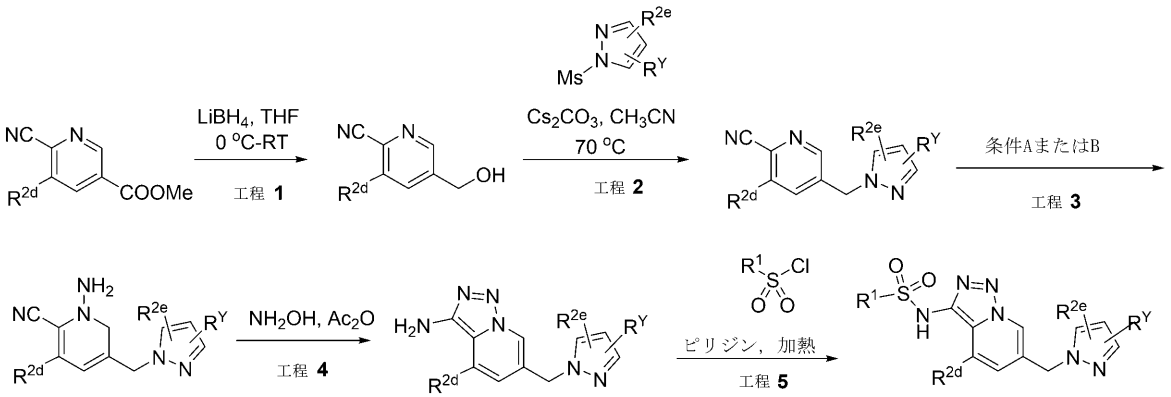
は、

【化９７】



であり；R^3は、－（CH_2）Ｙであり、Ｙは、R^Yで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたピラゾリルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【化９８】



条件A：10-40% H_2O，DCM中のO-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン，0℃，3h

条件B：NH_2OSO_3H, K_2CO_3, HI, H_2O, 90 °C, 3h

［１，２，３］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン化合物は、置換された２－シアノピリジン化合物を使用して合成され得る。Ｎ連結ピラゾール部位の導入（工程１及び２）は、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン化合物について上述した手順を使用し得る。コア骨格のアセンブリは、上記工程３及び４に記載されている。２－シアノピリジンは、スルホニル化ヒドロキシルアミンと反応させることによって１－アミノ２－シアノピリジンに変換され得（工程３）、続いてヒドロキシルアミン及び無水酢酸の存在下で環化される。最終工程（工程５）において、遊離アミンは、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下で$R^1S(O)_2Cl$と反応させられ得る。このスキームにおいて、R^Yは、適切な保護基を有するアミンを保有する基であり得る。工程５における骨格アセンブリの後、最終工程は、アミンの脱保護、続いてアミド形

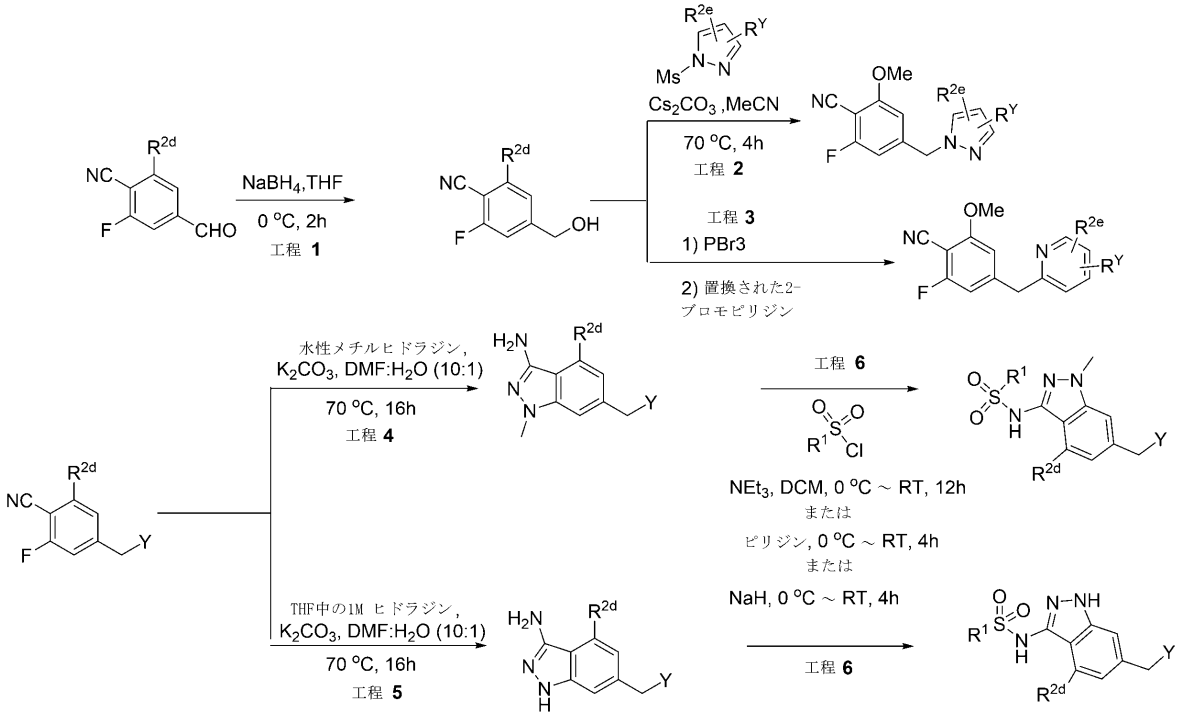
成（カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用する、Ｒ^{3a}Ｃ（Ｏ）Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）との反応を介する、またはＲ^{3a}Ｃ（Ｏ）ＯＨ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）の活性化を介する）または塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でのスルホニルクロリド（Ｒ^{3a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）でのスルホンアミド形成を伴い得る。

【０３０４】

一般的スキーム４

一般的スキーム４は、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、環（ａ）であり、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）Ｙであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【化９９】



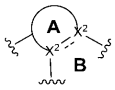
ベンゾピラゾール化合物は、出発物質として適切に置換された２－フルオロベンゾニトリルを使用することによって合成され得る。工程１、２及び３は、上記一般的スキーム２及び３において前述されたように行われ得る。フルオロベンゾニトリル中間体は、上に示されるように、Ｎ－メチルベンゾピラゾール（工程４、メチルヒドラジンを使用する）または非置換ベンゾピラゾール（工程５、ヒドラジンを使用する）に変換され得る。工程６において、遊離アミンは、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下でＲ^{1}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃｌと反応させられ得る。このスキームにおいて、Ｙは、適切な保護基を有するアミンを保有する置換基Ｒ^{Y}を有するヘテロアリールであり得る。工程６における骨格アセンブリの後、最終工程は、アミンの脱保護、続いてアミド形成（カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用する、Ｒ^{3a}Ｃ（Ｏ）Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）との反応を介する、またはＲ^{3a}Ｃ（Ｏ）ＯＨ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）の活性化を介する）または塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でのスルホニルクロリド（Ｒ^{3a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）でのスルホンアミド形成を伴い得る。

【０３０５】

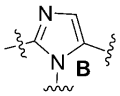
一般的スキーム５

一般的スキーム５は、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、環（ｃ）であり；

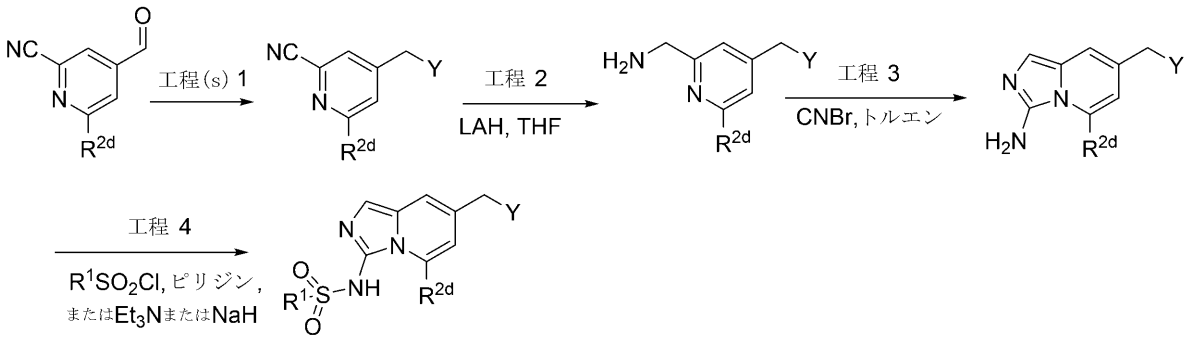
【化１００】



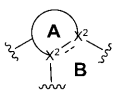
は、
【化１０１】



であり；Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_{2}$）Ｙであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。
【化１０２】

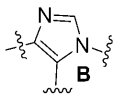


適切に置換された２－シアノ－４－ホルミルピリジンから開始することにより。工程（ｓ）１は、ＮａＢＨ$_{4}$でのアルコールへのアルデヒドの還元、続いて脱離基、例えば、メチルスルホニルまたはハライドでの置換を構成し、一般的スキーム４の工程２及び３において前述されるように行われ得る。工程２における還元は、ピコリノニトリルをＴＨＦ中のＬＡＨで処理することによって達成され得る。トルエン中の臭化シアンでの２－アミノメチルピリジン中間体の処理（工程３）は、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－３－アミン中間体を提供し得、これは、工程２に示されているように及び一般的スキーム１（Ａ）に記載されているようにＲ^{1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｃｌ及び塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウムで式Ｉの所望の化合物に変換され得る。このスキームにおいて、Ｙは、適切な保護基を有するアミンを保有する置換基Ｒ^{Y}を有するヘテロアリールであり得る。工程４における骨格アセンブリの後、最終工程は、アミンの脱保護、続いてアミド形成（カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用する、Ｒ^{3a}Ｃ（Ｏ）Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）との反応を介する、またはＲ^{3a}Ｃ（Ｏ）ＯＨ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）の活性化を介する）または塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でのスルホニルクロリド（Ｒ^{3a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）でのスルホンアミド形成を伴い得る。
【０３０６】
一般的スキーム６
一般的スキーム６は、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、環（ｃ）であり；
【化１０３】



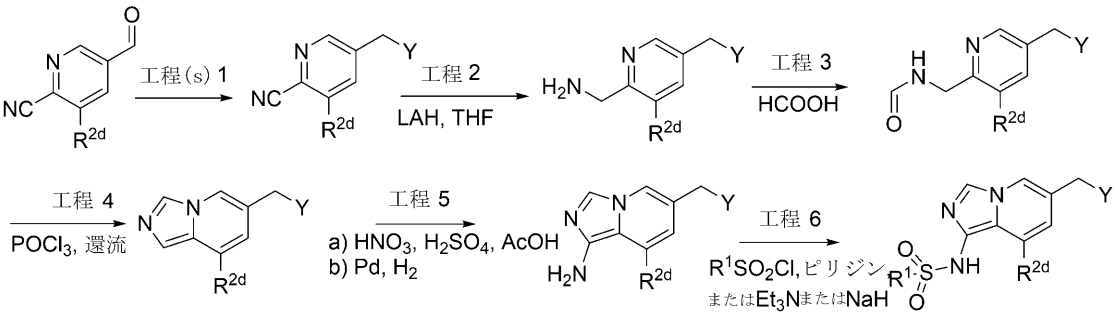
は、

【化１０４】



であり；Ｒ３は、－（ＣＨ２）Ｙであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【化１０５】



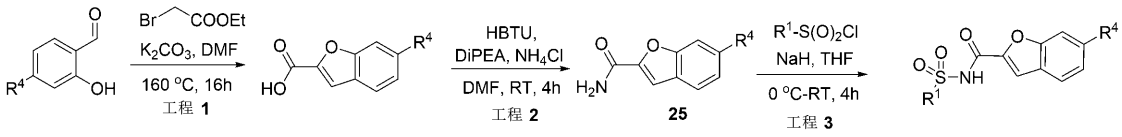
適切に置換された２－シアノ－５－ホルミルピリジンは、上記スキーム５に記載の方法に従って工程１及び２に供され得る。工程３及び４は、Ｎ－ホルミル化を伴い、続いてオキシ塩化リン中で還流してイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン環を構築する。工程５における試薬でのニトロ化及び還元は、置換されたイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－１－アミンをもたらし得る。最終スルホンアミド生成物は、工程６に示されているように及び一般的スキーム１に記載されているようにこのアミンをＲ１Ｓ（Ｏ）２Ｃｌ及び塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウムと反応させることによって生じ得る。このスキームにおいて、Ｙは、適切な保護基を有するアミンを保有する置換基ＲＹを有するヘテロアリールであり得る。工程６における骨格アセンブリの後、最終工程は、アミンの脱保護、続いてアミド形成（カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用する、Ｒ３ａＣ（Ｏ）Ｃｌ（式中、Ｒ３ａは、群ａ）から選択される）との反応を介する、またはＲ３ａＣ（Ｏ）ＯＨ（式中、Ｒ３ａは、群ａ）から選択される）の活性化を介する）または塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でのスルホニルクロリド（Ｒ３ａＳ（Ｏ）２Ｃｌ（式中、Ｒ３ａは、群ａ）から選択される）でのスルホンアミド形成を伴い得る。

【０３０７】

一般的スキーム７

一般的スキーム７は、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ２は、環（ｄ）であり；Ｘ２ａは、Ｏであり；１つのＸ２は、ＣＲ４であり、他のＸ２は、それぞれＣＨであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【化１０６】



ベンゾフラン化合物の合成は、適切に置換された２－ヒドロキシベンズアルデヒド化合物から開始され得る。ベンゾフラン化合物への環化（工程１）は、塩基、例えば、Ｋ２ＣＯ３の存在下でエチルブロモアセテートと共に加熱することによって生じる。得られた酸は、塩基の存在下で、塩化アンモニウム及びアミドカップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用して

対応する第１級アミドに変換され得る（工程２）。工程３におけるアシルスルホンアミドの合成は、ＮａＨのような塩基で第１級アミドを脱プロトン化し、次いで適切に置換されたスルホニルクロリドと反応させることによって達成され得る。工程４は、アミン保護基の脱保護を構成し、続いて工程５が行われ、ここで、アミンは、カップリング剤、例えば、ＨＢＴＵを使用して適切に置換された酸とまたは塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で適切に置換された酸クロリドまたはスルホニルクロリドとカップリングされる。このスキームにおいて、R^4は、適切な保護基を有するアミンを保有するリンカーであり得る。工程３における骨格アセンブリの後、最終工程は、アミンの脱保護、続いてアミド形成（カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用する、$R^{3a}C(O)Cl$（式中、R^{3a}は、群ａ）から選択される）との反応を介する、または$R^{3a}C(O)OH$（式中、R^{3a}は、群ａ）から選択される）の活性化を介する）または塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でのスルホニルクロリド（$R^{3a}S(O)_2Cl$（式中、R^{3a}は、群ａ）から選択される）でのスルホンアミド形成を伴い得る。

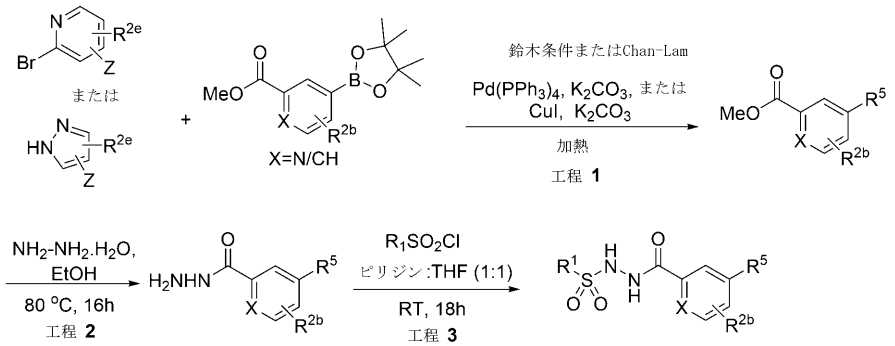
【０３０８】

一般的スキーム８

一般的スキーム８は、式（Ｉ）の化合物（式中、R^2は、環（ｅ）または環（ｆ）であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

式（Ｉ）のＮ’－ベンゾイルスルホニルヒドラジド化合物の合成は、メチルまたはエチル３－カルボキシフェニルボロン酸／エステルとの、適切に置換された２－ブロモヘテロアリールの鈴木カップリングまたは適切に置換されたピラゾール（例えば）のＣｈａｎ－Ｌａｍカップリングから開始され得る（工程１）。工程２において、エステルは、加熱下でヒドラジン水和物と反応させられて対応するヒドラジドに変換され得る。ヒドラジドは、ピリジンのような塩基の存在下で適切に置換されたスルホニルクロリドと反応させることによってスルホニルヒドラジドに変換され得る。この一般的スキームにおいて、R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールであり得る。

【化１０７】



【０３０９】

Ｚは、適切な保護基を有するアミンを保有する。工程３における骨格アセンブリの後、最終工程は、アミンの脱保護、続いてアミド形成（カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用する、$R^{3a}C(O)Cl$（式中、R^{3a}は、群ａ）から選択される）との反応を介する、または$R^{3a}C(O)OH$（式中、R^{3a}は、群ａ）から選択される）の活性化を介する）または塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でのスルホニルクロリド（$R^{3a}S(O)_2Cl$（式中、R^{3a}は、群ａ）から選択される）でのスルホンアミド形成を伴い得る。

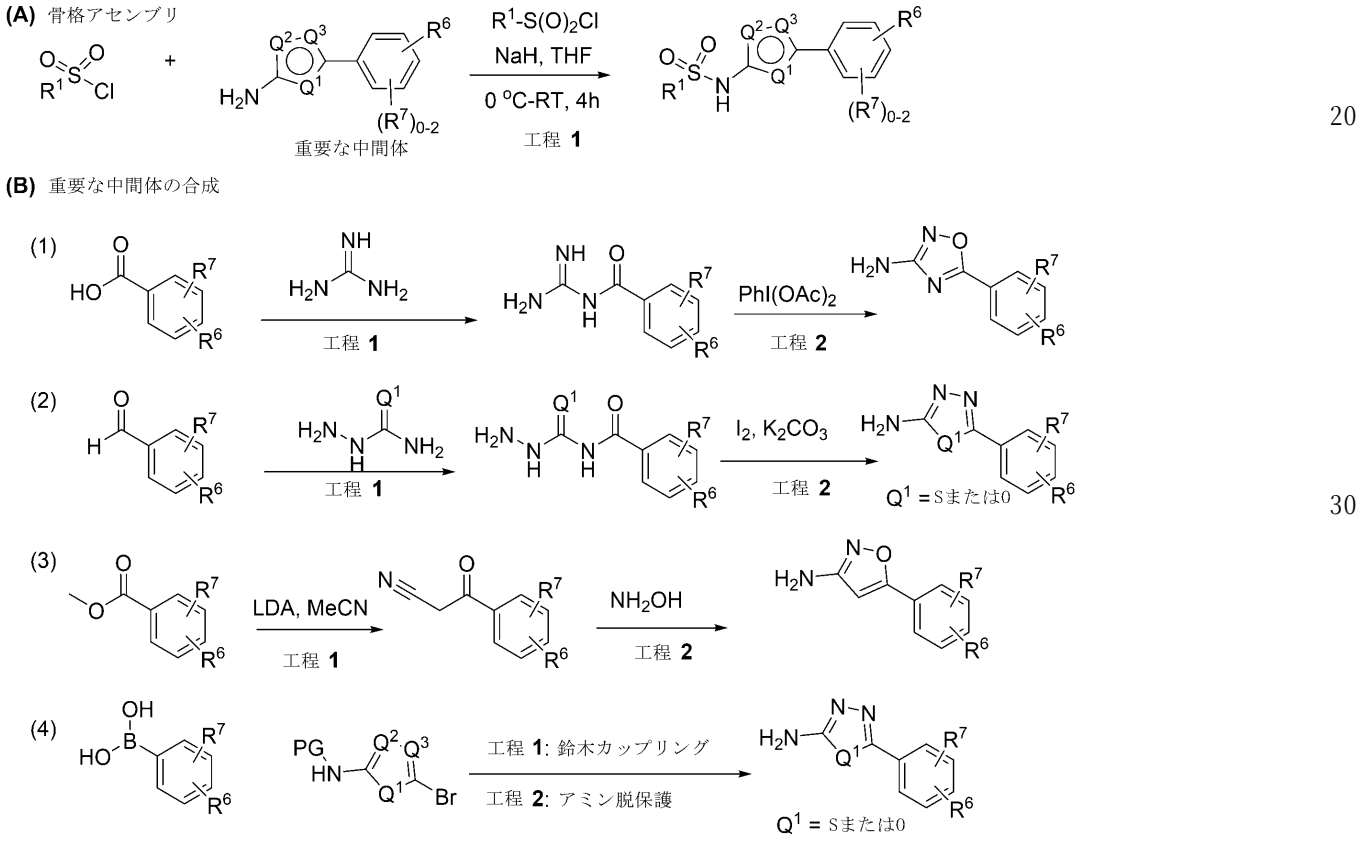
【０３１０】

一般的スキーム９

一般的スキーム９は、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、環（ｇ）であり、Ｑ^{1}及びＱ^{2}は、それぞれＮであり、Ｑ^{3}は、Ｏであり；またはＱ^{2}及びＱ^{3}は、それぞれＮであり、Ｑ^{1}は、ＳまたはＯであり；またはＱ^{1}は、ＣＨであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｏである）の調製を記載する。

環（ｇ）は、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下で適切に置換されたフェニル－ヘテロアリールアミンとＲ^{1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｃｌとの反応によってアセンブルされ得る。環（ｇ）において、Ｒ^{6}は、Ｑで置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；またはＲ^{6}は、Ｑである。Ｑは最初に、適切な保護基を有するアミンを保有する。工程１における骨格アセンブリの後、最終工程は、アミンの脱保護、続いてアミド形成（カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用する、Ｒ^{3a}Ｃ（Ｏ）Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）との反応を介する、またはＲ^{3a}Ｃ（Ｏ）ＯＨ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）の活性化を介する）または塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でのスルホニルクロリド（Ｒ^{3a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｃｌ（式中、Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される）でのスルホンアミド形成を伴い得る。

【化１０８】



【０３１１】

工程１（Ａ）に示される重要な中間体（フェニル－ヘテロアリールアミン）のアセンブリは、当業者に知られているように、様々な手段を介して行われ得る。いくつかの例は、スキーム９（Ｂ）に図示されている。列（１）において、適切に置換された安息香酸は、カップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、Ｔ３Ｐ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔまたは当業者に知られている他の薬剤を使用して、次いでグアニジンと反応させて活性化され得る。アミノヘテロアリール中間体への環化は、ヨードベンゼンジアセテートの媒介を介して達成され得る。列（２）において、適切に置換されたベンズアルデヒドは、限定されないが、ＮａＯＡｃの存在下でセミカルバジド／チオセミカルバジドと縮合され得る。重要なアミノヘテロアリール中間体への酸化的環化は、ヨウ素及び塩基、例えば、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$またはＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$の存在下で達成され得る。別の例（列３）において、適切に置換されたメ

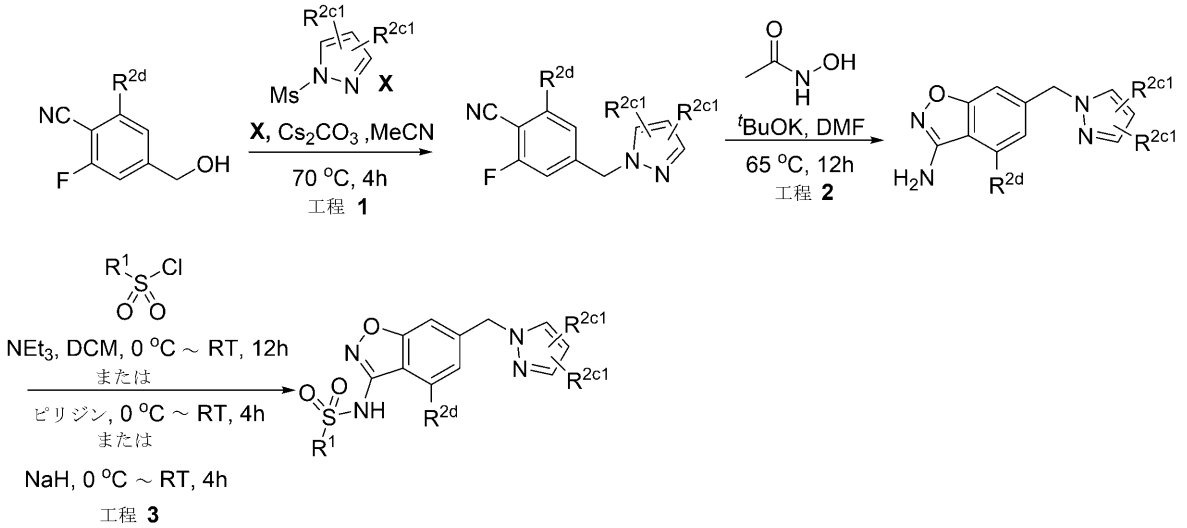
チル安息香酸エステルは、塩基、例えば、ＬＤＡを使用して及びアセトニトリルと反応させて、対応する３－オキソ－３－フェニルプロパンニトリルに変換され得る。アミノイソキサゾール化合物への環化は、ヒドロキシルアミンの存在下で生じる。列４は、この重要な中間体をアセンブルするための別の一般的方法を示している。保護された２－アミノ５－ブロモ置換ヘテロアリール化合物は、適切に置換されたフェニルボロン酸（またはボロン酸エステル）と鈴木カップリング（または当業者に知られている他のカップリング条件）を受け得る。後続のアミンの脱保護は、所望の重要な中間体を提供し得る。

【０３１２】

一般的スキーム１０

一般的スキーム１０は、式（Ｉ）の化合物（式中、R^2は、環（ｂ）であり；１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、CR^{2e}であり；R^{2c}は、２つのR^{2c1}で置換されたピラゾール－１－イルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【化１０９】



【０３１３】

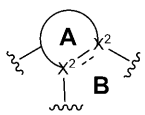
ベンゾ［ｄ］イソキサゾール化合物の合成は、適切に置換された２－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ベンゾニトリルから開始され得る。ヒドロキシ基は、上記の工程１に示されているように塩基、例えば、$CsCO_3$の存在下で式Ｘの１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾールと反応させることによって置換されたピラゾール部位に変換され得る。フルオロベンゾニトリルは、カリウムｔ－ブトキシドのような塩基の存在下でＮ－ヒドロキシアセトアミドとのその反応によってベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－アミン骨格に変換され得る（上記工程２）。最終工程（工程３）において、遊離アミンは、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下で$R^1S(O)_2Cl$と反応させられ得る。

【０３１４】

一般的スキーム１１

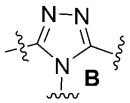
一般的スキーム１１は、式（Ｉ）の化合物（式中、R^2は、環（ｃ）であり；

【化１１０】



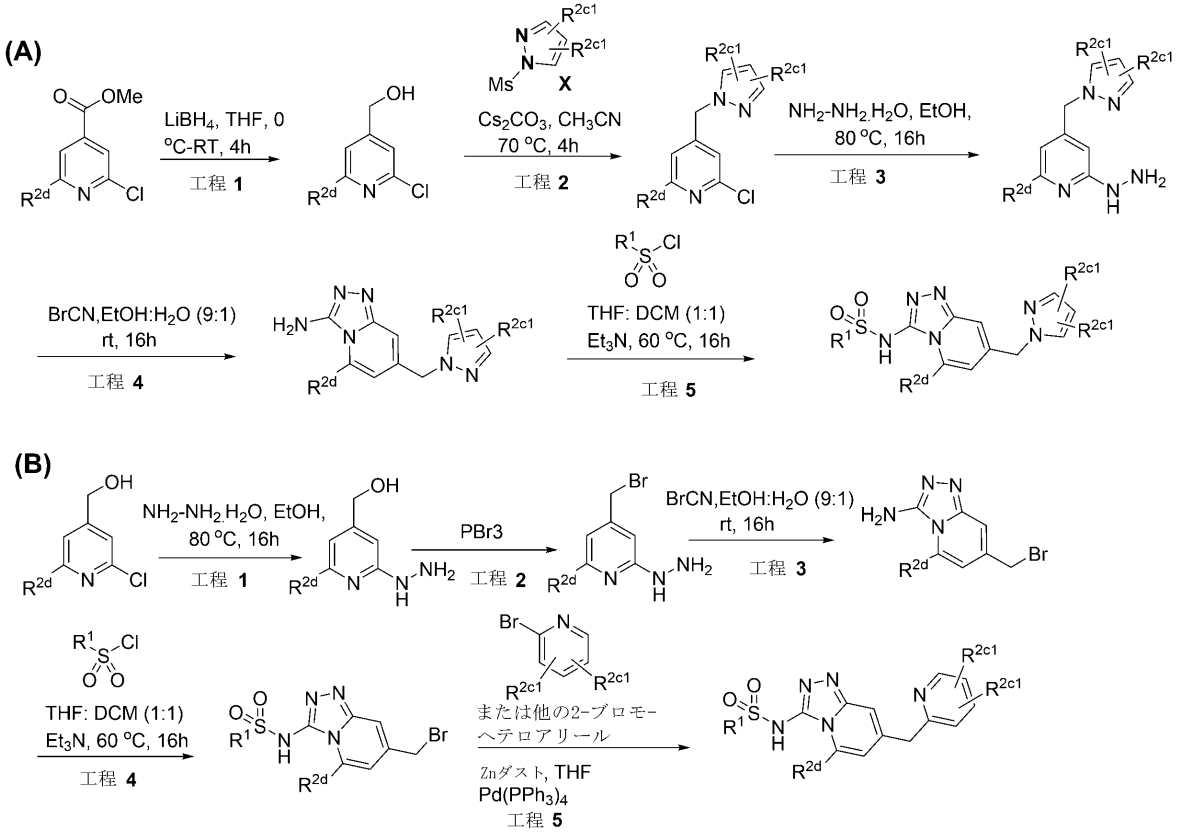
は、

【化１１１】



であり；１つのＸ^{1}は、Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）であり、他の２つのＸ^{1}は、ＣＲ^{2e}であり；Ｒ^{2c}は、２つのＲ^{2c1}で置換されたピラゾール－１－イルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【化１１２】



【０３１５】

［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン化合物は、適切に置換されたメチル－２－クロロイソニコチネートから開始することによって調製され得る。上記スキーム（Ａ）において、ＬｉＢＨ$_{4}$のような還元剤を用いて、エステルは、アルコールに還元され得る（上記工程１）。ヒドロキシ基は、上記の工程２に示されているように塩基、例えば、ＣｓＣＯ$_{3}$の存在下で式Ｘの１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾールと反応させることによって置換されたピラゾール部位に変換され得る。得られた２－クロロピリジンは、ヒドラジン水和物の存在下で加熱することによって対応する２－ヒドラジノピリジンに変換され得る（工程３）。工程４において、臭化シアンとの反応は、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－アミン骨格のアセンブリをもたらし得る。塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下でのＲ^{1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｃｌとの反応は、Ｎ連結ピラゾール置換最終化合物をもたらし得る。

【０３１６】

Ｃ連結ヘテロアリール置換最終化合物の場合、わずかに改変されたスキーム（Ｂ）が使用され得る。この場合、主要な相違は、ヒドロキシメチルピリジンが、三臭化リンを使用してブロモメチル基に変換され得ることである（工程２）。最終的に、このブロモメチル基は、亜鉛ダスト、続いてパラジウム触媒、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィ

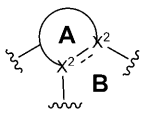
ン）パラジウムの媒介を介して根岸カップリング条件に供され得る。そのような方法は、他のヘテロアリールアナログにも同様に適用され得る。

【０３１７】

一般的スキーム１２

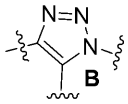
一般的スキーム１２は、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、環（ｃ）であり；

【化１１３】



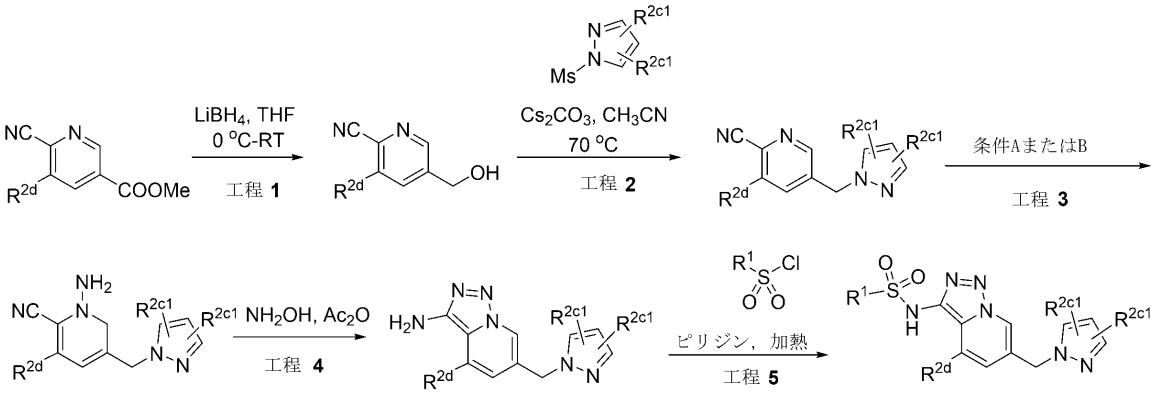
は、

【化１１４】



であり；１つのＸ^{1}は、Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）であり、他の２つのＸ^{1}は、ＣＲ^{2e}であり；Ｒ^{2c}は、２つのＲ^{2c1}で置換されたピラゾール－１－イルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【化１１５】



条件A：10-40% H_2O，DCM中のO-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン，0℃，3h

条件B：NH_2OSO_3H, K_2CO_3, HI, H_2O, 90 °C, 3h

【０３１８】

［１，２，３］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン化合物は、置換された２－シアノピリジン化合物を使用して合成され得る。Ｎ連結ピラゾール部位の導入（工程１及び２）は、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン化合物について上述した手順を使用し得る。コア骨格のアセンブリは、上記工程３及び４に記載されている。２－シアノピリジンは、スルホニル化ヒドロキシルアミンと反応させることによって１－アミノ２－シアノピリジンに変換され得（工程３）、続いてヒドロキシルアミン及び無水酢酸の存在下で環化される。最終工程（工程５）において、遊離アミンは、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下でＲ^{1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｃｌと反応させられ得る。

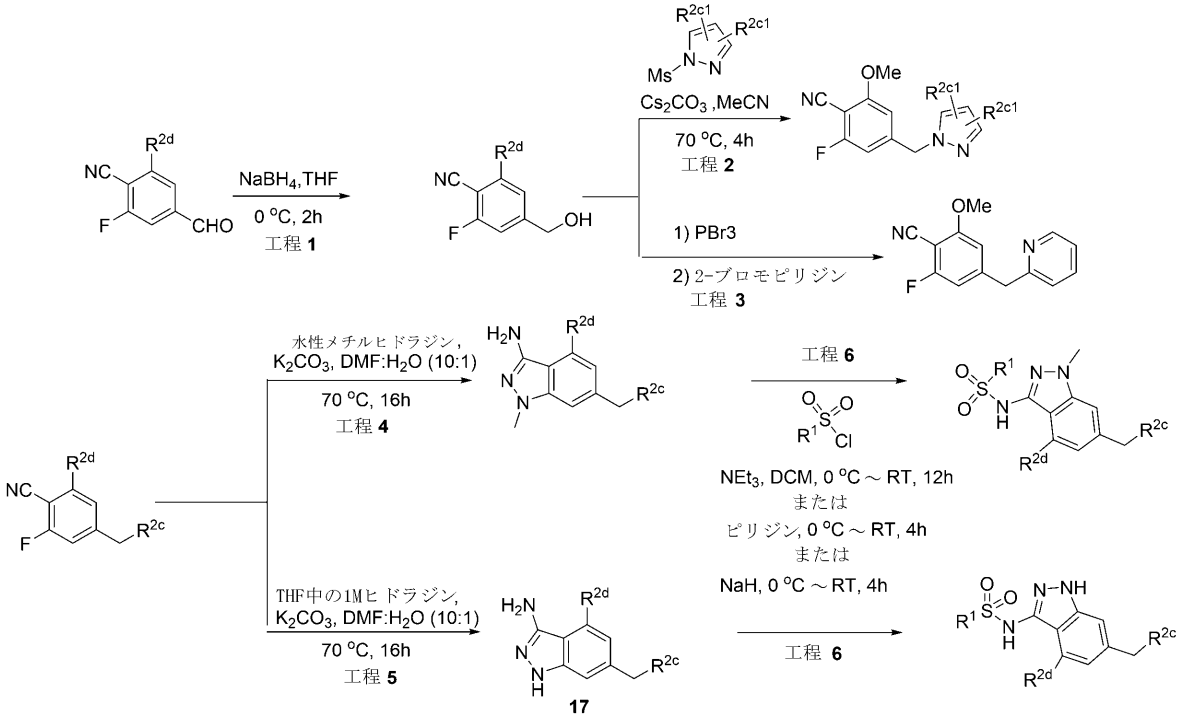
【０３１９】

一般的スキーム１３

一般的スキーム１３は、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、環（ａ）であり；１つのＸ^{1}は、Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）であり、他の２つのＸ^{1}は、ＣＲ^{2e}であり；Ｒ^{2c}は、２つの

Ｒ２ｃ１で置換されたピラゾール－１－イルであり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記載の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載する。

【化１１６】



【０３２０】

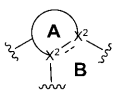
ベンゾピラゾール化合物は、出発物質として適切に置換された２－フルオロベンゾニトリルを使用することによって合成され得る。工程１、２及び３は、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン化合物の合成（上記一般的スキーム２及び３）において前述されたように行われ得る。フルオロベンゾニトリル中間体は、上に示されるように、Ｎ－メチルベンゾピラゾール（工程４、メチルヒドラジンを使用する）または非置換ベンゾピラゾール（工程５、ヒドラジンを使用する）に変換され得る。最終工程（工程６）において、遊離アミンは、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたは水素化ナトリウムの存在下でＲ^{1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｃｌと反応させられ得る。

【０３２１】

一般的スキーム１４

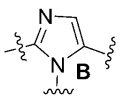
一般的スキーム１４は、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、環（ｃ）であり；

【化１１７】



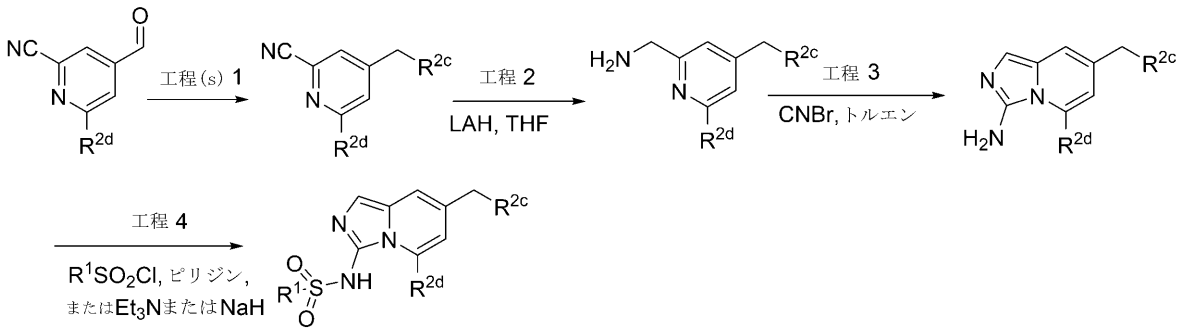
は、

【化１１８】



であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載し、以下に示されるように調製され得る：

【化１１９】



【０３２２】

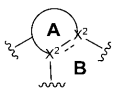
適切に置換された２－シアノ－４－ホルミルピリジンから開始することにより。工程（ｓ）１は、ＮａＢＨ$_4$でのアルコールへのアルデヒドの還元、続いてＲ^{2c}－ＬＧ（式中、Ｒ^{2c}は、本明細書で提供される任意の態様または実施形態において定義されるとおりであり、ＬＧは、脱離基、例えば、メチルスルホニルまたはハライドである）での置換を構成し、一般的スキーム１３の工程２及び３において前述されたように行われ得る。工程２の還元は、ピコリノニトリルをＴＨＦ中のＬＡＨで処理することによって達成され得る。トルエン中の臭化シアンでの２－アミノメチルピリジン中間体の処理（工程３）は、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－３－アミン中間体を提供し得、これは、工程４に示されているように及び一般的スキーム１０に記載されているようにＲ^{1}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃｌ及び塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウムで式ＩＩの所望の化合物に変換され得る。

【０３２３】

一般的スキーム１５

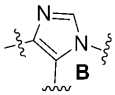
一般的スキーム１５は、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、環（ｃ）であり；

【化１２０】



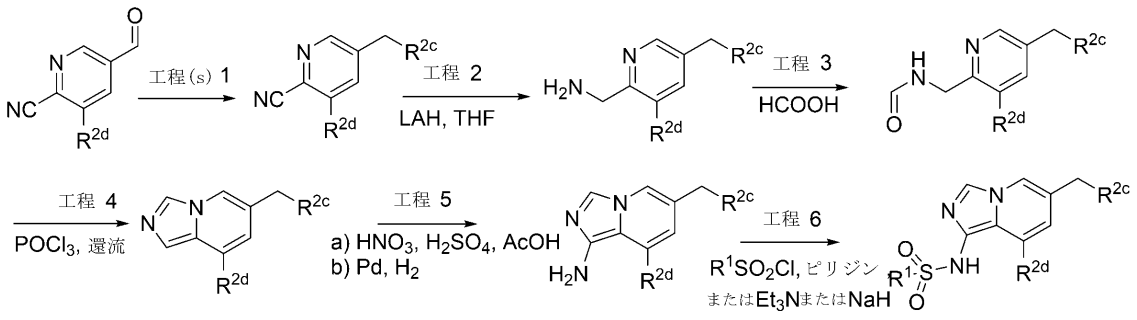
は、

【化１２１】



であり；すべての他の基は、発明の概要または本明細書に記の任意の実施形態で定義されるとおりである）の調製を記載し、以下に示されるように調製され得る：

【化１２２】



【０３２４】
適切に置換された２－シアノ－５－ホルミルピリジンは、上記スキームＡに記載の方法に従って工程１及び２に供され得る。工程３及び４は、Ｎ－ホルミル化を伴い、続いてオキシ塩化リン中で還流してイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン環を構築する。工程５における試薬でのニトロ化及び還元は、置換されたイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－１－アミンをもたらし得る。最終スルホンアミド生成物は、工程６に示されているように及び一般的スキーム１０に記載されているようにこのアミンを$R^1S(O)_2Cl$及び塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウムと反応させることによって生じ得る。

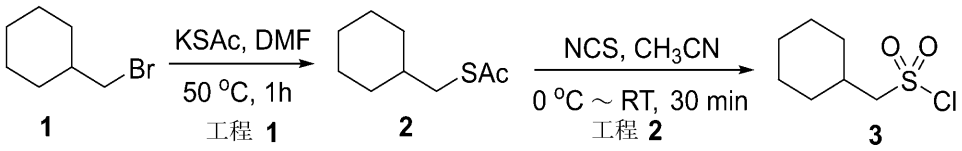
【実施例】

【０３２５】
本明細書で使用される場合、これらのプロセス、スキーム及び実施例において使用される記号及び規則は、特定の略語が具体的に定義されているかどうかにかかわらず、現代の科学文献、例えば、ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙまたはｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙにおいて使用されているものと一致する。具体的には、限定されないが、以下の略語は、実施例において及び本明細書を通して使用され得る：ｇ（グラム）；ｍｇ（ミリグラム）；ｍＬ（ミリリットル）；μＬ（マイクロリットル）；ｍＭ（モル濃度）；μＭ（ミリモル濃度）；Ｈｚ（Ｈｅｒｔｚ）；ＭＨｚ（メガヘルツ）；ｍｍｏｌ（ミリモル）；ｈ、ｈｒまたはｈｒｓ（時間）；ｍｉｎ（分）；ＭＳ（質量分析）；ＥＳＩ（エレクトロスプレーイオン化）；ｒｔ（室温）；Ｒｆ（保持因子）；ＴＬＣ（薄層クロマトグラフィー）；ＬＣＭＳ（液体クロマトグラフィー－質量分析）；ＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）；ＡｃＯＨ（酢酸）；ｎ－ＢｕＬｉ（ｎ－ブチルリチウム）；^{t}ＢｕＯＫ（カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド）；$CDCl_3$（クロロホルム－ｄ）；CH_3CN（アセトニトリル）；Cs_2CO_3（炭酸セシウム）；ＤＭＦ（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）；ＤＣＭ（ジクロロメタン）；ＤＥＡ（ジエチルアミン）；ＤＩＰＥＡ（ジイソプロピルエチルアミン）；ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）；$DMSO-d_6$（ジメチルスルホキシド－d_6）；ＥｔＯＡｃまたはＥＡ（酢酸エチル）；Et_3N（トリエチルアミン）；ＥｔＯＨ（エタノール）；ＨＣｌ（塩酸）；H_2SO_4（硫酸）；K_2CO_3（炭酸カリウム）；ＬｉＯＨ（水酸化リチウム）；ＭｓＣｌ（メタンスルホニルクロリド）；ＭｅＩ（ヨウ化メチル）；ＭｅＯＨ（メタノール）；$MeOH-d_4$（メタノール－d_4）；$NaBH_4$（水素化ホウ素ナトリウム）；ＮａＨ（水素化ナトリウム）；$NaHCO_3$（重炭酸ナトリウム）；$NaNO_2$（亜硝酸ナトリウム）；ＮａＯＨ（水酸化ナトリウム）；ＮａＯＭｅ（ナトリウムメトキシド）；Na_2SO_4（硫酸ナトリウム）；$Pd(PPh_3)_4$（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０））；SO_2（二酸化硫黄）；SO_2Cl_2（スルフリルクロリド）；Ｔ３Ｐ（プロパンホスホン酸無水物）；ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）；ＴＭＥＤＡ（１，２－ビス（ジメチルアミノ）エタン）；Ｚｎ（亜鉛）；$ZnCN_2$（シアン化亜鉛）。

【０３２６】
以下の実施例のすべてについて、当業者に知られている標準的な後処理及び精製方法が利用され得る。別途示されない限り、すべての温度は、℃（セルシウス度）で表される。すべての反応は、別途記述されない限り、室温で行われる。本明細書において説明される合成方法論は、具体的な例の使用を介して適用可能な化学を例示することが意図されており、本開示の範囲を示さない。

【０３２７】
合成中間体実施例
スキーム１：シクロヘキシルメタンスルホニルクロリド（３）の合成

【化１２３】



1　2　3

【０３２８】

工程１：Ｓ－（シクロヘキシルメチル）エタンチオエート（２）の合成

【０３２９】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の化合物１（２ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にカリウムチオアセテート（１．９３ｇ、１７ｍｍｏｌ）を部分ずつ室温で添加した。反応混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物２（１．８ｇ、９２．６１％）を暗茶色の液体として提供した。ＴＬＣ：ヘプタン（R_f：０．７）^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ２．７９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．３３ （ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６１ （ｍ，５Ｈ），１．４９－１．３８ （ｍ，１Ｈ），１．２７－１．１２ （ｍ，３Ｈ），１．０５－０．８９（ｍ，２Ｈ）。

【０３３０】

工程２：シクロヘキシルメタンスルホニルクロリド（３）の合成：

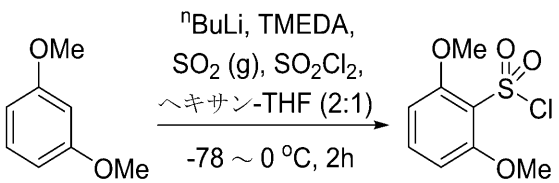
【０３３１】

０℃の２Ｎ ＨＣｌ（１．７ｍＬ）中のＮ－クロロスクシンイミド（２．７ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にアセトニトリル（１０ｍＬ）中の化合物２（１ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物３（０．８１ｇ、７１％）を黄色の液体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．２５）^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ３．６３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１８ （ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９６ （ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６６ （ｍ，３Ｈ），１．４０－１．２９ （ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１１ （ｍ，３Ｈ）。

【０３３２】

スキーム２：２，６－ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド（５）の合成

【化１２４】



4　5

【０３３３】

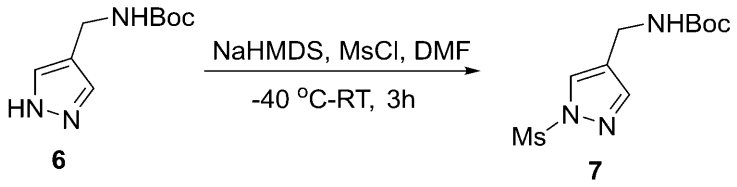
窒素雰囲気下の０℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１，３－ジメトキシベンゼン４（２ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）及びＴＭＥＤＡ（２．４ｍＬ、１５．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に^{n}ＢｕＬｉ［ヘキサン中の２．５Ｍ溶液］（６．３ｍＬ、１５．９ｍｍｏｌ）を５℃未満の内部反応温度を維持しながら部分ずつ添加した。内容物を同じ温度で３０分間撹拌し、次いで－７８℃に冷却し、SO_2ガスで３０分間バブリングした。次いで反応混合物を１０℃

に徐々に温め、得られた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥ジエチルエーテルで洗浄した。固体をヘキサン（２０ｍｌ）に懸濁し、０℃に冷却し、ヘキサン（２０ｍＬ）中のSO_2Cl_2（２．２ｍＬ、２８．８ｍｍｏｌ）の溶液を、３℃未満の内部温度を維持しながら滴下様式で添加した。次いで反応混合物を０℃で１時間撹拌し、固体を濾過によって収集し、低温ヘキサンで洗浄した。固体をジエチルエーテル及び水の間で分配し、層を分離し、水性層をジエチルエーテルでさらに抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物５（１ｇ、２９．２３％）を白色の固体として得た。ＴＬＣ：１０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３）^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ７．２７ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．６４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．７２ （ｓ， ６Ｈ）。

【０３３４】

スキーム３：ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－カルバメート（７）の合成

【化１２５】



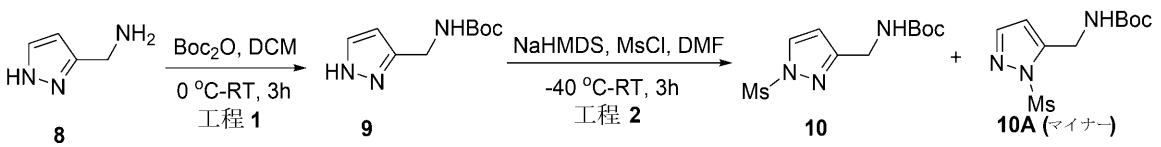
【０３３５】

－４０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物６（０．１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＨＭＤＳ（０．５ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）、続いてメタンスルホニルクロリド（０．０４ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物７（０．０６ｇ、４２．９８％）を白色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ８．０８ （ｓ， １Ｈ）， ７．８４ （ｓ， １Ｈ）， ７．２９ （ブロード ｓ， １Ｈ）， ４．０２ （ブロード ｓ， ２Ｈ）， ３．５０ （ｓ， ３Ｈ）， １．３９ （ｓ， ９Ｈ）。$C_{10}H_{17}N_3O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：２７５．３２；実測値：２９９．９０（Ｍ＋２３）。

【０３３６】

スキーム４：ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－カルバメート（１０）の合成

【化１２６】



【０３３７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）カルバメート（９）の合成

【０３３８】

０℃のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の化合物８（１ｇ、１０．３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（２．１２ｍＬ、９．２７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエン

チし、ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物９（１．７ｇ、８３．７％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３）。$C_9H_{15}N_3O_2$について計算されたＬＣＭＳ：１９７．２４；実測値：１９８．２（Ｍ＋１）。

【０３３９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）カルバメート（１０）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）カルバメート（１０Ａ）の合成

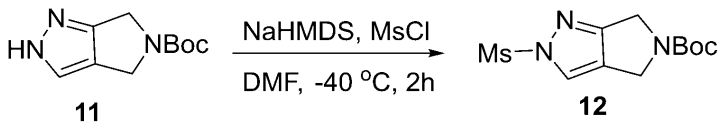
【０３４０】

－４０℃のＤＭＦ（２５ｍＬ）中の化合物９（１．７ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＨＭＤＳ（８．６ｍＬ、８．６２ｍｍｏｌ）、続いてメタンスルホニルクロリド（０．７２ｍＬ、９．４０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１０（０．９ｇ、３８．１％）を白色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．１８（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲは、１０を主要な異性体として示す。$C_{10}H_{17}N_3O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：２７５．３２；実測値：２７３．９５（Ｍ－１）。１０Ａは、マイナーな異性体であり、より純度が低いことが判明し、廃棄した。

【０３４１】

スキーム５：ｔｅｒｔ－ブチル２－（メチルスルホニル）－２，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（４Ｈ）－カルボキシレート（７）の合成

【化１２７】



11 12

【０３４２】

０℃のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の化合物１１（２．０ｇ、９．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＨＭＤＳ（９．５ｍＬ、９．５６ｍｍｏｌ）、続いてメタンスルホニルクロリド（０．８５ｍＬ、１０．５１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を－４０℃で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水を残渣に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、飽和$NaHCO_3$溶液、続いてブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１２（１．２ｇ、４３．６９％）を淡黄色の液体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．００－８．１０（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。８０℃でのＶＴ ＮＭＲは、回転異性体の１：１の混合物を示す。

【０３４３】

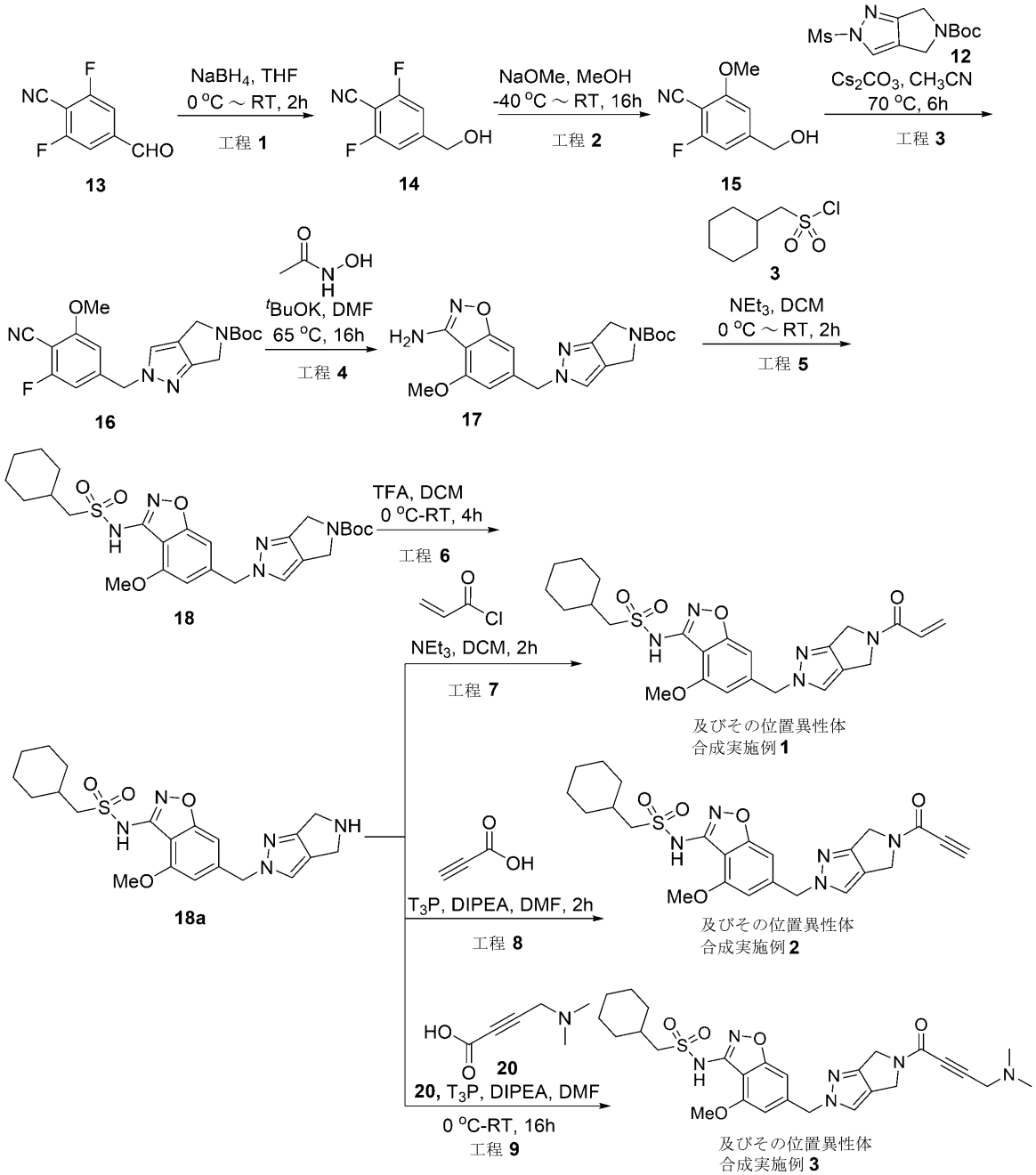
式（Ｉ）の化合物の合成

合成実施例１～３

スキーム６：Ｎ－（６－（（５－アクリロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド、１－シクロヘキシル－Ｎ－（

４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド及び１－シクロヘキシル－Ｎ－（６－（（５－（４－（ジメチルアミノ）ブト－２－イノイル）－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミドの合成のためのスキーム

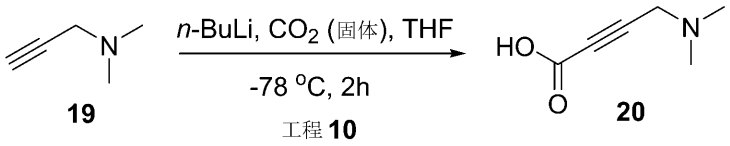
【化１２８】



【０３４４】

（１６、１７、１８、及び１８ａについての化合物の１つの位置異性体のみが、上記スキームにおいて及び実施例１～３を通して示されているが、両方が反応混合物に存在することを留意されたい）

【化１２９】



【０３４５】

２，６－ジフルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ベンゾニトリル（１４）の合成

【０３４６】

０℃のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の化合物１３（５ｇ、２９．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に$NaBH_4$（１．６ｇ、４４．００ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を同じ温度で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を１Ｎ ＨＣｌで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１４（４．５ｇ、８８．９３％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ７．３５－７．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ５．６９ （ｔ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ２Ｈ）。

【０３４７】

２－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）－６－メトキシベンゾニトリル（１５）の合成

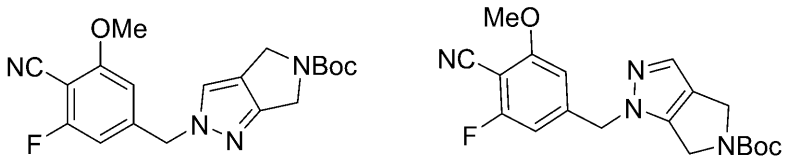
【０３４８】

－４０℃のＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の化合物１４（４ｇ、２３．１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＯＭｅ（５．１ｇ、９４．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、溶媒を高真空下で濃縮した。水を残渣に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１５（３．５ｇ、８１．６９％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．２５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$）： δ ６．８１－６．７８ （ｍ， ２Ｈ）， ４．７５ （ｓ， ２Ｈ）， ３．９６ （ｓ， ３Ｈ）。ＯＨプロトンは観察されなかった。

【０３４９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－２，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（４Ｈ）－カルボキシレート（１６）の合成

【化１３０】



16 16, 位置異性体

【０３５０】

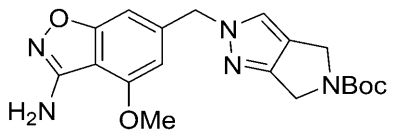
アセトニトリル（５ｍＬ）中の化合物１５（１．０ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（３．２２ｇ、９．９０ｍｍｏｌ）、続いて化合物１２（１．７４ｇ、６．０７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で６時間加熱した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製化合物を０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント

法を使用するシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１６（１．０ｇ、４８．６５％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４５）。$C_{19}H_{21}FN_4O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３７２．４０；実測値：３７３．８５（Ｍ＋１）。^1H　ＮＭＲは複雑であり、異性体混合物を示す。これを、単一の位置異性体が取り出される最終化合物の合成のための混合物として用いた。

【０３５１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－２，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（４Ｈ）－カルボキシレート（１７）の合成

【化１３１】



17 及びその位置異性体

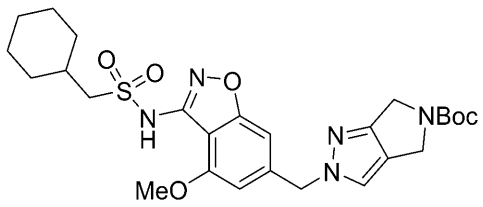
【０３５２】

ＤＭＦ（７ｍＬ）中の化合物１６（０．５０ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にアセトヒドロキサム酸（０．３１ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）、続いて^{t}ＢｕＯＫ（０．４５ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６５℃で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製化合物を０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１７（０．２０ｇ、３８．６４％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４０）。$C_{19}H_{23}N_5O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３８５．４２；実測値：３８６．００（Ｍ＋１）。^1H　ＮＭＲは複雑であり、位置異性体混合物を示す。

【０３５３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－２，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（４Ｈ）－カルボキシレート（１８）の合成

【化１３２】



18 及びその位置異性体

【０３５４】

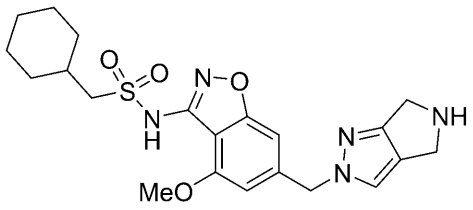
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１７（０．１６０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．１５ｍＬ、１．１４ｍｍｏｌ）、続いてシクロヘキシルメタンスルホニルクロリド（３、０．１１ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に再度冷却し、ＤＣＭで希釈し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘ

プタンのグラジエント法を使用するシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１８（０．１８ｇ、７９．６０％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３５）。$C_{26}H_{35}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５４５．６６；実測値：５４４．４０（Ｍ－１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲは複雑であり、位置異性体混合物を示す。

【０３５５】

１－シクロヘキシル－Ｎ－（６－（（５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミドの合成

【化１３３】



18a 及びその位置異性体

【０３５６】

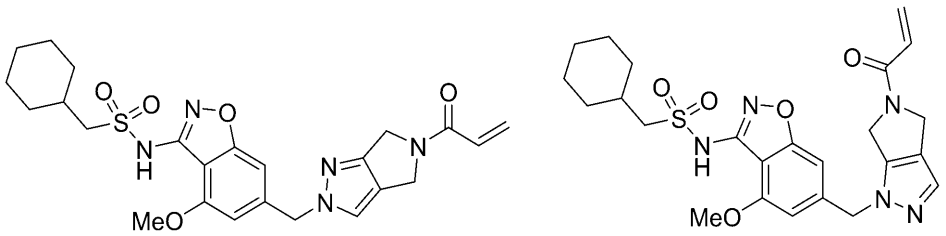
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１８（１８０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．１３ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に再度冷却し、飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性化し、ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをジエチルエーテル／ペンタンでトリチュレートして標記化合物（１００ｍｇ、６７．１０％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）を白色の固体として提供し、これをさらなる精製をせずに次の反応において使用した。$C_{21}H_{27}N_5O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：４４５．５４；実測値：４４６．５０（Ｍ＋１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲは複雑であり、位置異性体混合物を示す。

【０３５７】

合成実施例１

Ｎ－（６－（（５－アクリロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド及びその位置異性体の混合物の合成

【化１３４】



【０３５８】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の１８ａ（０．０５０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．０４５ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）、続いて塩化アクリロイル（０．０１ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾

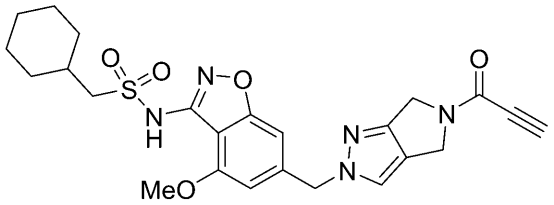
燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を逆相ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（７ｍｇ、９．９％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データを参照されたい）。

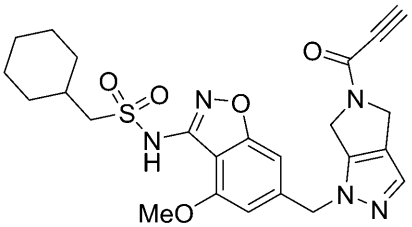
【０３５９】

合成実施例２

１－シクロヘキシル－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド及びその位置異性体の混合物の合成

【化１３５】





【０３６０】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の１８ａ（０．０５０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０６ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（０．０６ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２０分間撹拌した。ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、溶媒を高真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を逆相ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（６．１ｍｇ、１１％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データを参照されたい）。

【０３６１】

４－（ジメチルアミノ）ブト－２－イノン酸（２０）の合成

【０３６２】

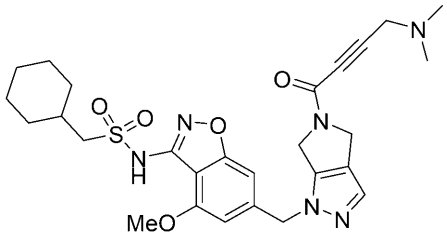
不活性雰囲気下の－７８℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物１９（２．０ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にｎ－ＢｕＬｉ（１５ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ、ヘキサン中に１．６Ｍ）を添加した。混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いで破砕したCO_2（１１．５ｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）を含有する別のフラスコに添加し、得られた反応混合物を同じ温度で３０分間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水性層を収集し、減圧下で濃縮して残渣を提供し、これをＭｅＯＨで希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して標記化合物２０（１．４ｇ、４５．７４％）を淡茶色の固体として得た。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ３．１５ （ｓ， ２Ｈ）， ２．１４ （ｓ， ６Ｈ）。$C_6H_9NO_2$について計算されたＬＣＭＳ：１２７．１４；実測値：１２８．２（Ｍ＋１）。

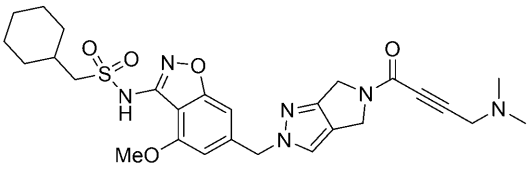
【０３６３】

合成実施例３

１－シクロヘキシル－Ｎ－（６－（（５－（４－（ジメチルアミノ）ブト－２－イノイル）－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミドの合成

【化１３６】





【０３６４】

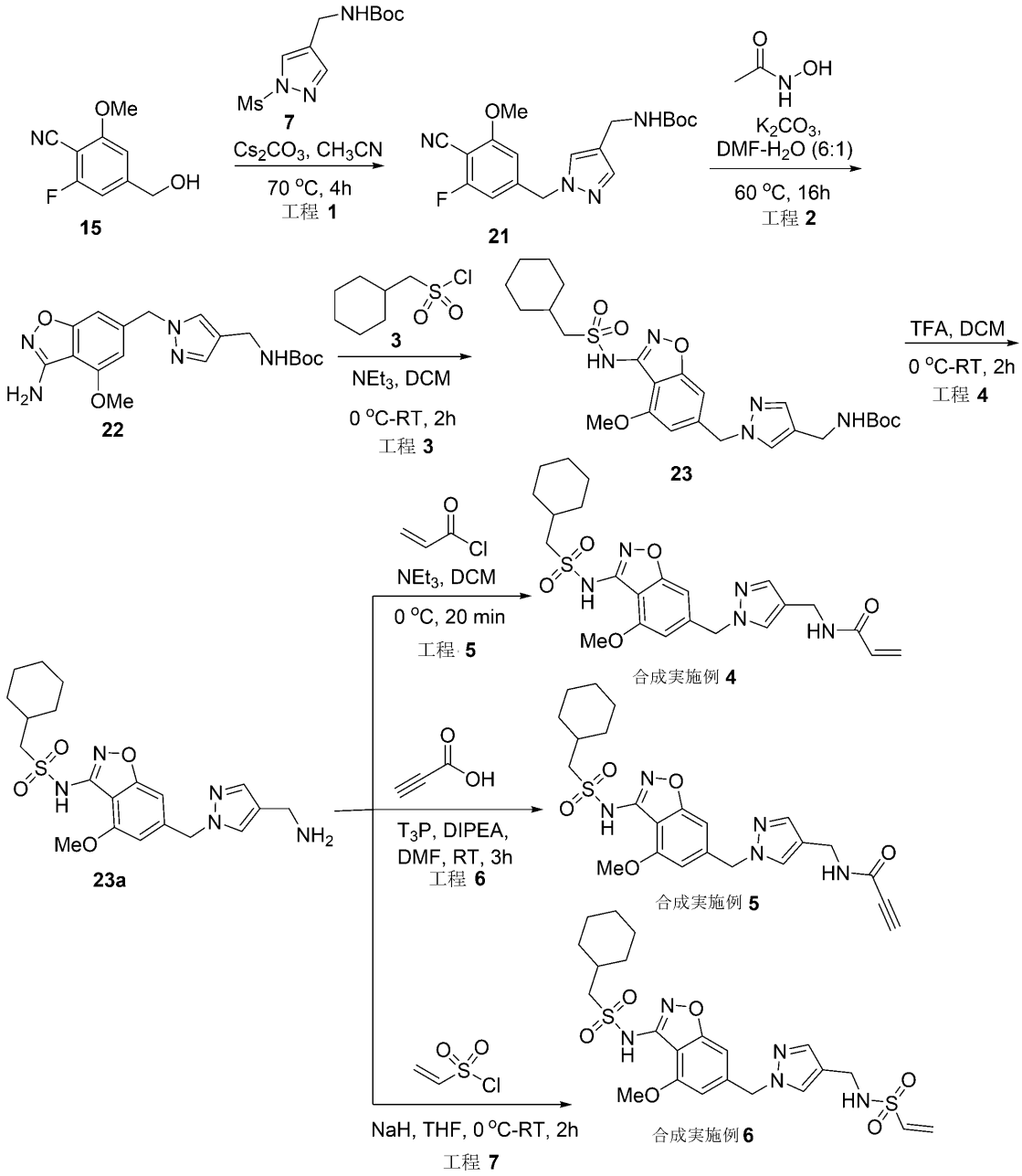
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１８ａ（７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）、続いて２０（１８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃で５分間撹拌した。その後、T_3P（０．０６ｍＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物を位置異性体の混合物（７ｍｇ、８％）としてオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１についての分析データを参照されたい）。

【０３６５】

合成実施例４～６

スキーム７：Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド、Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アクリルアミド、Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミド及びＮ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）エテンスルホンアミドの合成のためのスキーム

【化１３７】



【０３６６】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（２１）の合成

【０３６７】

室温のアセトニトリル（１０ｍＬ）中の化合物１５（０．５ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（２．７ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）、続いて化合物７（１．１３ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で４時間加熱した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２１（０．４００ｇ、４０．２２％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ７．７２ （ｓ， １Ｈ）， ７．３９ （ｓ， １Ｈ）， ７．１８－７．１

２（ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）。$C_{18}H_{21}FN_4O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３６０．３９；実測値：３６１．００（Ｍ＋１）。

【０３６８】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（２２）の合成

【０３６９】

室温のＤＭＦ：H_2Oの６：１の混合物（７ｍＬ）中の化合物２１（０．２ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にアセトヒドロキサム酸（０．１１２ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（０．４１４ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２２（０．１ｇ、４８．２５％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４０）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．６７（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），５．９３（ｓ，２Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）。$C_{18}H_{23}N_5O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３７３．４１；実測値：３７４．０５（Ｍ＋１）。

【０３７０】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（２３）の合成

【０３７１】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物２２（０．１ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．１１ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）、続いてシクロヘキシルメタンスルホニルクロリド（３、０．０５７ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２３（０．０７０ｇ、４８．９８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３５）。$C_{25}H_{35}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５３３．６４；実測値：５３２．４３（Ｍ－１）。

【０３７２】

Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミドの合成

【０３７３】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２３（７０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．１ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、それを減圧下で濃縮し、粗製化合物を逆相ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（４ｍｇ、７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４０

０ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．４１（ブロード ｓ，１Ｈ），７．９５（ブロード ｓ，２Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），５．４８（ｓ，２Ｈ），３．９１（統合 ｓ，５Ｈ），３．３７（統合 ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０４－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．０４（ｍ，５Ｈ）；$C_{20}H_{27}N_5O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：４３３．５３；実測値：４３４．１５（Ｍ＋１）。

【０３７４】

合成実施例４

Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アクリルアミドの合成

【０３７５】

０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物２３ａ（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．０９ｍＬ、０．６５ｍｍｏｌ）、続いて塩化アクリロイル（０．００８ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を同じ温度で２０分間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水を添加し、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（２．５ｍｇ、７．９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０３７６】

合成実施例５

Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０３７７】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２３ａ（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０７ｍＬ、０．４１ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（０．０８ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオン酸（１１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（６．５ｍｇ、１０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０３７８】

合成実施例６

Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）エテンスルホンアミドの合成

【０３７９】

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の化合物２３ａ（７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＨ［鉱油中の６０％分散体］（１２．８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いてエテンスルホニルクロリド（２２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、酢酸エチルで希釈し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾

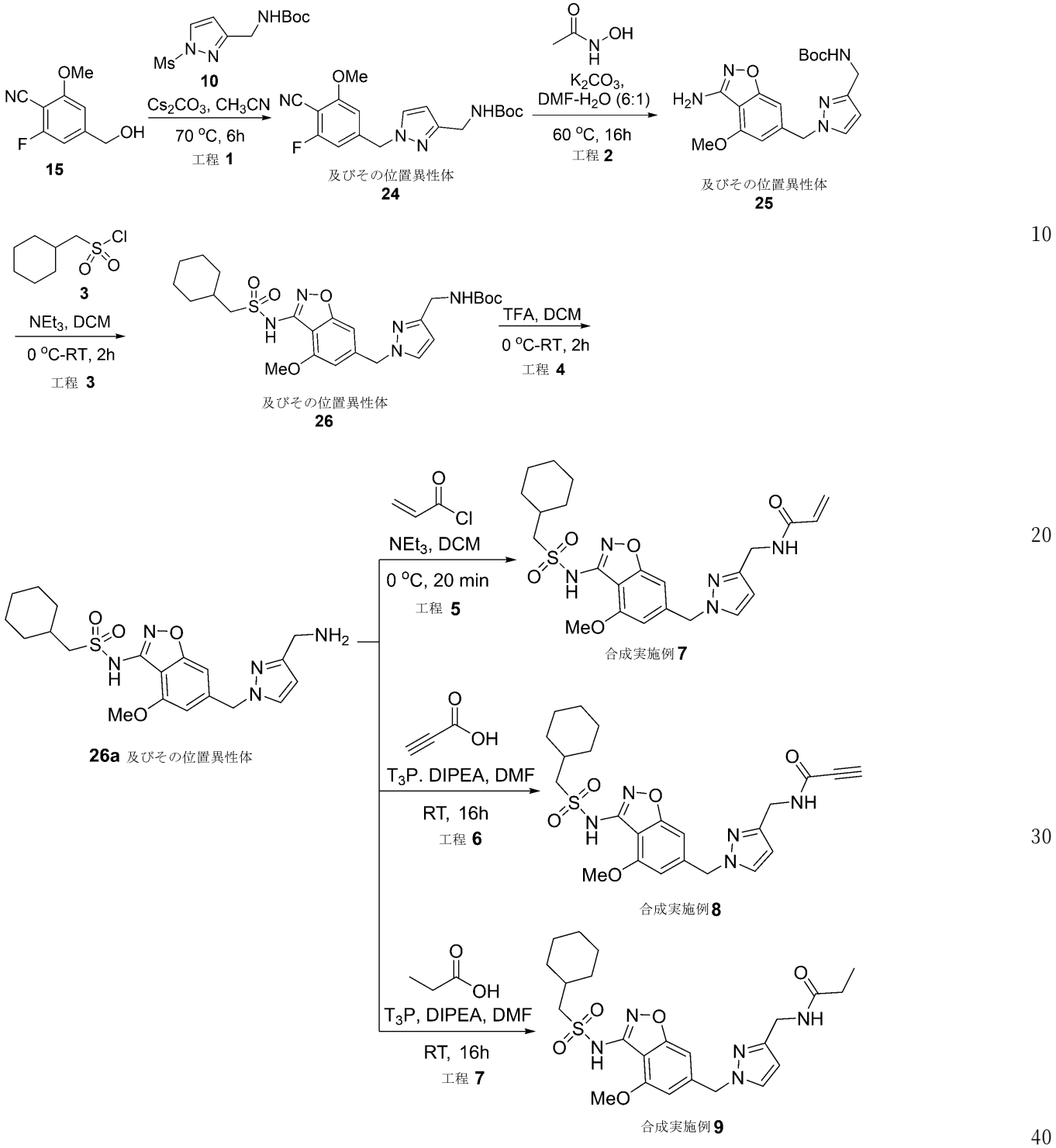
燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（３．５ｍｇ、４．０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０３８０】

合成実施例７～９

スキーム８：Ｎ－（６－（（３－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド、Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アクリルアミド、Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）プロピオールアミド及びＮ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）プロピオンアミドの合成

【化１３８】



【０３８１】

最終化合物（合成実施例７～９）について、他の位置異性体を精製によって除去し、取り出されたままの異性体が得られたことに留意されたい。

【０３８２】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）カルバメート（２４及びその位置異性体）の合成

【０３８３】

室温のアセトニトリル（５ｍＬ）中の化合物１５（０．２ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（１．０７ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、続いて化合物１０（０．４４

０ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で６時間加熱した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を室温に冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエン法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２４（０．１８０ｇ、４５．４％、分離不可能な混合物として単離された）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７８（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲは、マイナーな位置異性体の存在も示す；$C_{18}H_{21}FN_4O_3$：について計算されたＬＣＭＳ３６０．３９；実測値：３５９．０（Ｍ－１）。

【０３８４】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）カルバメート（２５及びその位置異性体）の合成

【０３８５】

室温のＤＭＦ：H_2Oの６：１の混合物（７ｍＬ）中の化合物２４（０．１８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（０．１１２ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（０．４１４ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエン法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２５（０．１３０ｇ、６９．７％、分離不可能な混合物として単離された）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４０）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７８（ブロード ｓ，１Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝１０ Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｓ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲは、マイナーな位置異性体の存在も示し、NH_2プロトンは観察されなかった；$C_{18}H_{23}N_5O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３７３．４１；実測値：３７４．０２（Ｍ＋１）。

【０３８６】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）カルバメート（２６及びその位置異性体）の合成

【０３８７】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物２５（０．１３０ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．１４ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）、続いてシクロヘキシルメタンスルホニルクロリド（３、０．０８１ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物をＤＣＭで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２６（０．０６５ｇ、３４．９９％、分離不可能な混合物として単離された）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３５）。$C_{25}H_{35}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５３３．６４；実測値：５３２．

０３（Ｍ－１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲは複雑であり、所望の生成物との混合物としてマイナーな位置異性体の存在を示す。

【０３８８】

Ｎ－（６－（（３－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミドの合成

【０３８９】

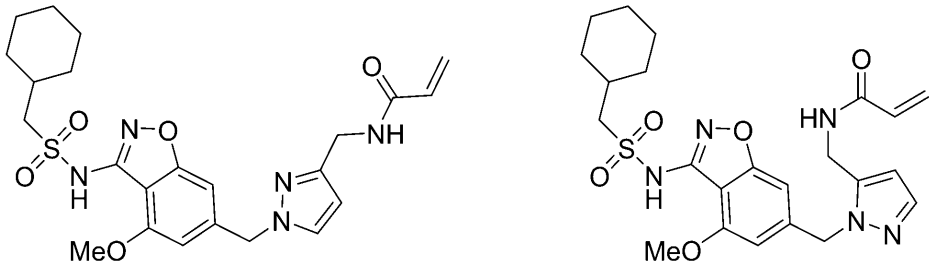
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２６（６５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．１ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、それを減圧下で濃縮し、粗製化合物を逆相ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（６ｍｇ、１１．３６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　８．３６　（ブロード　ｓ，　２Ｈ），７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６６　（ｓ，　１Ｈ），　６．５４　（ｓ，　１Ｈ），　６．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），　４．０１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　２．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７９－１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．６１－１．５３　（ｍ，　３Ｈ），　１．２４－１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　０．９４　（ｑ，　Ｊ　＝　１１．２　Ｈｚ，　２Ｈ）。$C_{20}H_{27}N_5O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：４３３．５３；実測値：４３４．５５（Ｍ＋１）。

【０３９０】

合成実施例７

Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アクリルアミド及びその位置異性体の混合物の合成

【化１３９】



約75%　　約25%

【０３９１】

０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中の２６ａ（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．０９ｍＬ、０．６５ｍｍｏｌ）、続いて塩化アクリロイル（０．００８ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を同じ温度で２０分間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水を添加し、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（５ｍｇ、７．４％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された、取り出されたままで約７５％の位置異性体）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データを参照されたい）。

【０３９２】

合成実施例８

Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベ

ンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０３９３】

０℃のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の化合物２６ａ（８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（０．１７ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（１２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、溶媒を高真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を提供し、これをｐｒｅｐ－ＨＰＬＣを使用することによって精製して異性体の分離不可能な混合物を得た。異性体をキラルＨＰＬＣ（方法：Ｃｈｉｒａｌ－Ｍｅｔ－Ｂ３０％＿１．０　ｍｌ．Ｉｃｍ；移動相：Ａ；ｎ－ヘキサン中の０．１％ＤＥＡ；Ｂ；ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（５０：５０）Ａ：Ｂ、７０：３０；注入体積：１０μＬ；流速：１．０ｍＬ／分；カラム：ＣＨＩＲＡＬ　ＰＡＫ　ＩＧ（２５０＊４．６ｍｍ、５μｍ）；継続期間最大で２５分）を使用することによってさらに分離して標記化合物（２７ｍｇ、３１％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。マイナーな異性体は、統合された不純物のため十分な量で単離されなかった。

【０３９４】

合成実施例９

Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）プロピオンアミドの合成

【０３９５】

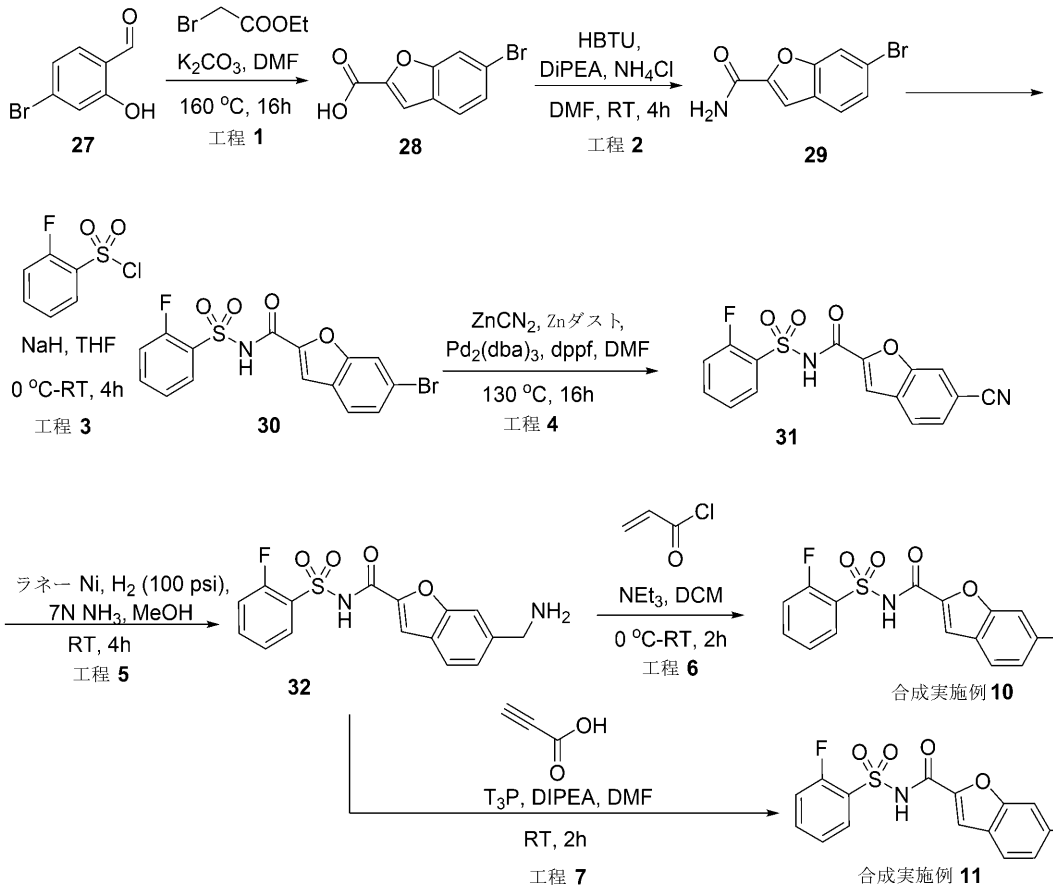
０℃のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の化合物２６ａ（８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（０．１７ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオン酸（１３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、溶媒を高真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を提供し、これをｐｒｅｐ－ＨＰＬＣを使用することによって精製して異性体の分離不可能な混合物を得た。異性体をキラルＨＰＬＣ（方法：Ｃｈｉｒａｌ－Ｍｅｔ－Ｂ３０％　１．０ｍｌ．Ｉｃｍ；移動相：Ａ；ｎ－ヘキサン中の０．１％ＤＥＡ；Ｂ；ＤＣＭ：ＭＥＯＨ（５０：５０）Ａ：Ｂ、７０：３０；注入体積：５μＬ；流速：１．０ｍＬ／分；カラム：ＣＨＩＲＡＬ　ＰＡＫ　ＩＧ（２５０＊４．６ｍｍ、５μｍ）；継続期間最大で２５分）を使用することによってさらに分離して標記化合物（１８ｍｇ、２０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。マイナーな異性体は、統合された不純物のため十分な量で単離されなかった。

【０３９６】

合成実施例１０～１１

スキーム９：６－（アクリルアミドメチル）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド及びＮ－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）－６－（プロピオールアミドメチル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化１４０】



【０３９７】

６－ブロモベンゾフラン－２－カルボン酸（２８）の合成

【０３９８】

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の化合物２７（１０ｇ、４９．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（２０．６ｇ、１４９．２５０ｍｍｏｌ）、続いてエチル２－ブロモアセテート（１１ｍＬ、９９．５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１６０で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、１ＮＨＣｌで（ｐＨ約４～５まで）酸性化し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物２８（５．２ｇ、４３．３３％）を茶色の固体として提供した。この化合物をさらなる精製をせずに次の工程において使用した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ １３．５ （ブロードｓ， １Ｈ）， ８．０５ （ｓ， １Ｈ）， ７．９５ （ｓ， １Ｈ）， ７．７４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．４， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）。$C_9H_5BrO_3$について計算されたＬＣＭＳ：２４１．０４；実測値：２３９．１２（Ｍ－２）。

【０３９９】

６－ブロモベンゾフラン－２－カルボキサミド（２９）の合成

【０４００】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の化合物２８（１．５ｇ、６．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（３．２５ｍＬ、１８．６６ｍｍｏｌ）、続いてＨＢＴＵ（２．８３ｇ、７．４６ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１ｇ、１８．６６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物２９（０．６５４ｇ、４３．７８％）を茶色の固体

として提供した。この化合物をさらなる精製をせずに次の工程において使用した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．６）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：　８．１５　（ブロード　ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），７．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ）。$C_9H_6BrNO_2$について計算されたＬＣＭＳ：２４０．０６；実測値：２４１．７５（Ｍ＋１）。

【０４０１】

６－ブロモ－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（３０）の合成

【０４０２】

０℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物２９（１．５ｇ、６．３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＨ［鉱油中の６０％分散体］（０．３７８ｇ、９．４５ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を１５分間撹拌した。２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（１．３４ｇ、６．９３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を０℃に冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をシリカゲル［１００～２００メッシュ］カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物３０（２．０１ｇ、８０．７２％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f．０．２）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｑ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７－７．１１　（ｍ，　３Ｈ）。ＮＨプロトンは観察されなかった；$C_{15}H_9BrFNO_4S$について計算されたＬＣＭＳ：３９８．２０；実測値：４００．１５（Ｍ＋２）。

【０４０３】

６－シアノ－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（３１）の合成

【０４０４】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３０（２００ｍｇ、５０ｍｍｏｌ）のアルゴンパージされた溶液に$Zn(CN)_2$（７３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、続いてＺｎダスト（３２ｍｇ、５０ｍｍｏｌ）を添加し、再度アルゴンで１５分間パージした。$Pd_2(dba)_3$（２３ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びｄｐｐｆ（３７ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を得られた混合物に添加した。反応物を１３０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、これを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製して標記化合物３１（０．３４８ｇ、８０．１８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．４）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５－７．９６　（ｍ，　３Ｈ），　７．７８－７．７２　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８－７．４１　（ｍ，　２Ｈ）。ＮＨプロトンは観察されなかった；$C_{16}H_9FN_2O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：３４４．３２；実測値：３４５．０５（Ｍ＋１）。

【０４０５】

６－（アミノメチル）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミド（３２）の合成

【０４０６】

オートクレーブにＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の３１（４００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液を入れ、混合物を窒素で５分間パージした。７Ｎ　NH_3／ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のラネーＮｉ（ＳＭのｗ／ｗ）の事前溶解された溶液を窒素雰囲気下で添加した。次いで反応混合物を水素でパージし、水素雰囲気（１００ｐｓｉ）下で室温で４時間撹拌した。反

応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、これをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮した。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント法を使用する）によって精製して所望の標記化合物３２（０．３１４ｇ、７８．５％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ８．１４ （ブロード ｓ， ３Ｈ），７．８４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．７３ （ｓ， １Ｈ），７．７０ （ｄ， Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．５１－７．４２ （ｍ， １Ｈ），７．３３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．２７－７．１４ （ｍ， ３Ｈ），４．１６ （ｄ， Ｊ ＝ ３．６ Ｈｚ， ２Ｈ）。$C_{16}H_{13}FN_2O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：３４８．３５；実測値：３４７．１０（Ｍ－１）。

【０４０７】

合成実施例１０

６－（アクリルアミドメチル）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【０４０８】

０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中の３２（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．１２ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）、続いて塩化アクリロイル（２２．６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水を添加し、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を逆相ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（５ｍｇ、４．３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データを参照されたい）。

【０４０９】

合成実施例１１

Ｎ－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）－６－（プロピオールアミドメチル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【０４１０】

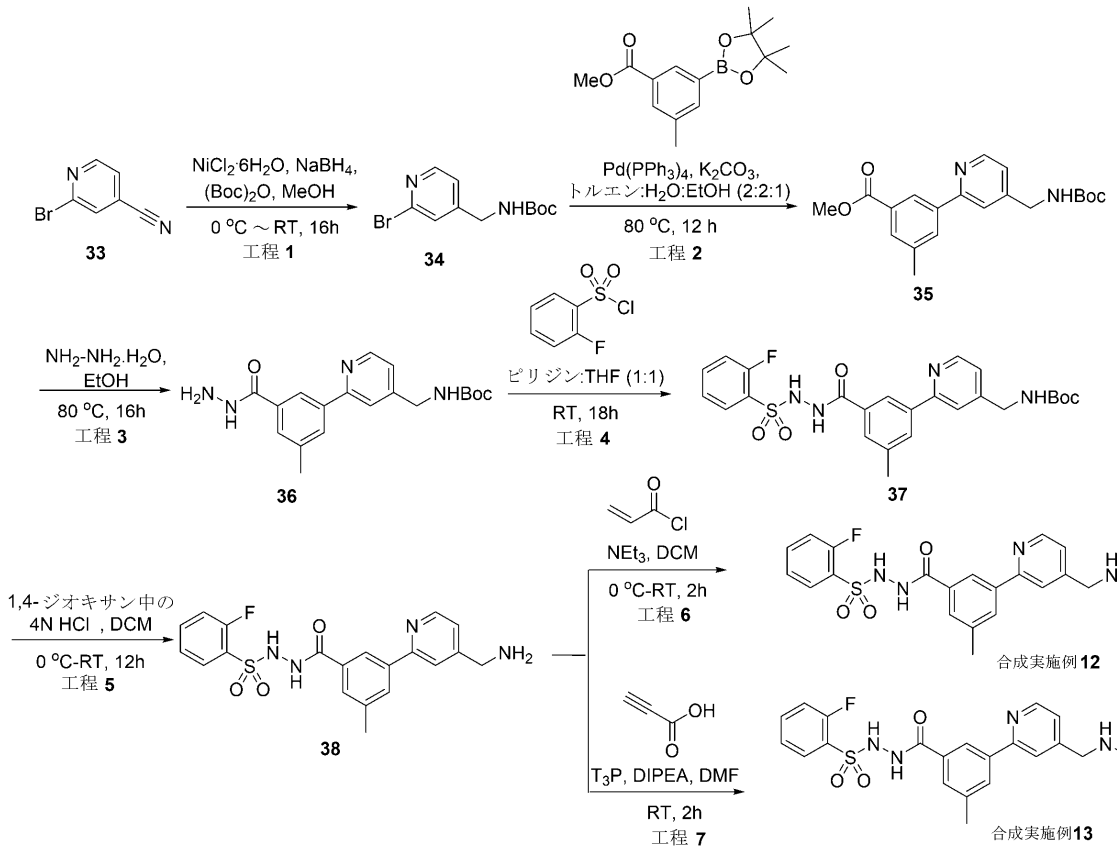
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の３２（１５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．２２ｍＬ、１．２９ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（２０５μＬ、０．６４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（３０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、溶媒を高真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を逆相ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（７ｍｇ、４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データを参照されたい）。

【０４１１】

合成実施例１２～１３

スキーム１０：Ｎ－（（２－（３－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）アクリルアミド及びＮ－（（２－（３－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【化１４１】



【０４１２】

ｔｅｒｔ－ブチル（（２－ブロモピリジン－４－イル）メチル）カルバメート（３４）の合成

【０４１３】

０℃のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の化合物３３（２ｇ、１０．９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（２．５ｍＬ、１０．９２ｍｍｏｌ）、続いてＮｉＣｌ$_2$．６Ｈ$_2$Ｏ（０．４９０ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を添加した。数分の撹拌後、同じ温度の得られた混合物にＮａＢＨ$_4$（１．２４ｇ、３２．７０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温に温め、１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、水を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～１５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物３４（１．０ｇ、３２．０％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒ$_f$：０．３５）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．２９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４ （ｓ，１Ｈ），７．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．１４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．３４ （ｓ，９Ｈ）；Ｃ$_{11}$Ｈ$_{15}$ＢｒＮ$_2$Ｏ$_2$について計算されたＬＣＭＳ：２８７．１６；実測値：２８６．８９（Ｍ－１）。

【０４１４】

メチル３－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピリジン－２－イル）－５－メチルベンゾエート（３５）の合成

【０４１５】

トルエン：Ｈ$_2$Ｏ：ＥｔＯＨの２：２：１の混合物（３７ｍＬ）中の化合物３４（１．７３ｇ、６．０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＫ$_2$ＣＯ$_3$（２．８９ｇ、２０．９０ｍｍｏｌ）、続いてＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．２３１ｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びメチル３－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）ベンゾエート（１．２ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物３５（０．９ｇ、６０．４６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．２５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．６１（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，２Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；$C_{20}H_{24}N_2O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３５６．４２；実測値：３５７．２（Ｍ＋１）。

【０４１６】

ｔｅｒｔ－ブチル（（２－（３－（ヒドラジンカルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）カルバメート（３４）の合成

【０４１７】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の化合物３５（１．５ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にヒドラジン水和物（５ｍＬ）を添加し、反応物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、水を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物３６（１．４ｇ、９３．３３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ９．８３（ブロード ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）；$C_{19}H_{24}N_4O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３５６．４３；実測値：３５５．１３（Ｍ－１）。

【０４１８】

ｔｅｒｔ－ブチル（（２－（３－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）カルバメート（３７）の合成

【０４１９】

ピリジン及びＴＨＦの１：１の混合物（３ｍＬ）中の化合物３６（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（６０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１８時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を高真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水でクエンチし、抽出した。組み合わせた有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物３７（１１０ｍｇ、７６．１８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．８２（ｓ，１Ｈ），１０．３３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．５８－８．５２（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．２

８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）；$C_{25}H_{27}FN_4O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：５１４．５７；実測値：５１４．８９（Ｍ＋１）。

【０４２０】

Ｎ’－（３－（４－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－５－メチルベンゾイル）－２－フルオロベンゼンスルホノヒドラジド（３８）の合成

【０４２１】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物３７（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）を添加し、反応物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物３８（８０ｍｇ、９１％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ）；$C_{20}H_{19}FN_4O_3S$について計算されたＬＣＭＳ：４１４．４６；実測値：４１５．８４（Ｍ＋１）。

【０４２２】

合成実施例１２

Ｎ－（（２－（３－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）アクリルアミドの合成

【０４２３】

０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物３８（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．０６７ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）、続いてＤＣＭ（１ｍＬ）中の塩化アクリロイル（２０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１２ｍｇ、１０．６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．４）。（表１における分析データを参照されたい）。

【０４２４】

合成実施例１３

Ｎ－（（２－（３－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成：

【０４２５】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物３８（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（０．３１ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（１４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリング

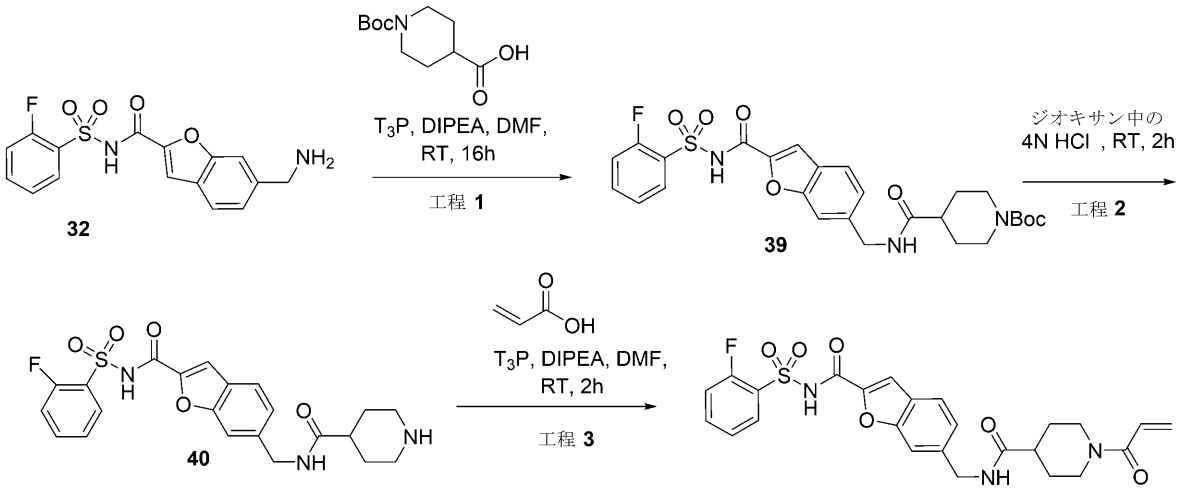
した）後、溶媒を高真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（５ｍｇ、４．４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）；（分析データについて表１を参照されたい）。

【０４２６】

合成実施例１４

スキーム１１：１－アクリロイル－Ｎ－（（２－（（（２－フルオロフェニル）スルホニル）カルバモイル）ベンゾフラン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボキサミドの合成

【化１４２】



合成実施例14

【０４２７】

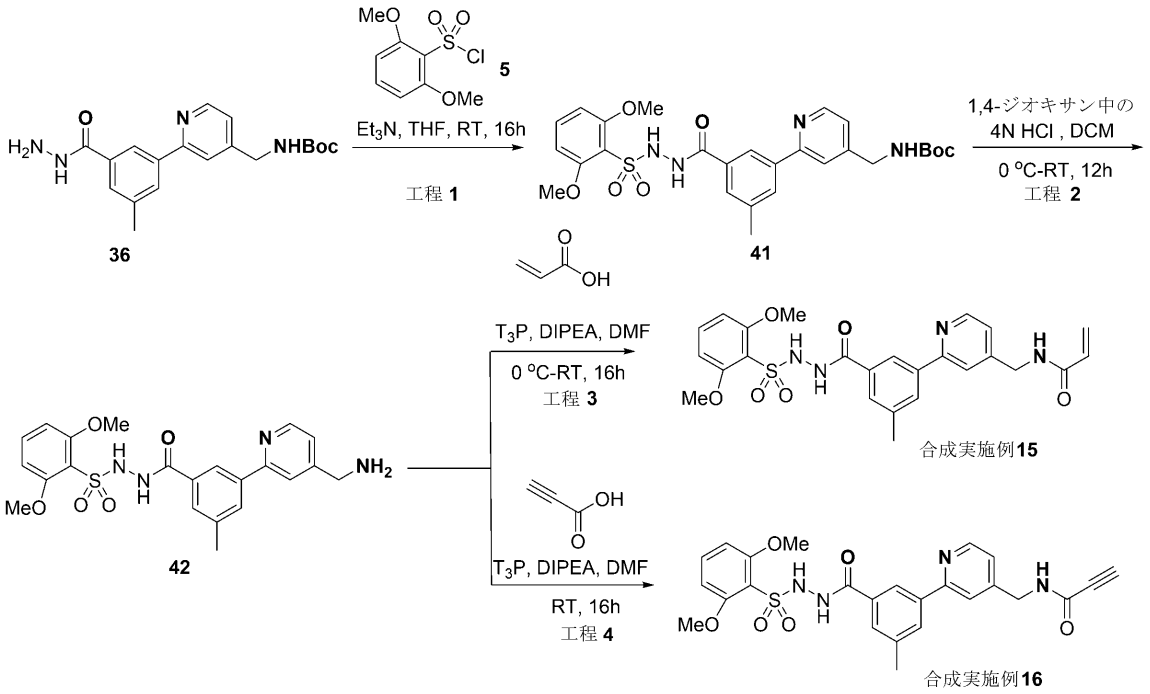
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（２－（（（２－フルオロフェニル）スルホニル）カルバモイル）ベンゾフラン－６－イル）メチル）カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３７）の合成

【０４２８】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（２２１μＬ、０．６１ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（２０１ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を添加し、３２（１５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をＤＣＭ及びｎ－ペンタンでのトリチュレーションを使用することによって精製して化合物３９（１３４ｍｇ、５６％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｓ，１Ｈ），２．７２（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｍ，２Ｈ）；２つのプロトンは観察されなかった；$C_{27}H_{30}FN_3O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５５９．６１；実測値：５５８．９３（Ｍ－１）。

【０４２９】
Ｎ－（（２－（（（２－フルオロフェニル）スルホニル）カルバモイル）ベンゾフラン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボキサミド（４０）の合成
【０４３０】
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物３９（１３０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、揮発性物質を真空下で除去し、得られた残渣をＤＣＭ／ヘプタンでトリチュレートして化合物４０（１００ｍｇ、９３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　９．０２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　８．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｓ，１Ｈ），　４．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５６　（ｓ，１Ｈ），　３．２４　（ｍ，２Ｈ），　２．８８　（ｍ，２Ｈ），　２．３３　（ｍ，１Ｈ），　１．８６　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｍ，　２Ｈ）；$C_{22}H_{22}FN_3O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：４５９．４９；実測値：４５８．６３（Ｍ－１）。
【０４３１】
１－アクリロイル－Ｎ－（（２－（（（２－フルオロフェニル）スルホニル）カルバモイル）ベンゾフラン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボキサミドの合成
【０４３２】
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中のアクリル酸（２０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（１８７μＬ、１．０８ｍｍｏｌ）、続いてＴ３Ｐ（１０４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を３０分間撹拌した。上記反応混合物に化合物４０（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を室温で２時間継続した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１４ｍｇ、１２．６％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データを参照されたい）。
【０４３３】
合成実施例１５～１６
スキーム１２：Ｎ－（（２－（３－（２－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）アクリルアミド及びＮ－（（２－（３－（２－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【化１４３】



【０４３４】

ｔｅｒｔ－ブチル（（２－（３－（２－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）カルバメート（４１）の合成

【０４３５】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物３６（４５０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物５（２９８ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、続いてEt_3N（０．８８ｍＬ、６．３２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた粗製化合物をＤＣＭ／ペンタンでトリチュレートして標記化合物４１（３５０ｍｇ、５０％）を淡黄色の固体として提供した。$C_{27}H_{32}N_4O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５５６．６３；実測値：５５７．８９（Ｍ＋１）。

【０４３６】

Ｎ’－（３－（４－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－５－メチルベンゾイル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンヒドラジド（４２）の合成

【０４３７】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物４１（４００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）を添加し、反応物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液を使用して中和し、ＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物４２（２５０ｍｇ、７８．１２％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）；$C_{22}H_{24}N_4O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：４５６．５２；実測値：４５７．０１（Ｍ＋１）。

【０４３８】

合成実施例１５

Ｎ－（（２－（３－（２－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）アクリルアミドの合成

【０４３９】

０℃のＤＭＦ（０．８ｍＬ）中のアクリル酸（１５．１５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）及びT_3P（１１１ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、続いて化合物４２（８０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１２ｍｇ、１３．４％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。（表１における分析データを参照されたい）。

【０４４０】

合成実施例１６

Ｎ－（（２－（３－（２－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０４４１】

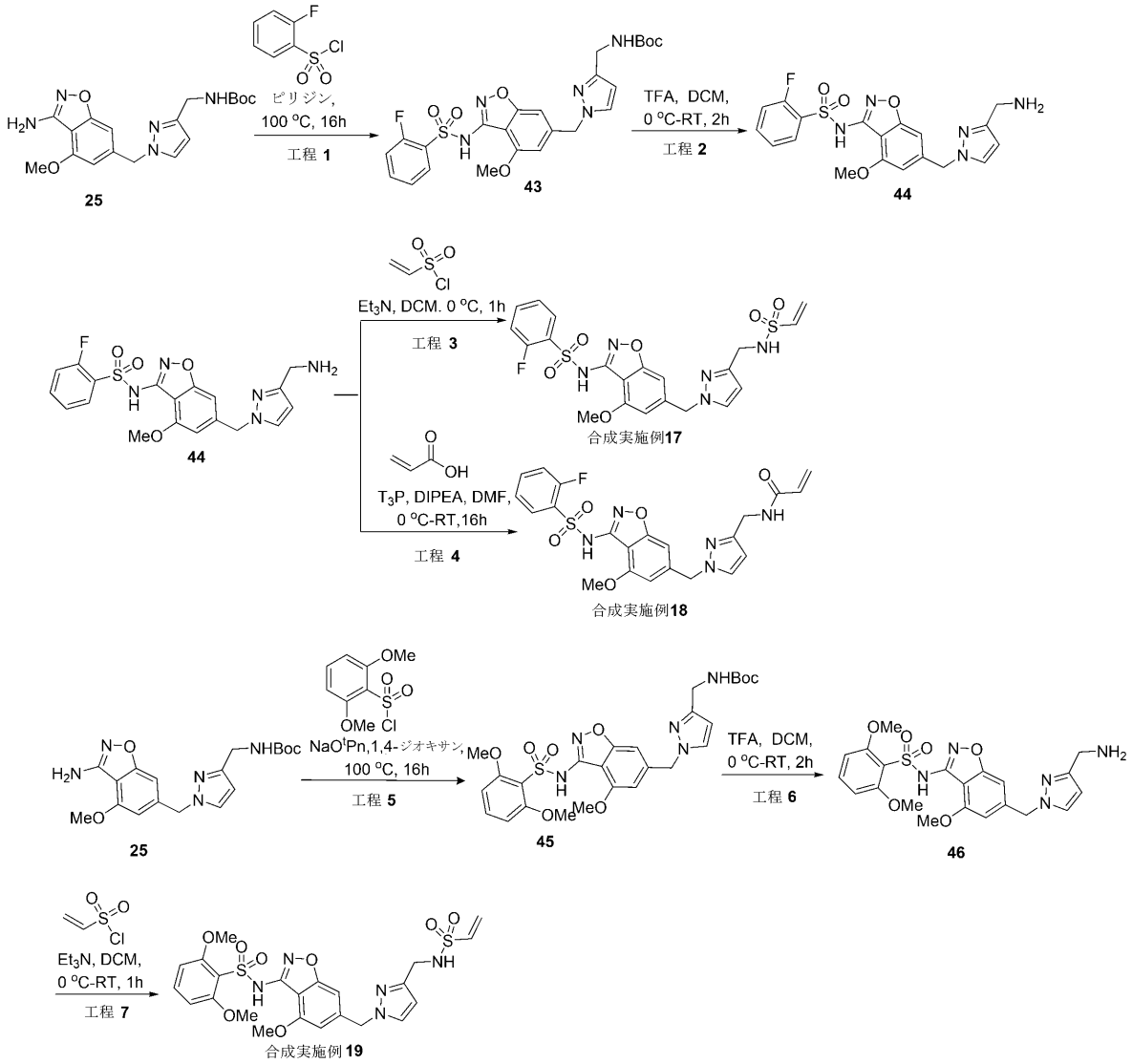
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中のプロピオール酸（１６．５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．５９ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（１２５ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１０分間撹拌した。上記反応混合物に化合物４２（９０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣をＤＣＭに溶解し、次いで抽出した。組み合わせた有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を提供し、これをｐｒｅｐ．ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１０ｍｇ、１０％）を白色の固体として得た。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）；（表１についての分析データを参照されたい）。

【０４４２】

合成実施例１７～１９

スキーム１３：２－フルオロ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、Ｎ－（（１－（（３－（（２－フルオロフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アクリルアミド及び２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１４４】



【０４４３】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－（（２－フルオロフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）カルバメート（４３）の合成

【０４４４】

室温のピリジン（３ｍＬ）中の化合物２５（０．３ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（０．１８６ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１００℃で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌでクエンチし、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物４３（０．２２０ｇ、５１．５２％）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３５）；$C_{24}H_{26}FN_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５３１．５６；実測値：５３０．０１（Ｍ－１）。

【０４４５】

Ｎ－（６－（（３－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミ

ド（４４）の合成

【０４４６】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物４３（０．２２ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．３１ｍＬ、４．１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物４４（０．１９ｇ、定量的）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）；$C_{19}H_{18}FN_5O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：４３１．４４；実測値：４３２．００（Ｍ＋１）。

【０４４７】

合成実施例１７

２－フルオロ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０４４８】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物４４（１６０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１５ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いてエテンスルホニルクロリド（４２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を０℃で１時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（３．８ｍｇ、２．０３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）

【０４４９】

合成実施例１８

Ｎ－（（１－（（３－（（２－フルオロフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アクリルアミドの合成

【０４５０】

０℃のＤＭＦ（０．８ｍＬ）中のアクリル酸（１６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）及びT_3P（８６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、続いて化合物４４（８５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をキラルＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１８ｍｇ、１９％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。（表１における分析データ）。

【０４５１】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）カルバメート（４５）の合成

【０４５２】

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の化合物２５（０．３ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物２，６－ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．３７９ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、続いてNaO^tPn（０．２６４ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュグラジエント７０～８０％酢酸エチルを使用することによって精製して標記化合物４５（８０ｍｇ、１７．４６％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％Ｍｅ

ＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。$C_{26}H_{31}N_5O_8S$について計算されたＬＣＭＳ：５７３．６２；実測値：５７２．０６（Ｍ－１）。

【０４５３】

Ｎ－（６－（（３－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド（４６）の合成

【０４５４】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物４５（０．１５ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．２０ｍＬ、２．６１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物４６（０．１３ｇ、定量的）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。$C_{21}H_{23}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：４７３．５０；実測値：Ｎ．Ａ。

【０４５５】

合成実施例１９

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０４５６】

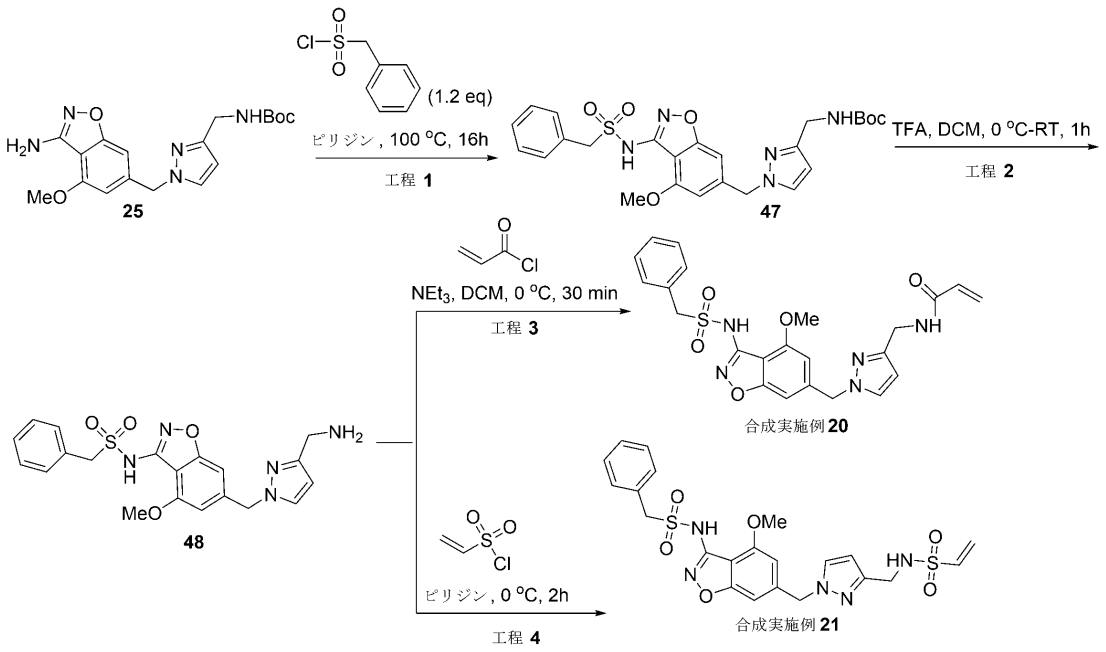
ＤＣＭ（６ｍＬ）中の化合物４６（１１０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０８８ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いてエテンスルホニルクロリド（２６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（３ｍｇ、２．５４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０４５７】

合成実施例２０～２１

スキーム１４：Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（フェニルメチル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アクリルアミド及びＮ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（フェニルメチル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）エテンスルホンアミドの合成

【化１４５】



【０４５８】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４－メトキシ－３－（（フェニルメチル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）カルバメート（４７）の合成

【０４５９】

室温のピリジン（３ｍＬ）中の化合物２５（０．３ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にフェニルメタンスルホニルクロリド（０．１８ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１００℃で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物４７（０．２２０ｇ、５１．５２％）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３５）。$C_{25}H_{29}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５２７．６０；実測値：４２８．８４（Ｍ－Ｂｏｃ＋１）。

【０４６０】

Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－フェニルメタンスルホンアミド（４８）の合成

【０４６１】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物４７（０．２２ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．３９ｍＬ、５．１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、減圧下で濃縮して標記化合物４８（０．１８ｇ、定量的）を茶色のゴム状の固体として提供した。その一部をｐｒｅｐＨＰＬＣによって精製して標記化合物ＳＬ－ＩＳＴ－１９３（６ｍｇ、１１．３６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。これは、取り出されたままで純粋な位置異性体であった。
ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。$C_{20}H_{21}N_5O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：４２７．４８：実測値：４２８．２（Ｍ＋１）。

【０４６２】

合成実施例２０

Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（フェニルメチル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アクリルアミドの合成

【０４６３】

０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物４８（１２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１２ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）、続いて塩化アクリロイル（２５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を同じ温度で３０分間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（１２ｍｇ、８．８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１についての分析データを参照されたい）。

【０４６４】

合成実施例２１

Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（フェニルメチル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）エテンスルホンアミドの合成

【０４６５】

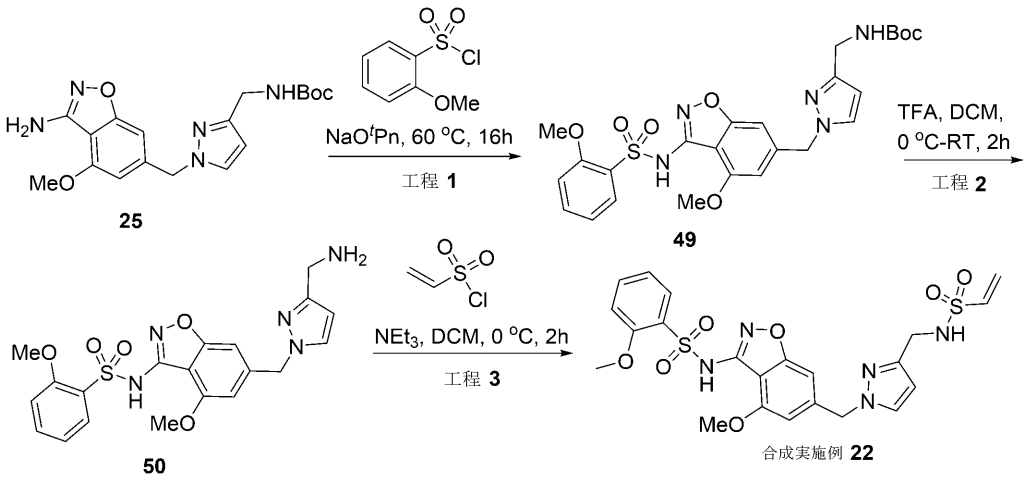
０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物４８（１２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１２ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）、続いてエテンスルホニルクロリド（４２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を同じ温度で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（５ｍｇ、３．４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０４６６】

合成実施例２２

スキーム１５：２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１４６】



【０４６７】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４メトキシ３（（２メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）カルバメート（４９）の合成

【０４６８】
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物２５（０．４５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．４９ｇ、２．４１ｍｍｏｌ）、続いてＮａＯｔＰｎ（０．３９６ｇ、３．６０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を６０～８０％酢酸エチル／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物４９（０．１３０ｇ、１９．９％）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。$C_{25}H_{29}N_5O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５４３．６０；実測値：５４２．１（Ｍ－１）。

【０４６９】
２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（５０）の合成

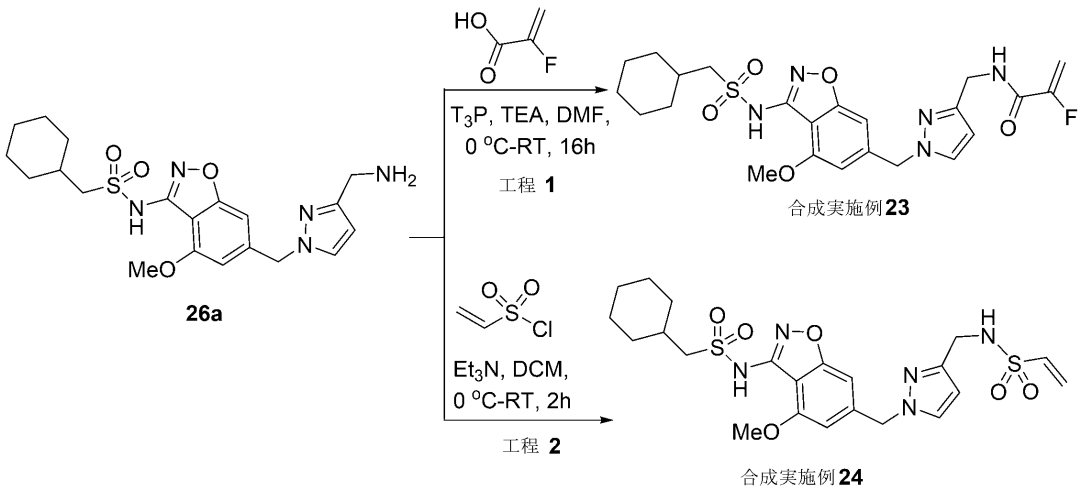
【０４７０】
０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物４９（０．１３ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．１８ｍＬ、２．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物５０（０．１ｇ、９４．３％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。$C_{20}H_{21}N_5O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：４４３．４８：実測値：４４２．４（Ｍ－１）。

【０４７１】
２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０４７２】
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物５０（０．１ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いてエテンスルホニルクロリド（２７．８５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を同じ温度で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（６ｍｇ、５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０４７３】
合成実施例２３～２４
スキーム１６：Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－２－フルオロアクリルアミド及びＮ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）エテンスルホンアミドの合成

【化１４７】



【０４７４】

合成実施例２３

Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－２－フルオロアクリルアミドの合成

【０４７５】

０℃のＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２６ａ（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１４ｍＬ、１．０３ｍｍｏｌ）及びT_3P（１６２ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、続いて２－フルオロアクリル酸（３０．６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（８．０ｍｇ、４．５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。（表１における分析データ）。

【０４７６】

合成実施例２４

Ｎ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）エテンスルホンアミドの合成

【０４７７】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物２６ａ（１５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０１ｍＬ、０．１０３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いてエテンスルホニルクロリド（４４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（５．８ｍｇ、３２％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

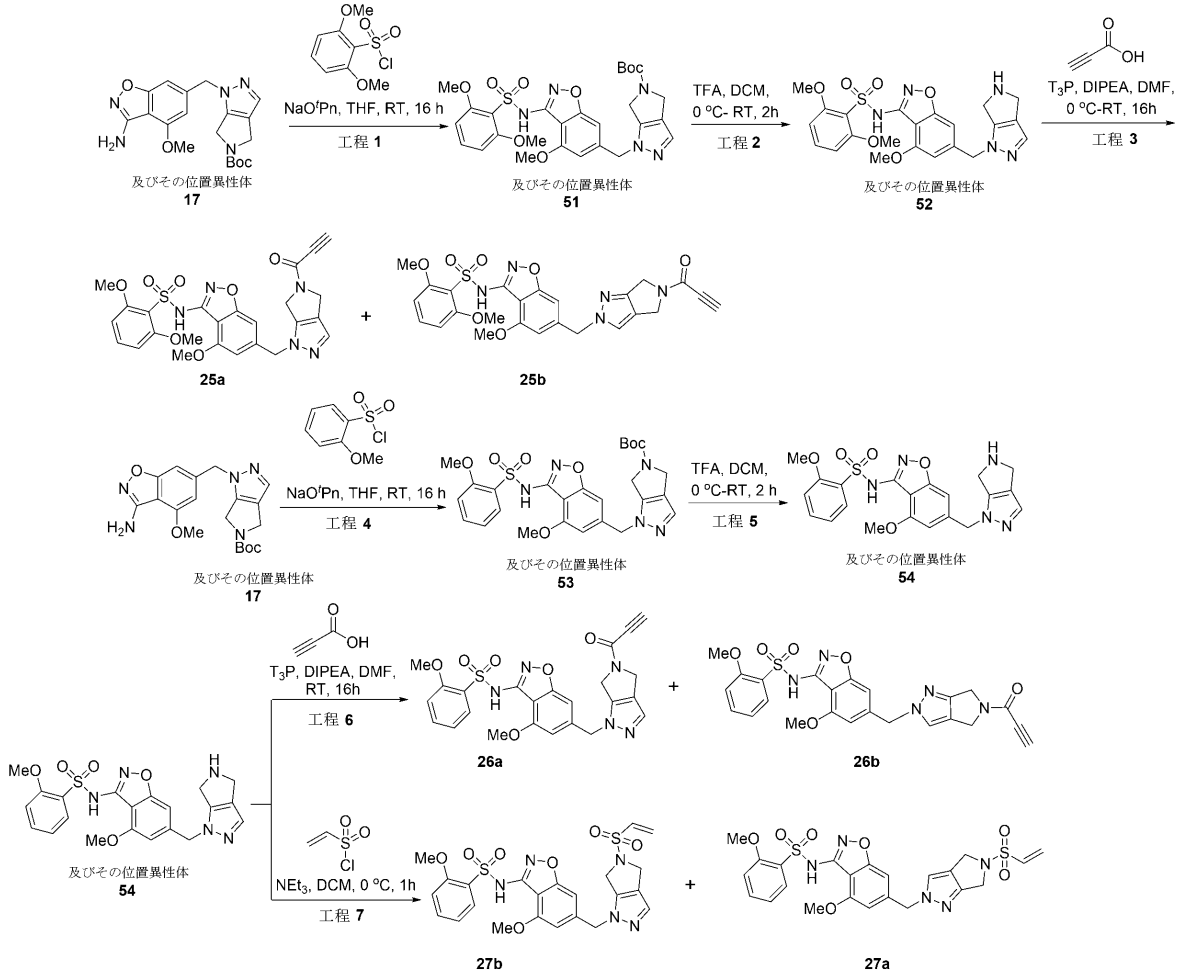
【０４７８】

合成実施例２５Ａ及び２５Ｂ、２６Ｃ及び２６Ｂ、ならびに２７Ａ及び２７Ｂ

スキーム１７：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）

ベンゼンスルホンアミド、２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－（ビニルスルホニル）－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド及び２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－（ビニルスルホニル）－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１４８】



【０４７９】

ｔｅｒｔ－ブチル１－（（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（１Ｈ）－カルボキシレート（５１及びその位置異性体）の合成

【０４８０】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物１７（０．２２ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＯ^{t}Ｐｎ（０．３７７ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）、続いて２，６－ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．４０５ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2S

O_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を５０～８０％酢酸エチル／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物５１（９１ｍｇ、２７．２２％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）をゴム状の茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。$C_{27}H_{31}N_5O_8S$について計算されたＬＣＭＳ：５８５．６３；実測値：５８６．２（Ｍ＋１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲは複雑であり、位置異性体混合物を示す。

【０４８１】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－５，６－ジヒドロ－５ｌ４－ピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（５２及びその位置異性体）の合成

【０４８２】

０℃のＤＣＭ（１ｍＬ）中の化合物５１（０．１ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．１３ｍＬ、１．７０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を提供し、エーテルでトリチュレートし、真空下で乾燥させて異性体化合物５２の標記混合物（１２０ｍｇ、粗製、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）を茶色の油として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。$C_{22}H_{23}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：４８５．５２：実測値：４８６．５０（Ｍ＋１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲは複雑であり、位置異性体混合物を示す。

【０４８３】

合成実施例２５Ａ及び２５Ｂ

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド及び２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０４８４】

０℃のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の化合物５２（０．１３ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１６ｍＬ、０．９３７ｍｍｏｌ）及びT_3P（０．１６６ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、続いてプロピオール酸（２１ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をキラルＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（７ｍｇ、５％）をオフホワイト色の固体として及び２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（８ｍｇ、５．５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。（表１における分析データ）。

【０４８５】

ｔｅｒｔ－ブチル１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（１Ｈ）－カルボキシレート（５３及びその位置異性体）の合成

【０４８６】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物１７（０．３ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－メ

トキシベンゼンスルホニルクロリド（０．３２０ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、続いてＮａＯｔＰｎ（０．４２８ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を７０～８０％酢酸エチル／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物５３（３１０ｍｇ、７１．７５％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。$C_{26}H_{29}N_5O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５５５．６１；実測値：５５６．２（Ｍ＋１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲは複雑であり、位置異性体混合物を示す。

【０４８７】

２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－５，６－ジヒドロ－５ｌ４－ピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（５４及びその位置異性体）の合成

【０４８８】

０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物５３（０．４ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．５４ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをエーテルでトリチュレートし、真空下で乾燥させて標記化合物５４（４１０ｍｇ、粗製、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。$C_{21}H_{21}N_5O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：４５５．４９：実測値：４５４．３（Ｍ－１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲは複雑であり、位置異性体混合物を示す。

【０４８９】

合成実施例２６Ａ及び２６Ｂ

２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド及び２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０４９０】

０℃のＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物５４（０．２ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．２２ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）及びT_3P（０．２７ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、続いてプロピオール酸（３０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をキラルＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（１７ｍｇ、７．６％）をオフホワイト色の固体として及び２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（１９ｍｇ、８．５５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。（表１における分析データ）。

【０４９１】

合成実施例２７Ｂ及び２７Ａ

２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－（ビニルスルホニル）－５，６－ジ

ヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド及び２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－（ビニルスルホニル）－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０４９２】

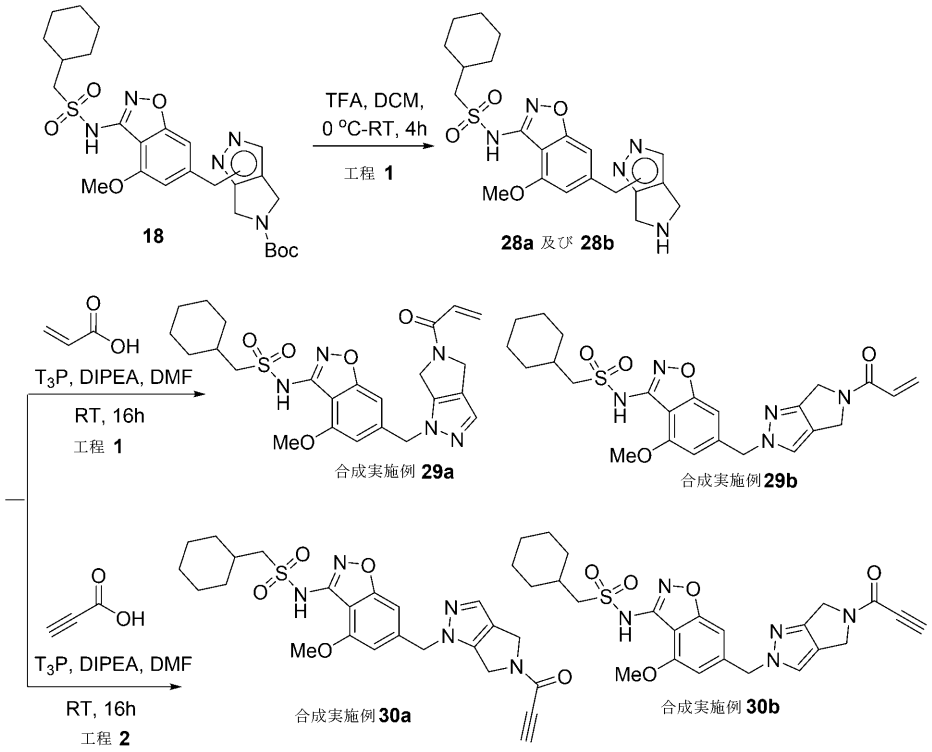
ＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物５４（０．５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．６５ｍＬ、４．５２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いてエテンスルホニルクロリド（３４３ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を同じ温度で１時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をキラルＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物２７ｂ（１２ｍｇ、２．０２％）をオフホワイト色の固体として及び２７Ａ（９ｍｇ、１．５１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。（表１における分析データ）。

【０４９３】

合成実施例２８Ａ、２８Ｂ、２９Ａ、２９Ｂ、３０Ａ及び３０Ｂ

スキーム１８：１－シクロヘキシル－Ｎ－（６－（（５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド、１－シクロヘキシル－Ｎ－（６－（（５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド、Ｎ－（６－（（５－アクリロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド、Ｎ－（６－（（５－アクリロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド、１－シクロヘキシル－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド及び１－シクロヘキシル－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミドの合成

【化１４９】



【０４９４】

合成実施例２８Ａ及び２８Ｂ

１－シクロヘキシル－Ｎ－（６－（（５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド及び１－シクロヘキシル－Ｎ－（６－（（５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミドの合成

【０４９５】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１８（１８０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．１３ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性化し、ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをジエチルエーテル／ペンタンでトリチュレートして混合物（１００ｍｇ、６７．１０％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）を白色の固体として提供し、これをキラルＨＰＬＣを使用して精製して標記化合物２８ａ：（６．５ｍｇ、４．４２％）を白色の固体として及び２８ｂ：（１２ｍｇ、８．１６％）を白色の固体として提供した。Ｃ$_{21}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_5$Ｏ$_4$Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４４５．５４；実測値：４４６．５０（Ｍ＋１）。（表１における分析データ）。

【０４９６】

合成実施例２９Ａ及び２９Ｂ

Ｎ－（６－（（５－アクリロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド及びＮ－（６－（（５－アクリロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミドの合成

【０４９７】

０℃のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の化合物１８ａ（１５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１７ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）、続いてＴ３Ｐ（１７５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のアクリル酸（２２ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をキラルＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物をＮ－（６－（（５－アクリロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド（４ｍｇ、２．４％）としてオフホワイト色の固体として及びＮ－（６－（（５－アクリロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド（６ｍｇ、３．６％）としてオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０４９８】

合成実施例３０Ａ及び３０Ｂ

１－シクロヘキシル－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド及び１－シクロヘキシル－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミドの合成

【０４９９】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－シクロヘキシル－Ｎ－（６－（（５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド及び１－シクロヘキシル－Ｎ－（６－（（５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド（１３０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（１３８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（２０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を高真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を逆相ＨＰＬＣを使用することによって精製して混合物（１６．５ｍｇ、１１．３６％、分離不可能な位置異性体混合物として単離された）をオフホワイト色の固体として得た。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。位置異性体混合物をキラルＨＰＬＣによって再度精製して標記化合物を３０ａ（８ｍｇ、５．５％）としてオフホワイト色の固体として及び３０ｂ（８．５ｍｇ、５．８％）としてオフホワイト色の固体として提供した（表１における分析データ）。

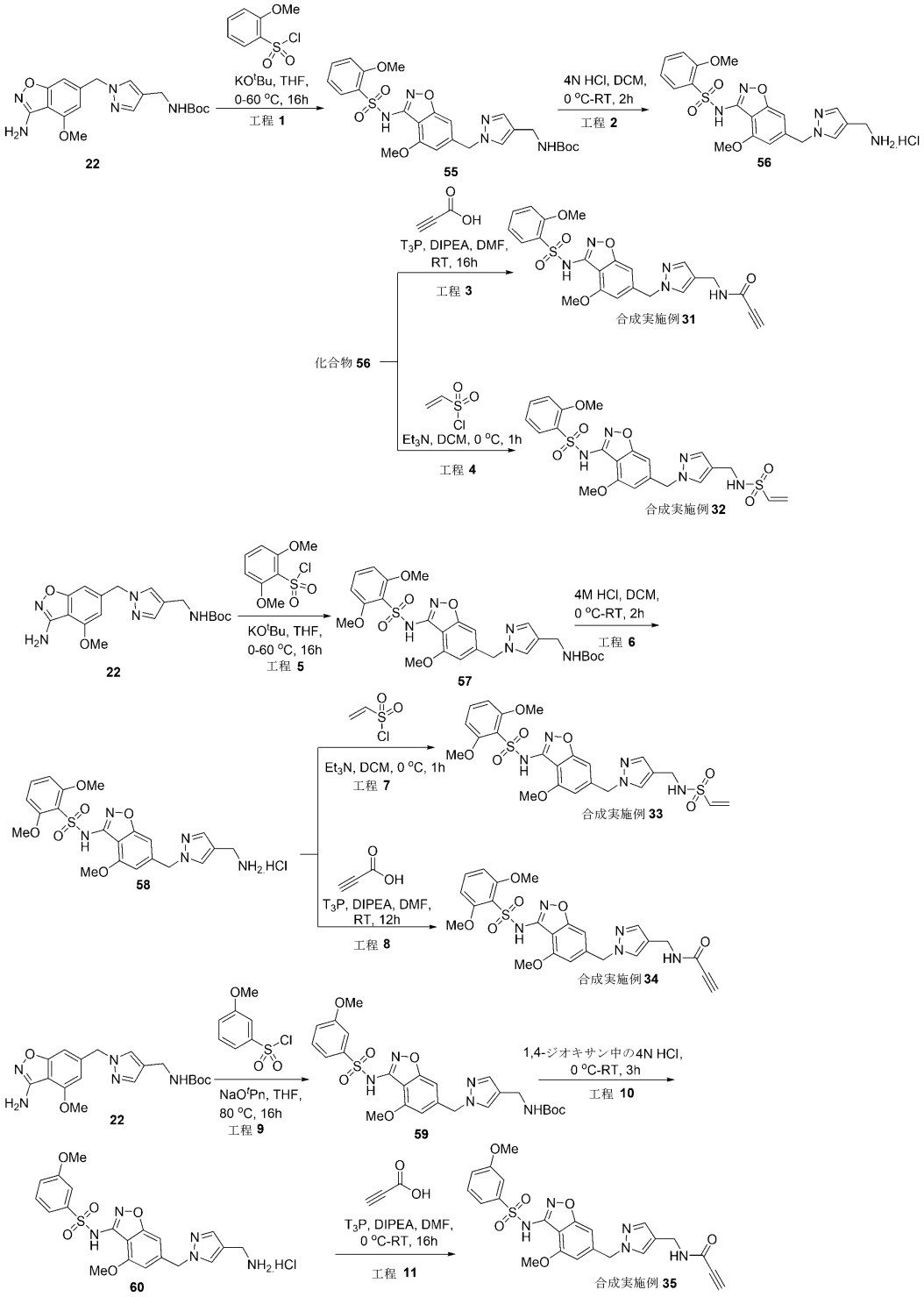
【０５００】

合成実施例３１～３５

スキーム１９：Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミド、２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４

－メトキシ－６－（（４－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、Ｎ－（（１－（（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミド及びＮ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（３－メトキシフェニル）スルホンアミド）－ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【化１５０】



【０５０１】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホ

ンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（５５）の合成

【０５０２】

０℃のＴＨＦ（４ｍＬ）中の化合物２２（０．２５０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＫＯ^{t}Ｂｕ（０．２２５ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、続いて２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．１６６ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物５５（０．０８１ｇ、２２．３％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．３５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．１０（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）；$C_{25}H_{29}N_5O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５４３．６０；実測値：５４５．２（Ｍ＋２）。

【０５０３】

Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（５６）の合成

【０５０４】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物５５（８０ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ（０．１５ｍＬ、０．５８９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物５６（７０ｍｇ、９８％、ＨＣｌ塩）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．１７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ブロード ｓ，２Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）；$C_{20}H_{22}ClN_5O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：４７９．９４；実測値：４４４．０８（Ｍ＋１）。塩をいかなるさらなる精製もせずに次の工程に用いた。

【０５０５】

合成実施例３１

Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０５０６】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物５６（７０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０８ｍＬ、０．４３７ｍｍｏｌ）、続いてＴ$_3$Ｐ（６９ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（１５．２ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリン

グした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（２７ｍｇ、３７．３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５０７】

合成実施例３２

２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０５０８】

０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物５６（７０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０６ｍＬ、０．４３５ｍｍｏｌ）、続いてエテンスルホニルクロリド（１９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を同じ温度で１時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（１ｍｇ、１．２％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％Ｅ．Ａ．（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５０９】

合成実施例３３

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（５７）の合成

【０５１０】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物２２（１ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＫＯｔＢｕ（８．０ｍＬ、８．０３ｍｍｏｌ）、続いて２，６－ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド（９５０ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して化合物５７（６５０ｍｇ、４２．３１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００ＥｔＯＡｃ（R_f：０．６）。$C_{26}H_{31}N_5O_8S$について計算されたＬＣＭＳ：５７３．１９；実測値：５７３．３０（Ｍ＋）。

【０５１１】

Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（５８）の合成

【０５１２】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物５７（０．６５ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（１．４ｍＬ、５．６６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をEt_2Oで洗浄して標記化合物５８（５００ｍｇ、８７．０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．１）。$C_{21}H_{23}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：４７３．１４；実測値：４７４．３０（Ｍ＋１）。

【０５１３】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０５１４】
０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物５８（７０ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０６ｍＬ、０．４１１ｍｍｏｌ）、続いてエテンスルホニルクロリド（１９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（７．６ｍｇ、９．８７％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％Ｅ．Ａ．（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５１５】
合成実施例３４
Ｎ－（（１－（（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０５１６】
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物５８（６０ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０６３ｍＬ、０．３５３ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（４４．５ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を室温で５分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（１２．２ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（７ｍｇ、１１．３％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５１７】
合成実施例３５
ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４メトキシ－３－（（３－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（５９）の合成

【０５１８】
室温のＴＨＦ（４ｍＬ）中の化合物２２（０．４００ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にNaO^tPn（０．３５３ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を１５分間撹拌した。３－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．３３ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応物を８０℃で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を０℃に冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を７０～８０％酢酸エチル／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーを使用することによって精製して標記化合物５９（２４８ｍｇ、４２．６％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f．０．２）；$C_{25}H_{29}N_5O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５４３．６０：実測値：５４４．２（Ｍ＋１）。

【０５１９】
Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－３－メトキシベンゼンスルホンアミド（６０）の合成

【０５２０】
０℃の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の化合物５９（０．４ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．４ｍＬ）を添加し、反応物を室温で３時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル／ヘプタンで洗浄して標記化合物６０（２５０ｍｇ

、７０．８％）を淡茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）： δ １０．１７（ｓ， １Ｈ）， ８．１０ （ｂｒ ｓ， ３Ｈ）， ７．９２ （ｓ， ２Ｈ）， ７．５９－７．５０ （ｍ， ４Ｈ）， ７．２５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， １Ｈ），６．８７ （ｓ， １Ｈ），６．８１ （ｓ， １Ｈ），５．４５ （ｓ， ２Ｈ），３．８６ （ｓ， ３Ｈ），３．８０ （ｓ， ３Ｈ）；Ｃ$_{20}$Ｈ$_{22}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{5}$Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５４０．４９；実測値：４４４．０８（遊離塩基＋１）。

【０５２１】

Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（３－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０５２２】

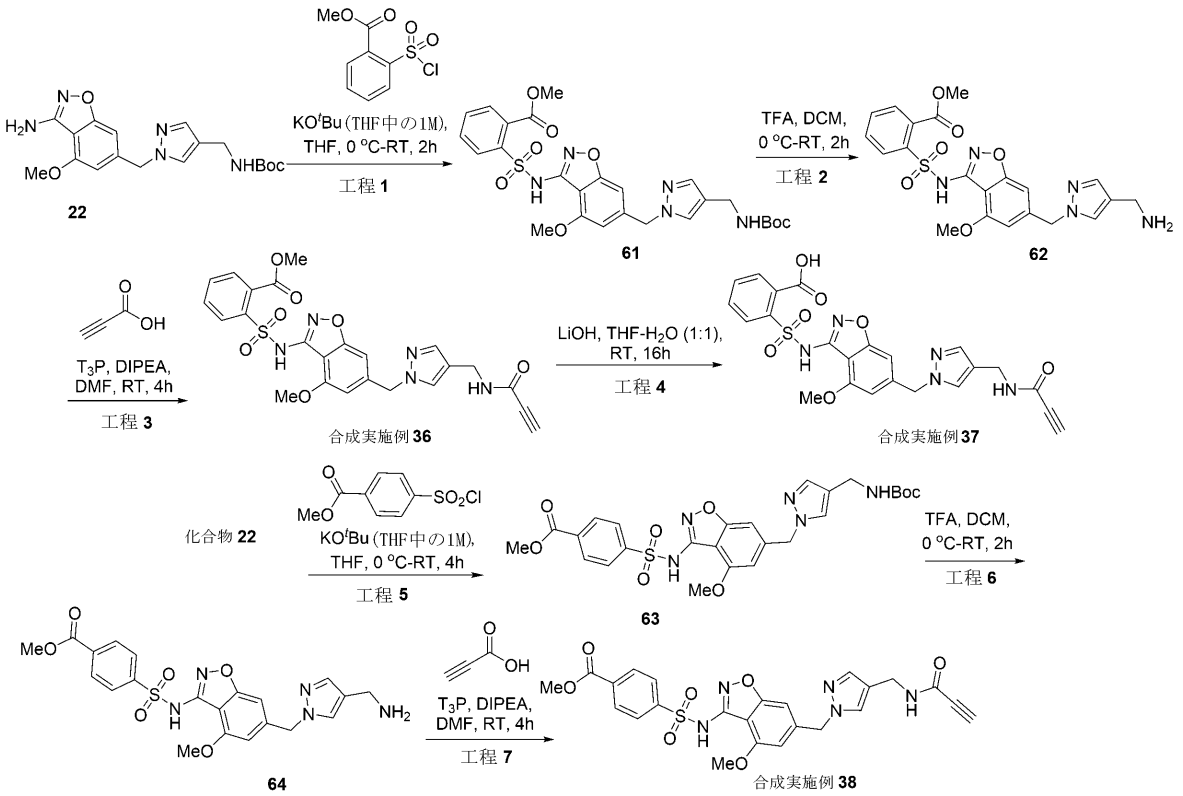
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物６０（１２５ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）、続いてＴ$_{3}$Ｐ（２７０ｍｇ、０．８４６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で５分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（３９．５ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（１４．２ｍｇ、１１．０２％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５２３】

合成実施例３６～３８

スキーム２０：メチル２－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート、２－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）安息香酸及びメチル４－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエートの合成

【化１５１】



【０５２４】

メチル２－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート（６１）の合成

【０５２５】

０℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物２２（１ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のＫＯ^{t}Ｂｕの１Ｍ溶液（８ｍＬ、８．０３ｍｍｏｌ）、続いてメチルメチル－２－（クロロスルホニル）ベンゾエート（１．２５ｇ、５．３４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を同じ温度で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物６１（０．０６５ｇ、４３．９％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．３５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６７（ｍ，４Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，６Ｈ，統合），１．３５（ｓ，９Ｈ）；$C_{26}H_{29}N_5O_8S$について計算されたＬＣＭＳ：５７１．６１；実測値：５７２．２０（Ｍ＋１）。

【０５２６】

メチル２－（Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート（６２）の合成

【０５２７】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物６１（１００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液

に、ＴＦＡ（１．３２ｍＬ、１７．５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物６２（７５ｍｇ、９０．９０％）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。$C_{21}H_{21}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：４７１．５０；実測値：４７２．３（Ｍ＋１）。

【０５２８】

合成実施例３６

メチル２－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエートの合成

【０５２９】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物６２（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（８７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．３ｍＬ）中のプロピオール酸（１４．７ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（８．５ｍｇ、７．７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５３０】

合成実施例３７

２－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）安息香酸の合成

【０５３１】

ＴＨＦ－H_2Oの１：１の混合物（２ｍＬ）中のメチル２－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（１３ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を１Ｎ　ＨＣｌで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物（６ｍｇ、６．１６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．２）（表１における分析データ）。

【０５３２】

メチル４－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート（６３）の合成

【０５３３】

０℃のＴＨＦ（４ｍＬ）中の化合物２２（０．５０ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のKO^tBuの１Ｍ溶液（４ｍＬ、４．０１ｍｍｏｌ）、続いてメチル４－（クロロスルホニル）ベンゾエート（０．６３ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物６３（０．０９０ｇ、１１．７１％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．３５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，

ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．１０（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．３７（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｍ，２Ｈ）；Ｃ$_{26}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_5$Ｏ$_8$Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５７１．６１；実測値：５７２．２（Ｍ＋１）。

【０５３４】

メチル４－（Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート（６４）の合成

【０５３５】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物６３（０．２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．４ｍＬ、３．４９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物６４（１５０ｍｇ、９０．９％）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒ$_f$：０．５）。Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_5$Ｏ$_6$Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４７１．４９；実測値：４７２．２（Ｍ＋１）。

【０５３６】

合成実施例３８

メチル４－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエートの合成

【０５３７】

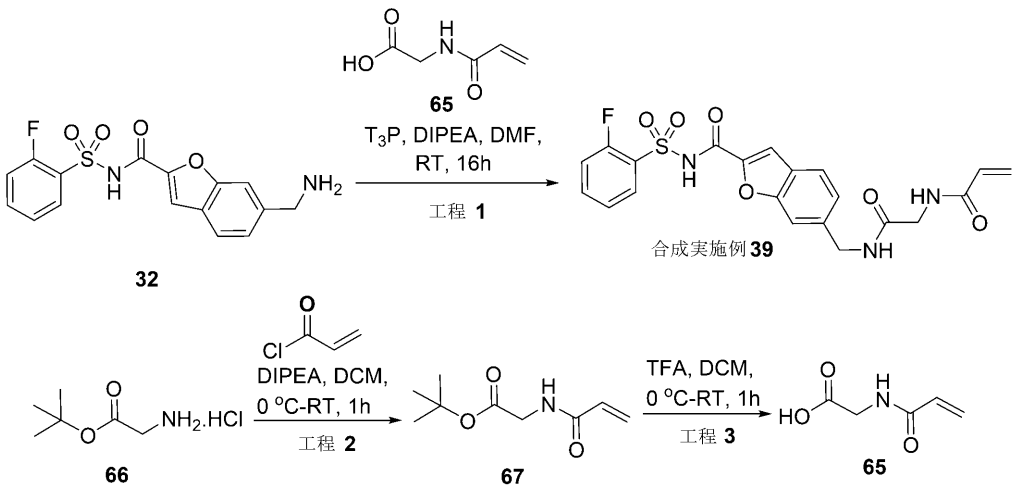
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物６４（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）、続いてＴ$_3$Ｐ（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（１５ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２．５ｍｇ、２．７１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒ$_f$：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５３８】

合成実施例３９

スキーム２１：６－（（２－アクリルアミドアセトアミド）メチル）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【化１５２】



【０５３９】

ｔｅｒｔ－ブチルアクリロイルグリシネート（６７）の合成

【０５４０】

０℃のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６６（０．５００ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（１．５５ｍＬ、８．９７ｍｍｏｌ）、続いて塩化アクリロイル（０．４ｇ、４．４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、水を添加し、ＤＣＭで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物６７（５８１ｍｇ、定量的）を黄色の液体として提供し、これをさらなる精製をせずに次の反応において使用した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２５（ｑ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）；$C_9H_{15}NO_3$について計算されたＬＣＭＳ：１８５．２２；実測値：１８７．２０（Ｍ＋２）。

【０５４１】

アクリロイルグリシン（６５）の合成

【０５４２】

０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物６７（５６０ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．４７ｍＬ、６．０５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをジエチルエーテル／ペンタンでトリチュレートして６５（４２０ｍｇ、定量的）を黄色の固体として提供し、これをさらなる精製をせずに次の反応において使用した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．４１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２８（ｑ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．１２（ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ）。^{1}Ｈ－ＮＭＲは酸プロトンを暗示しなかった。$C_5H_7NO_3$について計算されたＬＣＭＳ：１２９．１２；実測値：２５７．０５（２Ｍ－１）。

【０５４３】

６－（（２－アクリルアミドアセトアミド）メチル）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ベンゾフラン－２－カルボキサミドの合成

【０５４４】

０℃のＤＭＦ（５ｍＬ）中の３２（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．２９４ｍＬ、１．７１ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（０．２７３ｍｇ、０．８

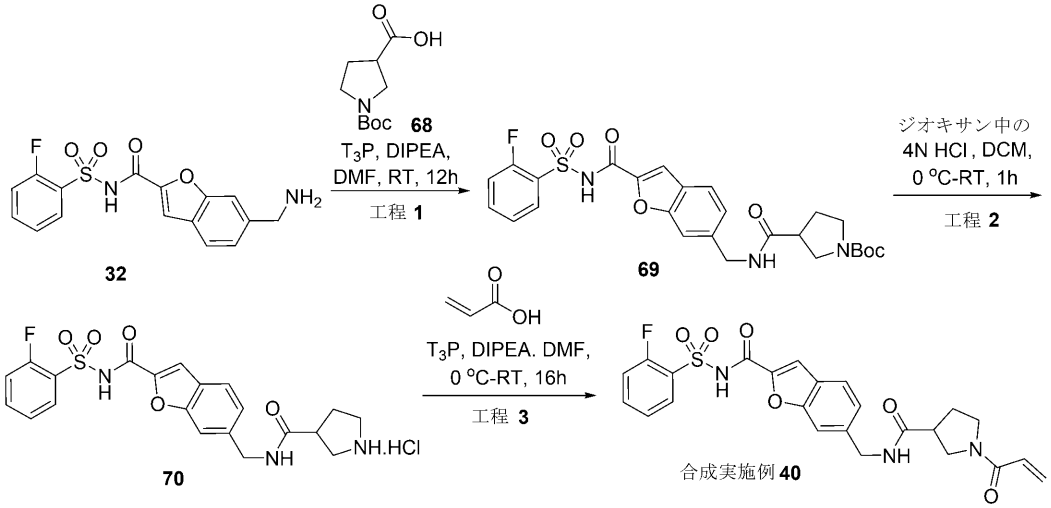
６ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を室温で２０分間撹拌した。その後、化合物６５（１１２ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、２５％ＩＰＡ／ＤＣＭで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２．５ｍｇ、１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５４５】

合成実施例４０

スキーム２２：１－アクリロイル－Ｎ－（（２－（（（２－フルオロフェニル）スルホニル）カルバモイル）ベンゾフラン－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボキサミドの合成

【化１５３】



【０５４６】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－（（（２－フルオロフェニル）スルホニル）カルバモイル）ベンゾフラン－６－イル）メチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（６９）の合成

【０５４７】

０℃のＤＭＦ（４ｍＬ）中の化合物６８（２０３ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．４４３ｍＬ、２．５８ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（４１０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を添加した。内容物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の化合物３２（３００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を添加し、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得、これをジエチルエーテル／ペンタンでトリチュレートして標記化合物６９（２２０ｍｇ、４７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）；$C_{26}H_{28}FN_3O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５４５．５８；実測値：５４７．０１（Ｍ＋１）。

【０５４８】

Ｎ（（２（（（２フルオロフェニル）スルホニル）カルバモイル）ベンゾフラン６イル）メチル）ピロリジン－３－カルボキサミド塩酸塩（７０）の合成

【０５４９】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物６９（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を添加し、反応物を室温で１時間撹

拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをＤＣＭ／ｎ－ヘプタンでトリチュレートして標記化合物７０（１７０ｍｇ、ＨＣｌ塩、９６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）；$C_{21}H_{20}ClFN_3O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：４８１．９２；実測値：４４６．２９（遊離塩基Ｍ＋１）。

【０５５０】

１－アクリロイル－Ｎ－（（２－（（（２－フルオロフェニル）スルホニル）カルバモイル）ベンゾフラン－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボキサミドの合成

【０５５１】

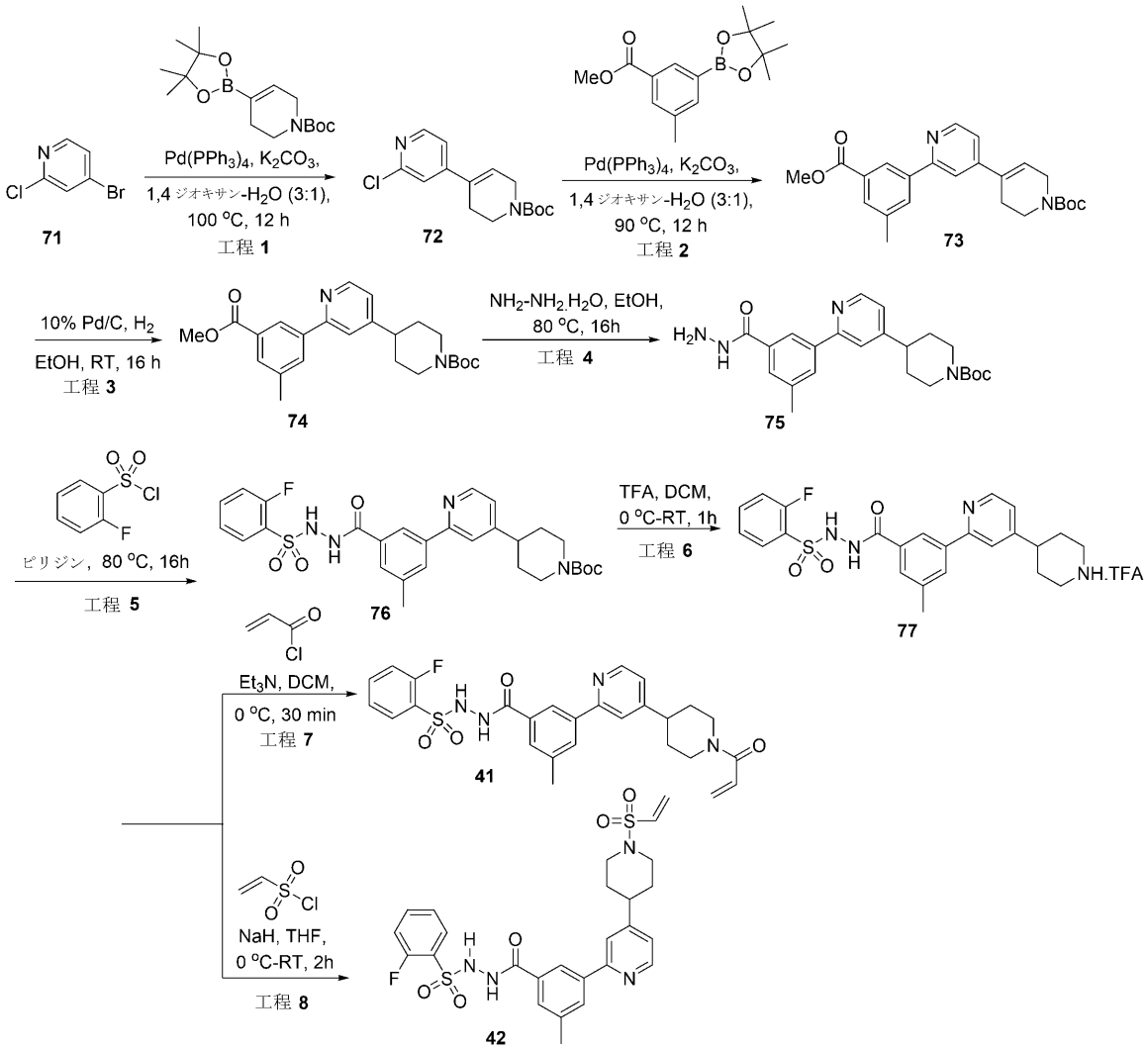
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物７０（１２０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）及び続いてT_3P（１２０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、アクリル酸（２１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を低温水でクエンチし、１０％ＩＰＡ／ＤＣＭで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得、これをｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（４．７ｍｇ、４％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５５２】

合成実施例４１及び４２

スキーム２３：Ｎ’－（３－（４－（１－アクリロイルピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－５－メチルベンゾイル）－２－フルオロベンゼンスルホノヒドラジド及び２－フルオロ－Ｎ’－（３－メチル－５－（４－（１－（ビニルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾイル）ベンゼンスルホノヒドラジドの合成

【化１５４】



【０５５３】

ｔｅｒｔ－ブチル２’－クロロ－３，６－ジヒドロ－［４，４’－ビピリジン］－１（２Ｈ）－カルボキシレート（７２）の合成

【０５５４】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（８０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－クロロピリジン７１（３ｇ、１５．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（１０．７７ｇ、７７．９４ｍｍｏｌ）、続いてＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．９ｇ、０．７７９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル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）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（５．７８ｇ、１８．６９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物７２（２．８ｇ、６１％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３５（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｓ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；$C_{15}H_{19}ClN_2O_2$について計算された

ＬＣＭＳ：２９４．７８；実測値：２９４．９７（Ｍ＋１）。
【０５５５】
ｔｅｒｔ－ブチル２’－（３－（メトキシカルボニル）－５－メトキシフェニル）－３，６－ジヒドロ－［４，４’－ビピリジン］－１（２Ｈ）－カルボキシレート（７３）の合成
【０５５６】
１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（４０ｍＬ）中の化合物７２（１ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（２．３４ｇ、１７．００ｍｍｏｌ）、続いて$Pd(PPh_3)_4$（１９６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びメチル３－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）ベンゾエート（１．１２ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物７３（１．０ｇ、７２％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．６３（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｑ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．５７－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）；$C_{24}H_{28}N_2O_4$について計算されたＬＣＭＳ：４０８．５０；実測値：４０９．０（Ｍ＋１）。
【０５５７】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（メトキシカルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７４）の合成
【０５５８】
オートクレーブにＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の化合物７３（７００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の懸濁液を入れ、混合物を窒素で５分間パージした。その後、１０％Ｐｄ／Ｃ（３５０ｍｇ）を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素ガスでパージし、水素雰囲気（１００ｐｓｉ）下で室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、これをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮した。粗生成物を０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して所望の標記化合物７４（６００ｍｇ、８５％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．６）。$C_{24}H_{30}N_2O_4$について計算されたＬＣＭＳ：４１０．５１；実測値：４１１．０８（Ｍ＋１）。
【０５５９】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（ヒドラジンカルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７５）の合成
【０５６０】
ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の化合物７４（１．０ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にヒドラジン水和物（６ｍＬ）を添加し、反応物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをＤＣＭ／ｎ－ヘプタンでトリチュレートし、減圧下で濃縮して標記化合物７５（６００ｍｇ、６０％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ９．０８（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ

），７．２６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），３．１０（ｓ，１Ｈ），２．８２－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｓ，２Ｈ），１．６２－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）；$C_{23}H_{30}N_4O_3$について計算されたＬＣＭＳ：４１０．５２；実測値：４０９．０１（Ｍ－１）。

【０５６１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７６）の合成

【０５６２】

ピリジン（３ｍＬ）中の化合物７５（３００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（１４２ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物７６（２３０ｍｇ、粗製）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）；$C_{29}H_{33}FN_4O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：５６８．６６；実測値：５６９．８６（Ｍ＋１）。

【０５６３】

２－フルオロ－Ｎ’－（３－メチル－５－（４－（ピペリジン－４－イル）ピリジン２イル）ベンゾイル）ベンゼンスルホノヒドラジド（７７）の合成

【０５６４】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物７６（２３０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．３ｍＬ、４．０４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物７７（１８０ｍｇ、ＴＦＡ塩）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。$C_{26}H_{25}F_4N_4O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：５６５．５６；実測値：４６９．１５（遊離塩基Ｍ＋１）。

【０５６５】

合成実施例４１

Ｎ’－（３－（４－（１－アクリロイルピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－５－メチルベンゾイル）－２－フルオロベンゼンスルホノヒドラジドの合成

【０５６６】

０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の７７（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．０４ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）、続いて塩化アクリロイル（８．１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を同じ温度で３０分間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用して精製して標記化合物（３．５ｍｇ、６．７３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５６７】

合成実施例４２

２－フルオロ－Ｎ’－（３－メチル－５－（４－（１－（ビニルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾイル）ベンゼンスルホノヒドラジドの合成

【０５６８】

０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物７７（２００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＨ［鉱油中の６０％分散体］（４２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を１５分間同じ温度で撹拌した。その後、エテンスルホニルクロリド（８０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせ

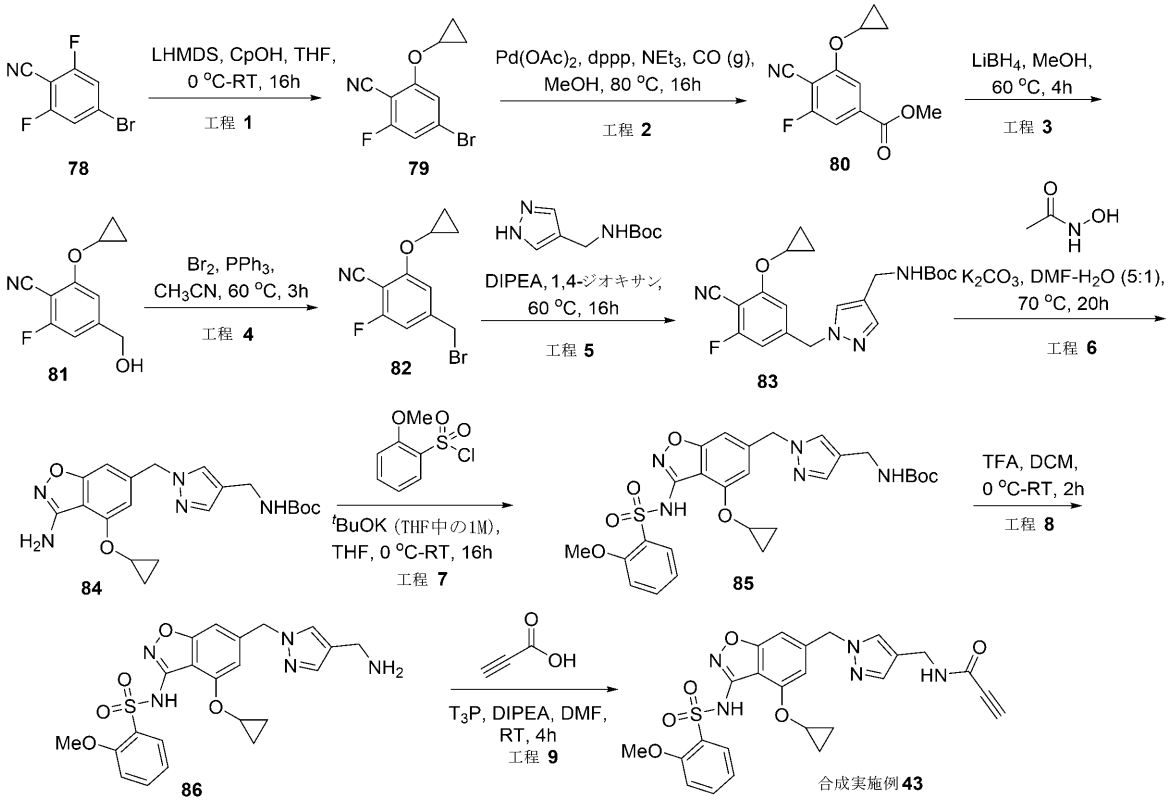
た有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（５ｍｇ、２．５３％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f．０．２）；（表１における分析データ）。

【０５６９】

合成実施例４３

スキーム２４：Ｎ－（（１－（（４－シクロプロポキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【化１５５】



【０５７０】

４－ブロモ－２－シクロプロポキシ－６－フルオロベンゾニトリル（７９）の合成

【０５７１】

０℃のＴＨＦ（５０ｍＬ）中のシクロプロパノール（１．６ｇ、２７．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のＬＨＭＤＳの１．０Ｍ溶液（２７．６４ｍＬ、２７．６４ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を同じ温度で１時間撹拌した。その後、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物７８（５ｇ、２３．０４ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を添加し、得られた反応混合物を室温で１６時間徐々に撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物７９（２．５ｇ、４２．３７％）を淡黄色の液体として提供した。ＴＬＣ：３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．５７（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１６（ｍ，１Ｈ），０．９１－０８６（ｍ，２Ｈ），０．８５－０．７９（ｍ，２Ｈ）；$C_{10}H_7BrFNO$について計算されたＬＣＭＳ：２５６．０７；実測値：２５６．１（Ｍ＋１）。

【０５７２】
メチル４－シアノ－３－シクロプロポキシ－５－フルオロベンゾエート（８０）の合成
【０５７３】
ＭｅＯＨ（７０ｍＬ）中の化合物７９（２．８ｇ、１０．９３ｍｍｏｌ）のアルゴンパージされた溶液にＴＥＡ（４．７３ｍＬ、３２．８０ｍｍｏｌ）、続いてＰｄ（ＯＡＣ）$_2$（０．１２２ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及び１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（０．４５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を再度アルゴンで１５分間パージした。その後、得られた反応混合物にＣＯ（ｇ）を充填し、反応物をスチールボム内で８０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、これを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製化合物を１０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物８０（１．７６ｇ、６８．７１％）を淡黄色の液体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），０．８１（ｓ，２Ｈ）；$C_{12}H_{10}FNO_3$について計算されたＬＣＭＳ：２３５．２１；実測値：２３６．４０（Ｍ＋１）。
【０５７４】
２－シクロプロポキシ－６－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ベンゾニトリル（８１）の合成
【０５７５】
室温のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物８０（２ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に$LiBH_4$（０．５６ｇ、２５．５０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物８１（１．５ｇ、粗製）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．３１（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．５２（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｓ，１Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），０．７７（ｓ，２Ｈ）；$C_{11}H_{10}FNO_2$について計算されたＬＣＭＳ：２０７．２０；実測値：２０８．２（Ｍ＋１）。
【０５７６】
４－（ブロモメチル）－２－シクロプロポキシ－６－フルオロベンゾニトリル（８２）の合成
【０５７７】
０℃のＡＣＮ（１５ｍＬ）中の化合物８１（１．５ｇ、７．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にPPh_3（３．０３ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）、続いてBr_2（０．６１ｍＬ、１２．００ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を２０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物８２（１．５ｇ、７６．９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），０．７８（ｓ，２Ｈ）；$C_{11}H_9BrFNO$について計

算されたＬＣＭＳ：２７０．１０；実測値：２６９．７（Ｍ－１）。
【０５７８】
ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（４－シアノ－３－シクロプロポキシ－５－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（８３）の合成
【０５７９】
室温の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の化合物８２（１．５ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（１．９３ｍＬ、１１．１０ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１．２ｇ、６．１０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で１６時間加熱した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を３０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエン法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物８３（１．２５ｇ、５８．４１％）を黄色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７２ （ｓ，１Ｈ），７．４０ （ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１３ （ｍ，２Ｈ），６．７５ （ｄ，Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．４１ （ｓ，２Ｈ），４．０５ （ｓ，２Ｈ），４．００－３．９６ （ｍ，１Ｈ），１．３７ （ｓ，９Ｈ），０．８４ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，２Ｈ），０．７４ （ｓ，２Ｈ）；$C_{20}H_{23}FN_4O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３８６．４３；実測値：３８７．４３（Ｍ＋１）。
【０５８０】
ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－シクロプロポキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（８４）の合成
【０５８１】
室温のＤＭＦ：H_2Oの６：１の混合物（７ｍＬ）中の化合物８３（１．１ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（０．６４ｇ、８．５４ｍｍｏｌ）及び続いてK_2CO_3（１．９７ｇ、１４．２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を５０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物８４（０．９０ｇ、７９．６４％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３０）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．６８ （ｓ，１Ｈ），７．３６ （ｓ，１Ｈ），７．１４ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．８５ （ｓ，１Ｈ），６．７１ （ｓ，１Ｈ），５．８２ （ｓ，２Ｈ），５．３７ （ｓ，２Ｈ），４．０５－４．００ （ｍ，１Ｈ），３．９６－３．９２ （ｍ，２Ｈ），１．３６ （ｓ，９Ｈ），０．８１ （ｄ，Ｊ ＝ ４．０ Ｈｚ，４Ｈ）；$C_{20}H_{25}N_5O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３９９．４５；実測値：４００．０２（Ｍ＋１）。
【０５８２】
ｔｅｒｔブチル（（１（（４シクロプロポキシ３（（２メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（８５）の合成
【０５８３】
０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物８４（０．３ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のKO^tBuの１．０Ｍ溶液（２．２５ｍＬ、２．２５ｍｍｏｌ）、続いて２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．３１ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合

物を酢酸エチルで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物８５（０．１８０ｇ、４２．５５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．１１ （ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７９（ｄ，Ｊ＝６．８，Ｈｚ，１Ｈ），７．６７ （ｓ，１Ｈ），７．６２（ｂｒｓ，２Ｈ），７．３６ （ｓ，１Ｈ），７．１８ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．１０ （ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．８８ （ｓ，１Ｈ），５．４１ （ｓ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．６７ （ｓ，３Ｈ），１．３６ （ｓ，９Ｈ），０．７８ （ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），０．６３ （ｓ，２Ｈ）；$C_{27}H_{31}N_5O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５６９．６３；実測値：５７０．８（Ｍ＋１）。

【０５８４】

Ｎ－（４－シクロプロポキシ－６－（（４－（（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（８６）の合成

【０５８５】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物８５（０．１５ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．２ｍＬ、２．６３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをジエチルエーテル／ヘプタンで洗浄して標記化合物８６（０．１ｇ、８０．８％）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。$C_{22}H_{23}N_5O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：４６９．５２；実測値：４７０．４（Ｍ＋１）。

【０５８６】

Ｎ－（（１－（（４－シクロプロポキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０５８７】

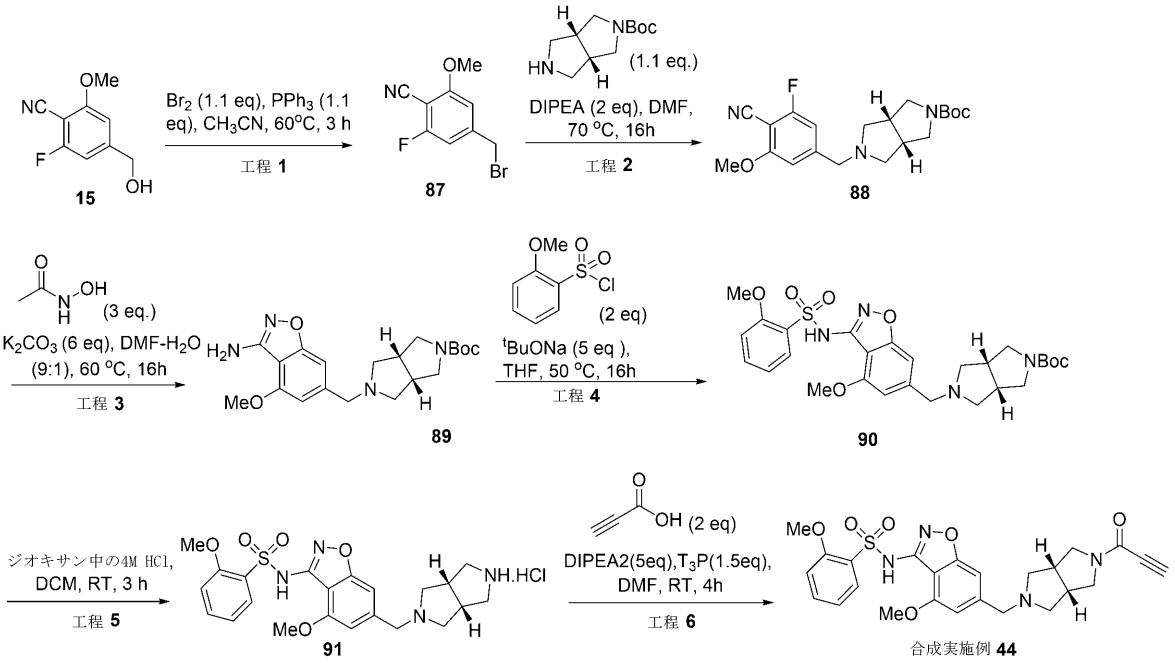
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物８６（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）、続いてT_3P（８７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、内容物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．３ｍＬ）中のプロピオール酸（１７．６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（５ｍｇ、４．５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（表１における分析データ）。

【０５８８】

合成実施例４４

スキーム２５：２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（（３ａＲ，６ａＳ）－５－プロピオロイルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１５６】



【０５８９】

４－（ブロモメチル）－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル（８７）の合成

【０５９０】

０℃のＡＣＮ（１５ｍＬ）中の２－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）－６－メトキシベンゾニトリル１５（３ｇ、１６．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にPPh_3（６．９４ｇ、２６．４６ｍｍｏｌ）、続いてBr_2（１．３４ｍＬ、２６．４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で３時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を２０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物８７（３ｇ、７４．６２％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４５）。Ｃ９Ｈ７ＢｒＦＮＯについて計算されたＬＣＭＳ：２４２．９７；実測値：２４４．７（Ｍ＋２）。

【０５９１】

ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，６ａＳ）－５－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（８８）の合成

【０５９２】

室温のＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル８７（０．５ｇ、２．０４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート８７（０．４７８ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、続いてＤＩＰＥＡ（１．１４ｍＬ、４．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物８８（０．５５０ｇ、７１．５２％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：９０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４０）。１Ｈ　ＮＭＲは複雑であり、位置異性体混合物を示す。Ｃ２０Ｈ２６ＦＮ３Ｏ３について計算されたＬＣＭＳ：３７５．２０；実測値：３７６．４２（Ｍ＋１）

【０５９３】

ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，６ａＳ）－５－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（８９）の合成

【０５９４】

室温のＤＭＦ：H_2Oの混合物（２０ｍＬ、１８：２）中のｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，６ａＳ）－５－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート８８（０．８５ｇ、２．２６ｍｍｏｌ）の化合物の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（０．４ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）及び続いてK_2CO_3（１．８７ｇ、１３．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をＤＣＭ中の１～５％ＭｅＯＨのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュのシリカ）によって精製して標記化合物８９（８００ｍｇ、９２％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。Ｃ２０Ｈ２８Ｎ４Ｏ４について計算されたＬＣＭＳ：３８８．２１；実測値：３８９．４（Ｍ＋１）

【０５９５】

ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，６ａＳ）－５－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（９０）の合成

【０５９６】

室温のＴＨＦ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，６ａＳ）－５－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート８９（０．１５ｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にｔＢｕＯＮａ（０．１８６ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間撹拌し、続いて３－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．１５９ｇ、０．７７２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物を５％メタノール／ＤＣＭ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物９０（０．２ｇ、９３．０２％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．５０）。Ｃ２７Ｈ３４Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５５８．２１；実測値：５５９．０２（Ｍ＋１）

【０５９７】

Ｎ－（６－（（（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（９１）の合成

【０５９８】

０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，６ａＳ）－５－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート９０（０．８ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４ＭＨＣｌ（５ｍＬ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物９１（０．６９０ｇ、９７．４５％、ＨＣｌ塩）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２２Ｈ２７ＣｌＮ４Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４９４．１４；実測値：ＮＡ（Ｍ＋１）。塩をいかなるさらなる精製もせずに次の工程のために用いた。

【０５９９】

２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（（３ａＲ，６ａＳ）－５－プロピオロイ

ルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０６００】

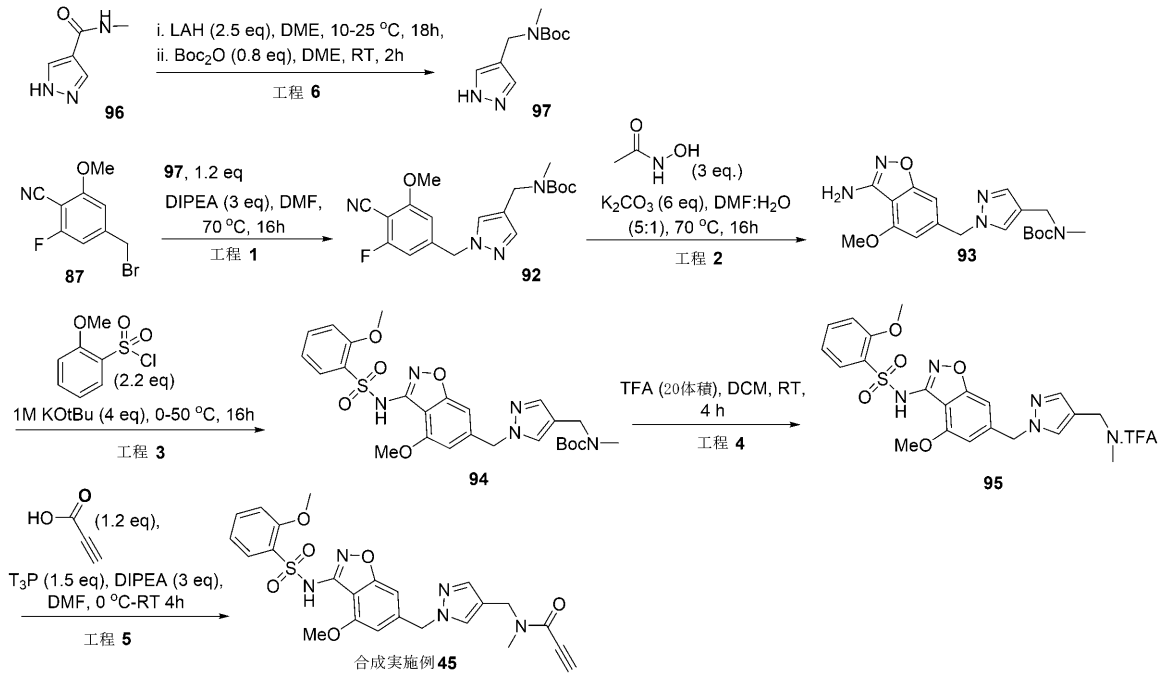
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（６－（（（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩９１（０．２ｇ、０．４０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１７６ｍＬ、１．０１ｍｍｏｌ）、T_3P（０．１９２ｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）、続いてプロピオール酸（５６ｍｇ、０．８０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の固体を得た。粗製物を５％～１０％のグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーを介して精製して化合物を得、これをｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（５５ｍｇ、２６．６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０６０１】

合成実施例４５

スキーム２６：Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－Ｎ－メチルプロピオールアミドの合成

【化１５７】



【０６０２】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）（メチル）カルバメート（９２）の合成

【０６０３】

室温のＤＭＦ（１２ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル８７（１．２ｇ、４．９１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（２．５７ｍＬ、１４．７５ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌し、続いてｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）（メチル）カルバメート９７（１．２ｇ、５．８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０

～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィー（１００～２００メッシュ）によって精製して標記化合物９２（０．６ｇ、３３．３３％）をゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３０）$C_{19}H_{23}FN_4O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３７４．１８；実測値：３７５．３。

【０６０４】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）（メチル）カルバメート（９３）の合成

【０６０５】

室温のＤＭＦ：H_2Oの溶液（５ｍＬ、５：１）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）（メチル）カルバメート９２（０．５ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシルアセトアミド（０．３５ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．１ｇ、７．９８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、水及び酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮してｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）（メチル）カルバメート９３（０．４ｇ、７７．３６％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．２０）。$C_{19}H_{25}N_5O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３８７．１９；実測値：３８８．４（Ｍ＋１）。

【０６０６】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）（メチル）カルバメート（９４）の合成

【０６０７】

０℃のＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）（メチル）カルバメート９３（０．３３ｇ、０．８５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のＫＯｔＢｕの１．０Ｍ溶液（３．４ｍＬ、３．４０６ｍｍｏｌ）、続いて２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（３８６ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュ（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物９４（０．１３０ｇ、２７．４２％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．５）。$C_{26}H_{31}N_5O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５５７．１９；実測値：５５８．５（Ｍ＋１）。

【０６０８】

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－Ｎ－メチルアセトアミド（９５）

【０６０９】

０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）（メチル）カルバメート９４（１３ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．５２ｍＬ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物９５（１００ｍｇ、９４％）を茶色のゴム状の固体として提供した

。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２３Ｈ２２Ｆ３Ｎ５Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５５３．１２；実測値：４５８．０（Ｍ＋１）。これをいかなるさらなる精製もせずに次の工程のために用いた。

【０６１０】

Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－Ｎ－メチルプロピオールアミドの合成

【０６１１】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－Ｎ－メチルアセトアミド９５（９０ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０８ｍＬ、０．４８７ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（７７ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１５分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（１３．６ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下して添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（３９ｍｇ、８５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（表１についての分析データを参照されたい）。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４）。Ｃ２４Ｈ２３Ｎ５Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５０９．１４；実測値：５１０．１（Ｍ＋１）（分析データについて表１を参照されたい）。

【０６１２】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）（メチル）カルバメート（９７）の合成

【０６１３】

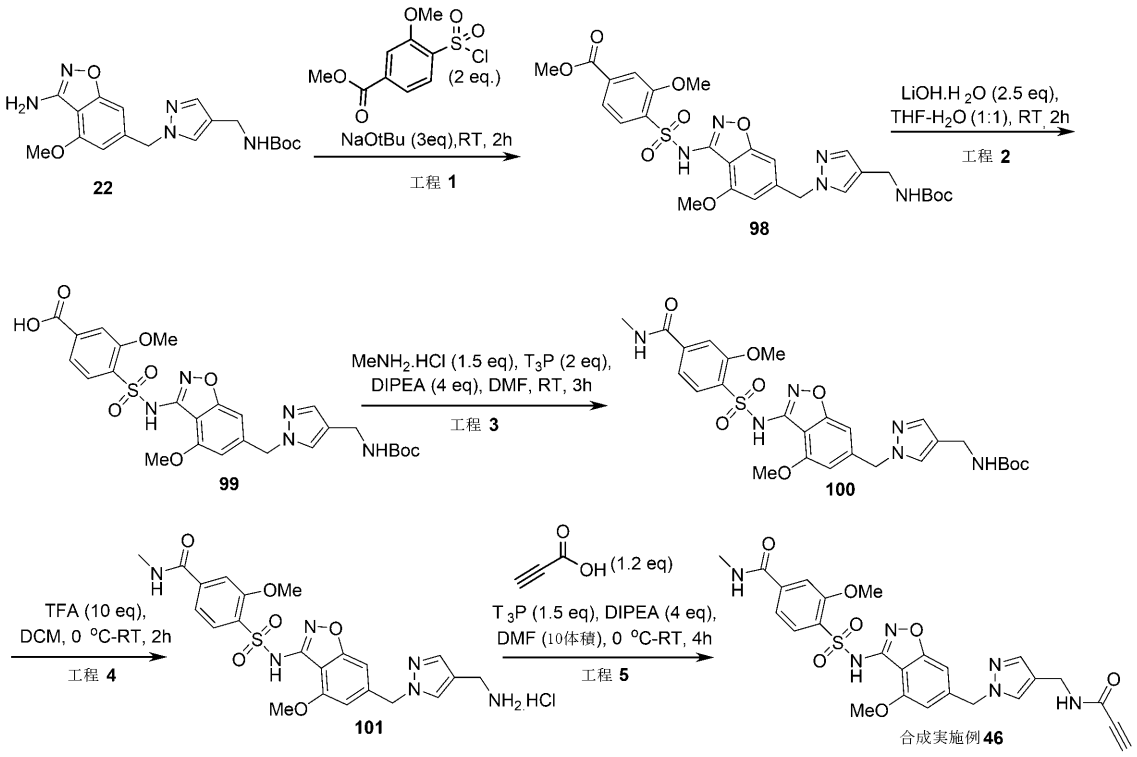
－１０℃のＤＭＦ（１０ｍＬ）中のＮ－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド９６（２ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬＡＨ（１．５ｇ、３９．９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０℃で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を２０％ＮａＯＨ（１００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を収集し、$(Boc)_2O$（２．７８ｍＬ、１２．７８ｍｍｏｌ）を滴下して添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュ）によって精製して標記化合物９７（１．２ｇ、３５．６％）を提供した。ＴＬＣ：２０％ＥＡ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３）。$C_{10}H_{17}N_3O_2$について計算されたＬＣＭＳ：２１１．１３；実測値：２１２．６０（Ｍ＋１）。

【０６１４】

合成実施例４６

スキーム２７：－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベンズアミドの合成

【化１５８】



【０６１５】

メチル４－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－３－メトキシベンゾエート（９８）

【０６１６】

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート２２（２００ｍｇ、０．５３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＯｔＢｕ（１５４ｍｇ、１．６０５ｍｍｏｌ）、続いてメチル４－（クロロスルホニル）－３－メトキシベンゾエート（２８３ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、次いで酢酸エチル抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物９８（９２ｍｇ、２８．５７％）、黄色の固体を提供した。ＴＬＣ：１００　ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．６）。Ｃ２７Ｈ３１Ｎ５Ｏ９Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６０１．１８；実測値：６０２．５（Ｍ＋１）。

【０６１７】

４－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－３－メトキシ安息香酸（９９）の合成

【０６１８】

ＴＨＦ－H_2Oの溶液（１．６ｍＬ、１：１）中のメチル４－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－３－メトキシベンゾエート９８（８０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬｉＯＨ．H_2O（１３．９６ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水性層を１Ｎ　ＨＣｌ（ｐＨ＝５）で中和し、１０％ＭｅＯＨ

／ＤＣＭで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製標記化合物９９（７０ｍｇ、８９．７４％）をゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．２）Ｃ２６Ｈ２９Ｎ５Ｏ９Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５８７．１７；実測値：５８９．０８（Ｍ＋１）。

【０６１９】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシ－４－（メチルカルバモイル）フェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１００）の合成

【０６２０】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－３－メトキシ安息香酸９９（６０ｍｇ、０．１０２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にメチルアミン塩酸塩（１０．３４ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０７１ｍＬ、０．４０８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１２９ｍＬ、０．２０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物１００（７０ｍｇ、粗製）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。Ｃ２７Ｈ３２Ｎ６Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６００．２０；実測値：６０１．８（Ｍ＋１）。粗製化合物をいかなる精製もせずに次の反応のために使用した。

【０６２１】

４－（Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド塩酸塩（１０１）の合成

【０６２２】

０℃のＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシ－４－（メチルカルバモイル）フェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート１００（７０ｍｇ、０．１１６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．０９４ｍＬ、１．１６５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと共蒸留して標記化合物１０１（７２ｍｇ、粗製）を茶色の油として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．３）。Ｃ２２Ｈ２５ＣｌＮ６Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５３６．１２：実測値：５０１．５０（Ｍ＋１）。

【０６２３】

３－メトキシ－４－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベンズアミドの合成

【０６２４】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド塩酸塩１０１（５０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にプロピオール酸（７．８ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）、続いてＤＩＰＥＡ（０．０６４ｍＬ、０．３７２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１０分間撹拌し、T_3P（４４ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（７ｍｇ、１３．７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣ

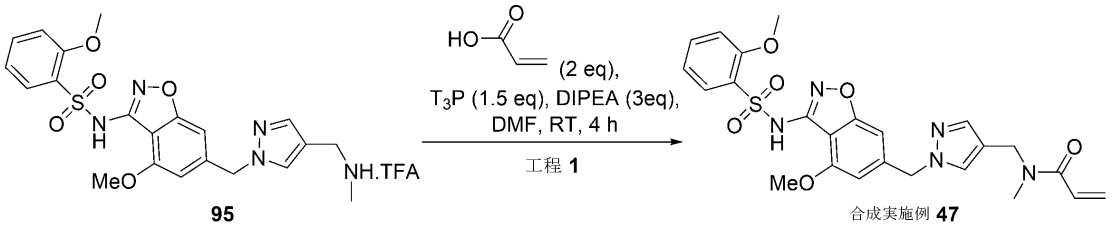
Ｍ（Ｒｆ：０５）。（分析データについて表１を参照されたい）

【０６２５】

合成実施例４７

スキーム２８：Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－Ｎ－メチルアクリルアミドの合成

【化１５９】



【０６２６】

Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－Ｎ－メチルアクリルアミドの合成

【０６２７】

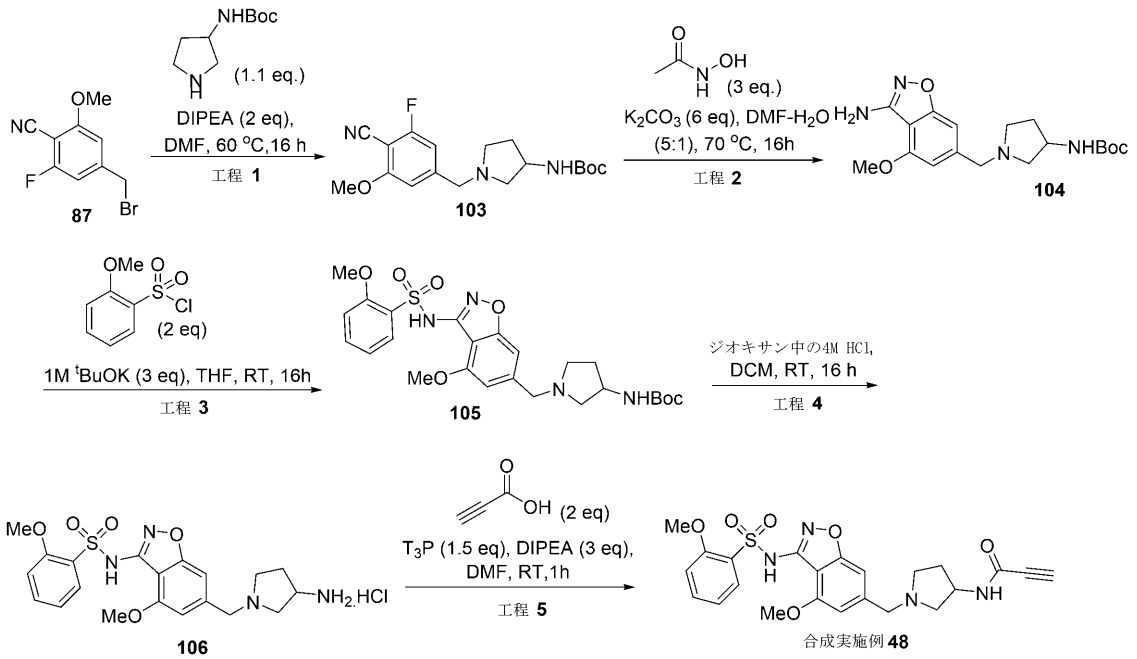
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（（メチル（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド９５（０．１００ｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０９４ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１１４ｍＬ、０．２７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１０分間撹拌し、続いてＤＭＦ（０．３ｍＬ）中のアクリル酸（２５ｍｇ、０．３６０ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下して添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（３２ｍｇ、３４．７８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（表１についての分析データを参照されたい）

【０６２８】

合成実施例４８

スキーム２９：Ｎ－（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）プロピオールアミドの合成

【化１６０】



【０６２９】

ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１０３）の合成

【０６３０】

室温のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル８７（１．５ｇ、６．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（２．１４ｍＬ、１２．２８ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメート（１．２５ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で１６時間加熱した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１０３（１ｇ、４６．７２％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ１８Ｈ２４ＦＮ３Ｏ３について計算されたＬＣＭＳ：３４９．１８；実測値：３５０．４（Ｍ＋１）。

【０６３１】

ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１０４）の合成

【０６３２】

室温のＤＭＦ：H_2O（７ｍＬ、６：１）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピロリジン－３－イル）カルバメート１０３（１ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（０．６４４ｇ、８．５９ｍｍｏｌ）及び続いてK_2CO_3（２．３７ｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１０４（６００ｍｇ、５８．２５％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．５０）；Ｃ１８Ｈ２６Ｎ４Ｏ４について計算されたＬＣＭＳ：３６２．２０；実測値：３６３．０２（Ｍ＋１）。

【０６３３】

ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）カル

バメート（１０５）の合成

【０６３４】

０℃のＴＨＦ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）カルバメート１０４（０．６ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のＫＯｔＢｕの１Ｍ溶液（５．０ｍＬ、４．９６ｍｍｏｌ）、続いて３－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．６８１ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を７０～８０％酢酸エチル／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュ）を使用することによって精製して標記化合物１０５（３００ｍｇ、３４．０９％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ．０．５）；Ｃ２５Ｈ３２Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５３２．２０：実測値：５３３．０２（Ｍ＋１）

【０６３５】

Ｎ－（６－（（３－アミノピロリジン－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（１０６）の合成

【０６３６】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）カルバメート１０５（０．３ｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（３ｍＬ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル及びヘプタンで洗浄して標記化合物１０６（２５０ｍｇ、塩）を淡茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。$C_{22}H_{24}F_3N_4O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５２９．１４；実測値：４３２．０８（遊離塩基＋１）。

【０６３７】

Ｎ－（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）プロピオールアミドの合成

【０６３８】

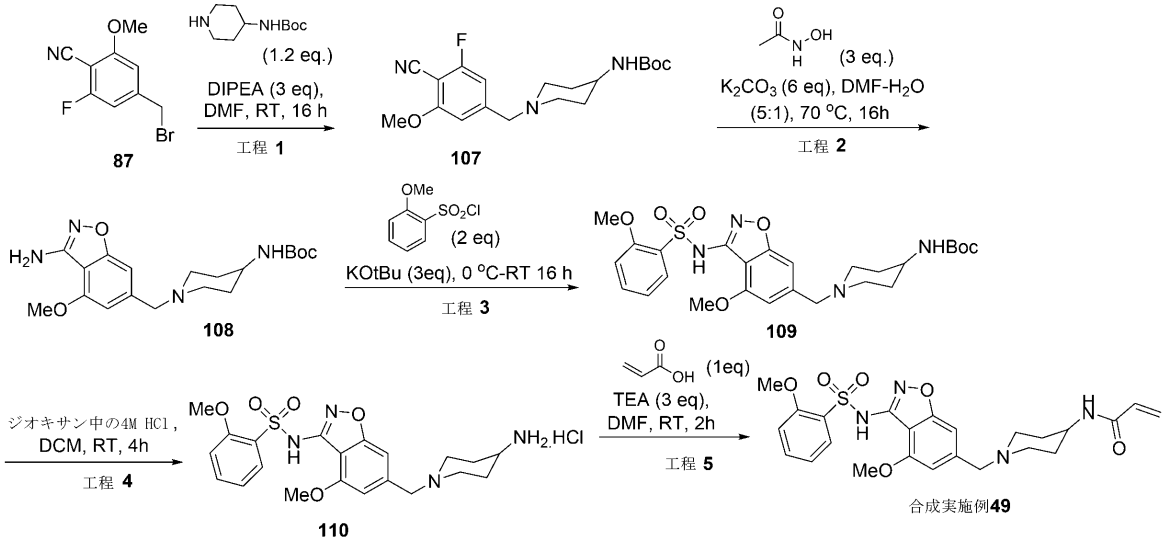
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（６－（（３－アミノピロリジン－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩１０６（３５ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０３４ｍＬ、０．１９８ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．０６２ｍＬ、０．０９９ｍｍｏｌ）、続いてプロピオール酸（９．２ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（５ｍｇ、１５．６２％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０６３９】

合成実施例４９

スキーム３０：Ｎ－（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アクリルアミドの合成

【化１６１】



【０６４０】

ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１０７）の合成

【０６４１】

０℃のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル８７（１ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（０．９８４ｇ、４．９１５）及びＤＩＰＥＡ（２．１４ｍＬ、１２．２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を２０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーを使用することによって精製して標記化合物１０７（８５０ｍｇ、５７．４３％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ／ペンタン（Ｒｆ：０．４）：$C_{19}H_{26}FN_3O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３６３．２０；実測値：３６４．０（Ｍ＋１）。

【０６４２】

ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１０８）の合成

【０６４３】

室温のＤＭＦ：H_2Oの溶液（１０．５ｍＬ、６：１）中の化合物ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート１０７（０．３ｇ、０．８２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（０．６８４ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１０分間撹拌し、続いてＮ－ヒドロキシルアセトアミド（０．１８５ｇ、２．４７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を１０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーを使用することによって精製して標記化合物１０８（２９０ｍｇ、９３．５４％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５０）；$C_{19}H_{28}N_4O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３７６．２１；実測値：３７７．４（Ｍ＋１）。

【０６４４】

ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホン

アミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１０９）の合成

【０６４５】

０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート１０８（０．５ｇ、１．３２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のＫＯｔＢｕ１．０Ｍ（３．９８ｍＬ、３．９８ｍｍｏｌ）、続いて２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．５４８ｇ、２．６５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１０９（０．２５０ｇ、３４．４％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ／ペンタン（Ｒｆ：０．４５）；$C_{26}H_{34}N_4O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５４６．２１；実測値：５４７．５（Ｍ＋１）。

【０６４６】

Ｎ（６（（４アミノピペリジン１イル）メチル）４メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾリル３イル）２メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（１１０）の合成

【０６４７】

０℃のＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート１０９（０．２５０ｇ、０．４５７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（２．５ｍＬ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物１１０（２４０ｍｇ、１００％）をとして提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。$C_{21}H_{27}ClN_4O_5S$について計算されたＬＣＭＳ；４８２．１４；実測値：４４７．０（遊離塩基＋１）。

【０６４８】

Ｎ－（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アクリルアミドの合成

【０６４９】

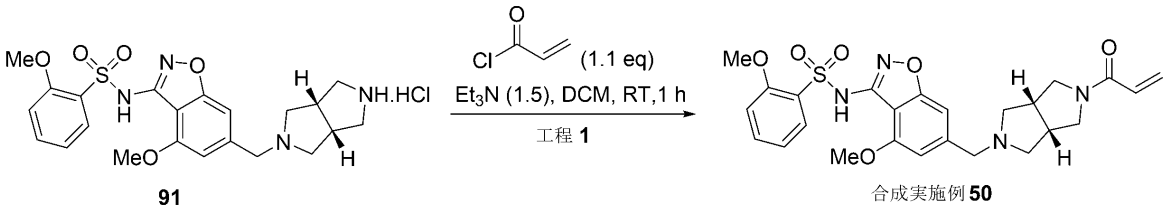
０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中のＮ－（６－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩１１０（０．１００ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０８７ｍＬ、０．６２１ｍｍｏｌ）及び塩化アクリロイル（１５ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を０℃で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（１５ｍｇ、１３．３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。$C_{24}H_{28}N_4O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５００．１７；実測値：５０１．５（Ｍ＋１）。（分析データについて表１を参照されたい）

【０６５０】

合成実施例５０

スキーム３１：Ｎ－（６－（（（３ａＲ，６ａＳ）－５－アクリロイルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【化１６２】



91

合成実施例 50

【０６５１】

Ｎ－（６－（（（３ａＲ，６ａＳ）－５－アクリロイルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【０６５２】

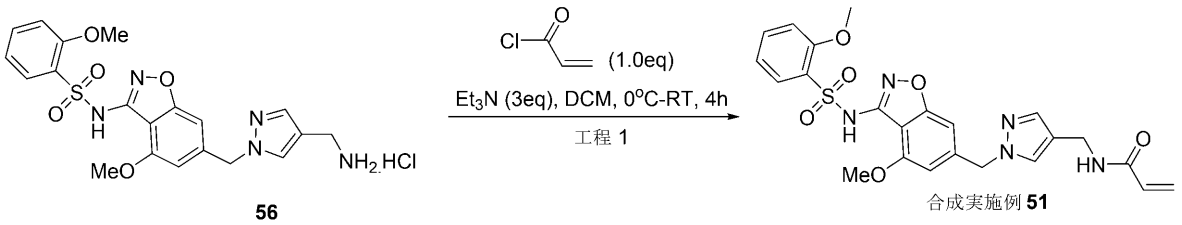
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（６－（（（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩９１（０．１ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０４２５ｍＬ、０．３０３ｍｍｏｌ）及び塩化アクリロイル（２０ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の生成物を得た。粗製物をＤＣＭ中の５～１０％ＭｅＯＨのグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーで精製し、さらにｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（８．５ｍｇ、８．０９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（表１についての分析データを参照されたい）。

【０６５３】

合成実施例５１

スキーム３２：Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アクリルアミドの合成

【化１６３】



56

合成実施例 51

【０６５４】

Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アクリルアミドの合成

【０６５５】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中のＮ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩５６（６０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０５ｍＬ、０．３７５ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（０．６ｍＬ）中の塩化アクリロイル（１１ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を０℃で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物

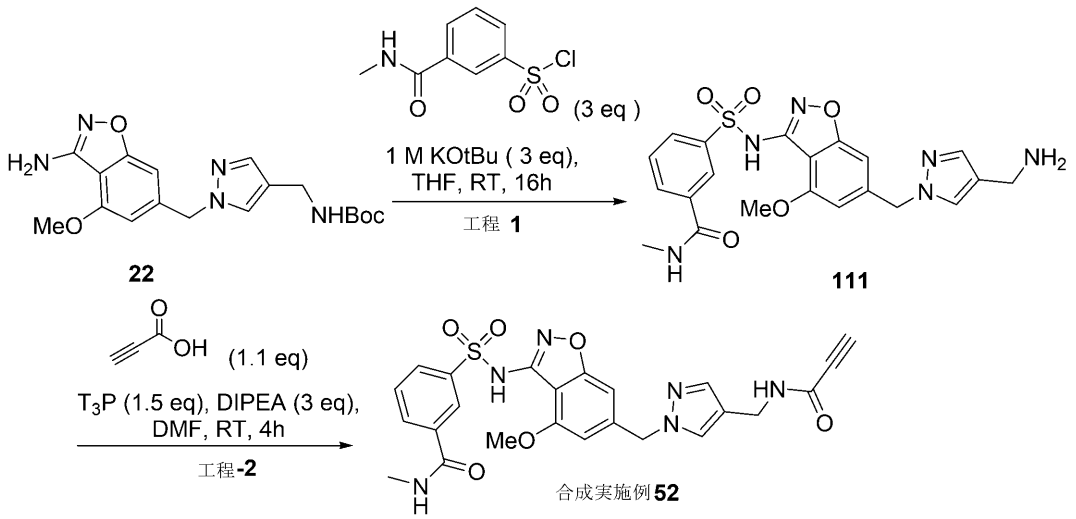
をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（８ｍｇ、１２．９０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０６５６】

合成実施例５２

スキーム３３：合成３－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルホニル）－Ｎ－メチルベンズアミドの合成

【化１６４】



【０６５７】

３－（Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈピラゾイル１イル）メチル）４メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベンズアミド（１１１）の合成

【０６５８】

０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート２２（１００ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のＫＯｔＢｕの１．０Ｍ溶液（０．８ｍＬ、０．８０３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１５分間撹拌し、続いて３－（メチルカルバモイル）ベンゼンスルホニルクロリド（１８７ｍｇ、０．８０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１１１（１１０ｍｇ、８８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．５）。$C_{21}H_{22}N_6O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：４７０．１４；実測値：４７１．８（Ｍ＋１）。

【０６５９】

３－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルホニル）－Ｎ－メチルベンズアミドの合成

【０６６０】

０℃のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－（Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベンズアミド１１１（１１０ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（１２２ｍｇ、０．６９９ｍｍｏｌ）、T_3P（１１１ｍｇ、

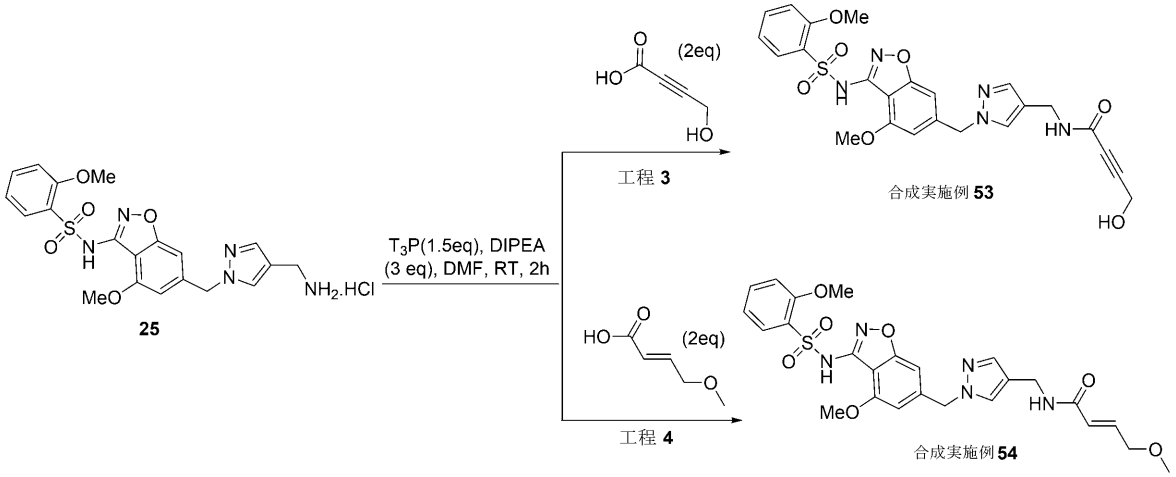
０．３４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌した。その後、T_3P（０．３０４ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）中のプロピオール酸（４４．６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下して添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（５．５ｍｇ、３．３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．２）。$C_{24}H_{22}N_6O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５２２．１３；実測値：５２３．４７（Ｍ－１）。（分析データについて表１を参照されたい）

【０６６１】

合成実施例５３及び５４

スキーム３４：４－ヒドロキシ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ブト－２－インアミド及び（Ｅ）－４－メトキシ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ブト－２－エンアミドの合成

【化１６５】



【０６６２】

４－ヒドロキシ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ブト－２－インアミドの合成

【０６６３】

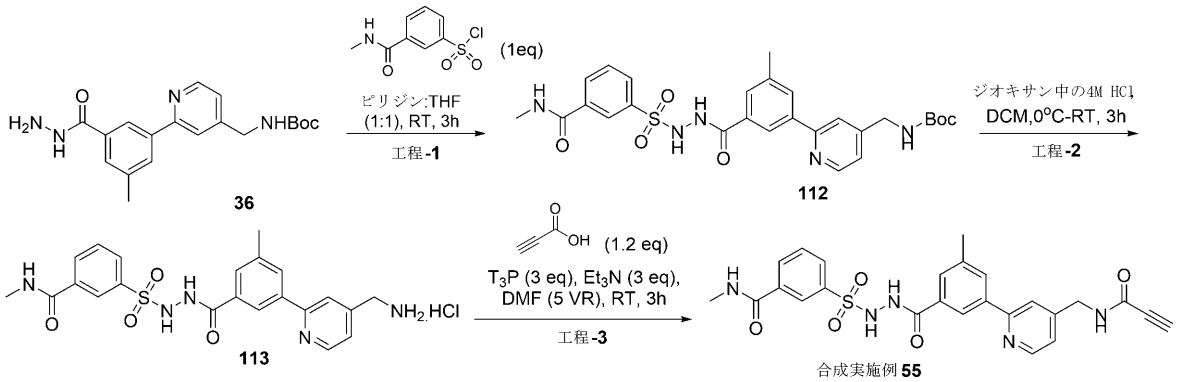
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩２５（０．１ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６２６ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１９８ｍＬ、０．３１２ｍｍｏｌ）、続いて４－ヒドロキシブト－２－イノン酸（４１ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２０ｍｇ、１８．３４％）をオフホワイト色の固体として提供した；ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．６）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０６６４】

（Ｅ）－４－メトキシ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ブト－２－エンアミドの合成

【０６６５】
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩２５（０．１ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６２６ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１９８ｍＬ、０．３１２ｍｍｏｌ）、続いて（Ｅ）－４－メトキシブト－２－エノン酸（４８ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２２．５ｍｇ、１８．８６％）をオフホワイト色の固体として提供した；ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．６）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０６６６】
合成実施例５５
スキーム３５：Ｎ－メチル－３－［［［３－メチル－５－［４－［（プロプ－２－イノイルアミノ）メチル］－２－ピリジル］ベンゾイル］アミノ］スルファモイル］ベンズアミドの合成
【化１６６】



【０６６７】
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［２－［３－メチル－５－［［［３－（メチルカルバモイル）フェニル］スルホニルアミノ］カルバモイル］フェニル］－４－ピリジル］メチル］カルバメート（１１２）の合成
【０６６８】
室温のＴＨＦ：ピリジン（１０ｍＬ、１：１）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２－（３－（ヒドラジンカルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）カルバメート３６（０．２５ｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に３－（メチルカルバモイル）ベンゼンスルホニルクロリド（１６３ｍｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～４８％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１１２（２２０ｍｇ、５６．７０％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４）；Ｃ２７Ｈ３１Ｎ５Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５５３．２０；実測値：５５４．０１（Ｍ＋１）。
【０６６９】
３－（（２－（３－（４－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－５－メチルベンゾイル）ヒドラジネイル）スルホニル）－Ｎ－メチルベンズアミド塩酸塩（１１３）の合成
【０６７０】
０℃のＤＣＭ（３．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２－（３－メチル－５－（２－（（３－（メチルカルバモイル）フェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）

フェニル）ピリジン－４－イル）メチル）カルバメート１１２（１７０ｍｇ、０．３０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（１．７ｍＬ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をジエチルエーテル及びヘプタンで洗浄して標記化合物１１３（０．１３０ｇ、ＨＣｌ塩）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２０Ｈ２２ＣｌＮ５Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４８９．１２；実測値：４５４．０８（遊離塩基＋１）。

【０６７１】

Ｎ－メチル－３－［［［３－メチル－５－［４－［（プロプ－２－イノイルアミノ）メチル］－２－ピリジル］ベンゾイル］アミノ］スルファモイル］ベンズアミドの合成

【０６７２】

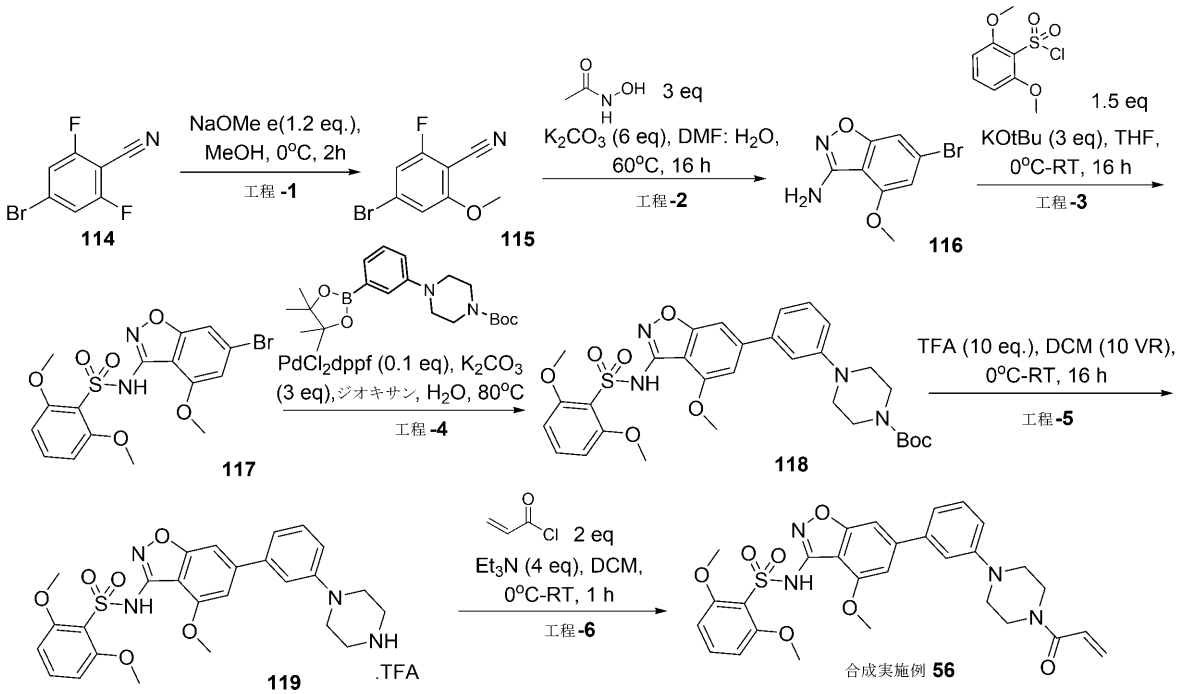
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（（２－（３－（４－（アミノメチル）ピリジン－２－イル）－５－メチルベンゾイル）ヒドラジネイル）スルホニル）－Ｎ－メチルベンズアミド塩酸塩１１３（８０ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．０６８ｍＬ、０．４８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１５分撹拌し、続いてプロピオール酸（１３ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．３１１ｍＬ、０．４８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を分取ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２３ｍｇ、２８．０４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）

【０６７３】

合成実施例５６

スキーム３６：Ｎ－（６－（３－（４－アクリロイルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【化１６７】



【０６７４】

４－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル（１１５）の合成

【０６７５】
ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の４－ブロモ－２，６－ジフルオロベンゾニトリル１１４（５０ｍｇ、２２９．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＯＭｅ（１４．８６ｇ、２７５．２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で３０℃で濃縮して標記化合物１１５（５５ｇ、粗製）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００　ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．６）。C_8H_5BrFNOについて計算されたＬＣＭＳ：２２８．９５；実測値：２２９．５（Ｍ＋１）。粗製化合物を精製をせずに次の工程において使用した。

【０６７６】
６－ブロモ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－アミン（１１６）の合成

【０６７７】
室温のＤＭＦ：H_2Oの６：１の混合物（７ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル１１５（１５ｇ、６５．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（１４．６８ｇ、１９５．６１ｍｍｏｌ）及び続いてK_2CO_3（２７ｇ、１９５．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１１６（７ｇ、４４．１９％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．５０）；$C_8H_7BrN_2O_2$について計算されたＬＣＭＳ：２４１．９７；実測値：２４２．０２（Ｍ＋１）。

【０６７８】
Ｎ－（６－ブロモ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド（１１７）の合成

【０６７９】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－アミン１１６（１ｇ、４．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＯｔＰｎ（１．１８ｇ、１２．３４ｍｍｏｌ）、続いて２，６－ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド（３．４０ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物１１７（１ｇ、５４．９４％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００　ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．６）。$C_{16}H_{15}BrN_2O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：４４１．９８；実測値：４４２．５（Ｍ＋１）。

【０６８０】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１１８）の合成

【０６８１】
１，４－ジオキサン：H_2Oの２：１の混合物（９ｍＬ）中のＮ－（６－ブロモ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド１１７（２００ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２１０ｍｇ、０．５４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（０．１８７ｇ、１．３５３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで脱気し、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３３ｍｇ、０．０４５１ｍｍｏｌ）を添加し、再度５分間脱気した。反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過し、減圧下

で濃縮した。粗製化合物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュ－クロマトグラフィーによって精製して標記化合物１１８（１８０ｍｇ、６４．０５％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４）。Ｃ３１Ｈ３６Ｎ４Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２４．２３；実測値：６２５．０２（Ｍ＋１）。

【０６８２】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－４ｌ４－ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（１１９）の合成

【０６８３】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート１１８（１５０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．１８５ｍＬ、２．４０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと共蒸留して標記化合物１１９（１２０ｍｇ、粗製ＴＦＡ塩）を茶色の油として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．３）。Ｃ２８Ｈ２８Ｆ３Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２１．１６：実測値：５２５．５０（遊離塩基＋１）。

【０６８４】

Ｎ－（６－（３－（４－アクリロイルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【０６８５】

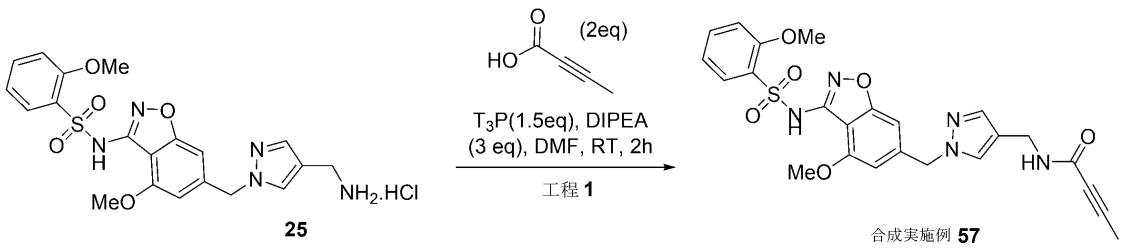
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－４ｌ４－ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド１１９（１２０ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１０１ｍＬ、０．５７９ｍｍｏｌ）、塩化アクリロイル（２０ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１８４ｍＬ、０．２８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（８．９ｍｇ、８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（表１における分析データを参照されたい）。

【０６８６】

合成実施例５７

スキーム３７：Ｎ－［［１－［［４－メトキシ－３－［（２－メトキシフェニル）スルホニルアミノ］－１，２－ベンゾキサゾール－６－イル］メチル］ピラゾール－４－イル］メチル］ブト－２－インアミドの合成

【化１６８】



【０６８７】

Ｎ－［［１－［［４－メトキシ－３－［（２－メトキシフェニル）スルホニルアミノ］

－１，２－ベンゾキサゾール－６－イル］メチル］ピラゾール－４－イル］メチル］ブト－２－インアミドの合成

【０６８８】

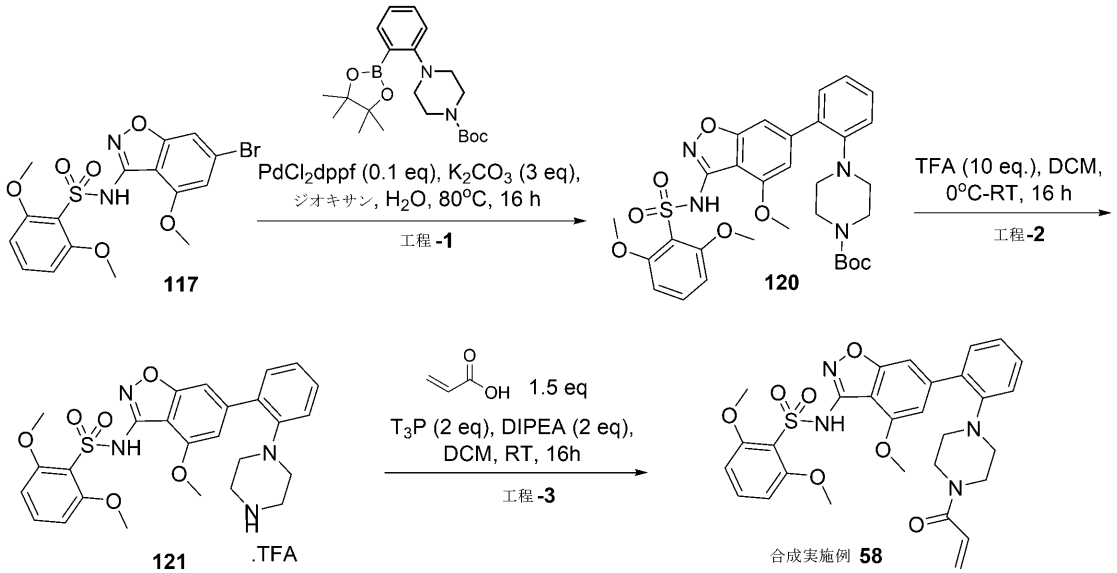
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩２５（０．１ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６２６ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１９８ｍＬ、０．３１２ｍｍｏｌ）、続いてブト－２－イノン酸（３５ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗製化合物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２０ｍｇ、１８．８６％）をオフホワイト色の固体として提供した；ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．６）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０６８９】

合成実施例５８

スキーム３８：Ｎ－（６－（２－（４－アクリロイルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【化１６９】



【０６９０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１２０）の合成

【０６９１】

１，４－ジオキサン：H_2Oの２：１の混合物（９ｍＬ）中のＮ－（６－ブロモ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド１１７（２００ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２１０ｍｇ、０．５４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（０．１８７ｇ、１．３５３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで脱気し、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３３ｍｇ、０．０４５１ｍｍｏｌ）を添加し、再度５分間脱気した。反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製化合物を１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を

使用するコンビフラッシュ－クロマトグラフィーによって精製して標記化合物１２０（２２０ｍｇ、７２．３６％）を淡黄色の固体として提供した。

【０６９２】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（２－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－４ｌ４－ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（１２１）の合成

【０６９３】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート１２０（１５０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．１８５ｍＬ、２．４０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと共蒸留して標記化合物１２１（２００ｍｇ、粗製ＴＦＡ塩）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．３）。Ｃ２８Ｈ２８Ｆ３Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２１．１６：実測値：５２５．５０（遊離塩基＋１）。

【０６９４】

Ｎ－（６－（２－（４－アクリロイルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【０６９５】

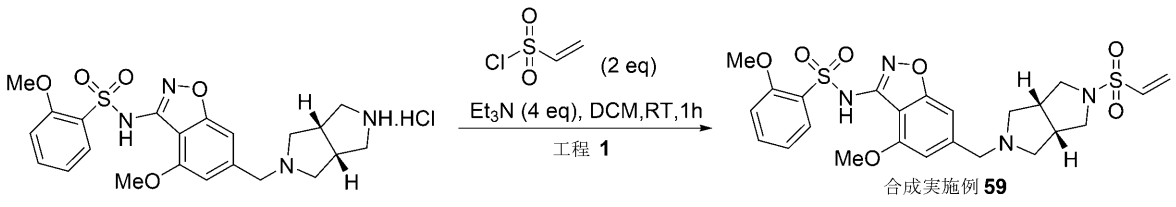
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（２－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－４ｌ４－ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド１２１（１００ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０８３ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）、塩化アクリロイル（１４ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１５２ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（３．６ｍｇ、３．８７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（表１における分析データを参照されたい）。

【０６９６】

合成実施例５９

スキーム３９：２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（ビニルスルホニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２－（１Ｈ）イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１７０】



91

合成実施例 59

【０６９７】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（６－（（（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩９１（０．１ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０４２５ｍＬ、０．３０３ｍｍｏｌ）、

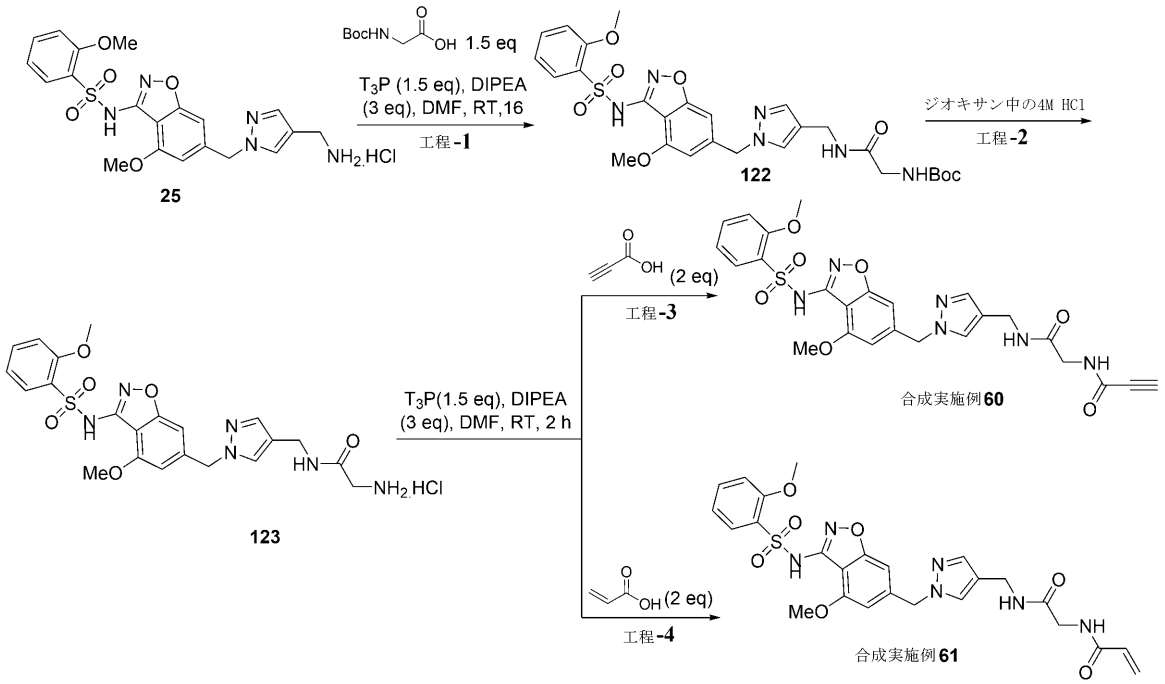
続いてエテンスルホニルクロリド（５１ｍｇ、０．４０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（１．８５ｍｇ、１．６８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０６９８】

合成実施例６０及び６１

スキーム４０：Ｎ－（２－（（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）プロピオールアミドの合成及びＮ－［２－［［１－［［４－メトキシ－３－［（２－メトキシフェニル）スルホニルアミノ］－１，２－ベンゾキサゾール－６－イル］メチル］ピラゾール－４－イル］メチルアミノ］－２－オキソ－エチル］プロプ－２－エンアミドの合成

【化１７１】



【０６９９】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（１２２）の合成

【０７００】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２５（０．１２ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）及び（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシン（２９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水性塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して標記化合物１２２（０．１１０ｇ、７４．０７％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。$C_{27}H_{32}N_6O_8S$について計算されたＬＣＭＳ：６００．２０；実測値：６０１．５（Ｍ＋１）。

【０７０１】

２－アミノ－Ｎ－［［１－［［４－メトキシ－３－［（２－メトキシフェニル）スルホニルアミノ］－１，２－ベンゾキサゾール－６－イル］メチル］ピラゾール－４－イル］メチル］アセトアミド；塩酸塩（１２３）の合成

【０７０２】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１２２（０．１１０ｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（３ｍＬ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をジエチルエーテルでトリチュレートし、減圧下で乾燥させて標記化合物１２３（１５０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．３）；Ｃ２２Ｈ２５ＣｌＮ６Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５３６．１２；実測値：５０１．８（遊離塩基Ｍ＋１）。

【０７０３】

Ｎ－（２－（（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）プロピオールアミドの合成

【０７０４】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アセトアミド塩酸塩１２３（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０５８ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１ｍＬ、０．１６５ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（４ｍｇ、６．５５％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０７０５】

Ｎ－［２－［［１－［［４－メトキシ－３－［（２－メトキシフェニル）スルホニルアミノ］－１，２－ベンゾキサゾール－６－イル］メチル］ピラゾール－４－イル］メチルアミノ］－２－オキソ－エチル］プロプ－２－エンアミドの合成

【０７０６】

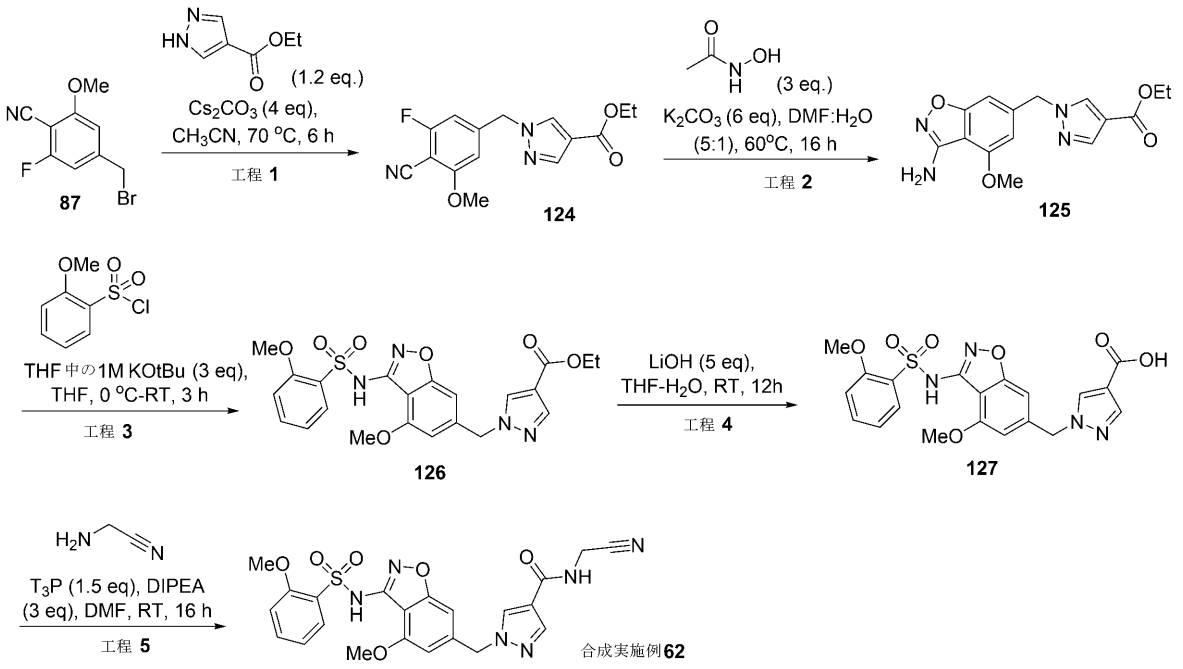
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－アミノ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アセトアミド塩酸塩１２３（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０５８ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）及び続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１ｍＬ、０．１６５ｍｍｏｌ）及びアクリル酸（１５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、これをｐｒｅｐ－ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１３．２ｍｇ、２１．６３％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０７０７】

合成実施例６２

スキーム４１：Ｎ－（シアノメチル）－１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

【化１７２】



【０７０８】

エチル１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１２４）の合成

【０７０９】

室温のアセトニトリル（５ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル８７（１ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（５．２ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ）、続いてエチル１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（０．６７４ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を７０℃で６時間加熱した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１２４（８００ｍｇ、４５．４％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４５）。$C_{15}H_{14}FN_3O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３０３．１０；実測値：３０４．０８（Ｍ＋１）。

【０７１０】

エチル１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１２５）の合成

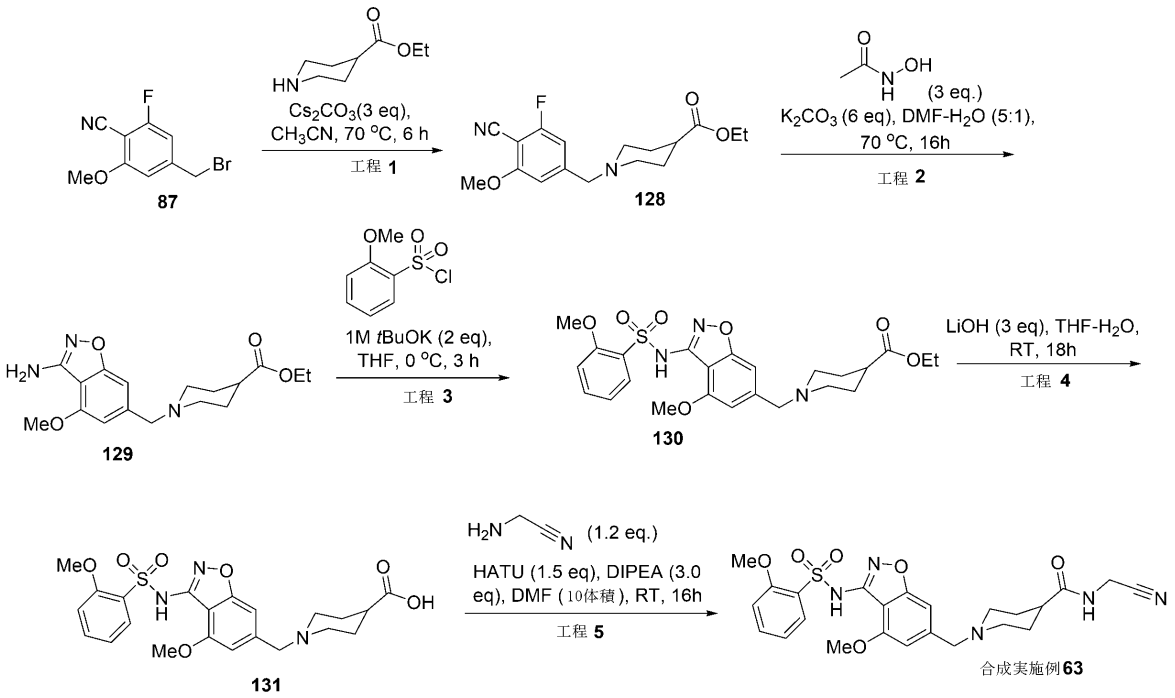
【０７１１】

室温のＤＭＦ：H_2Oの５：１の混合物（６ｍＬ）中のエチル１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート１２４（８００ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にアセトヒドロキサム酸（５９ｍｇ、７．９１ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（２．１８ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を３０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１２５（８００ｇ、９５．９％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４０）。$C_{15}H_{16}N_4O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３１６．１２；実測値：３１７．０２（Ｍ＋１）。

【０７１２】
エチル１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１２６）の合成
【０７１３】
０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中のエチル１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート１２５（０．８００ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中の１Ｍ　ｔＢｕＯＫ（７．５ｍＬ、７．５８ｍｍｏｌ）、続いて２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．５２ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で３時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１２６（３００ｍｇ、２４．３９％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３５）。Ｃ２２Ｈ２２Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４８６．１２；実測値：４８７．０３（Ｍ＋１）。
【０７１４】
１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１２７）の合成
【０７１５】
０℃のＴＨＦ－Ｈ２Ｏの（５：１）の混合物（６ｍＬ）中の化合物エチル１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート１２６（１５０ｍｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（６４ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ７．０に中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を３～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１２７（６ｍｇ、１１．３６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２０Ｈ１８Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４５８．０９；実測値：４５９．５（Ｍ＋１）。
【０７１６】
Ｎ－（シアノメチル）－１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成
【０７１７】
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸１２７（６０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０６８ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の２－アミノアセトニトリル（１７ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液、続いてＨＡＴＵ（７４ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１５ｍｇ、２３．４３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）（表１についての分析データを参照されたい）
【０７１８】
合成実施例６３

スキーム４２：Ｎ－（シアノメチル）－１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボキサミドの合成

【化１７３】



【０７１９】

エチル１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピペリジン－４－カルボキシレート（１２８）の合成

【０７２０】

室温のアセトニトリル（５ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル８７（０．２ｇ、０．８１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（０．８ｇ、２．４５ｍｍｏｌ）、続いてエチル１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－カルボキシレート（０．２３１ｇ、０．９８２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を７０℃で６時間加熱した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１２８（０．１８０ｇ、６８．７０％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４５）。$C_{17}H_{21}FN_2O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３２０．１５；実測値：３２１．０２（Ｍ＋１）。

【０７２１】

エチル１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボキシレート（１２９）の合成

【０７２２】

室温のＤＭＦ：Ｈ２Ｏの６：１の混合物（７ｍＬ）中の化合物エチル１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピペリジン－４－カルボキシレート１２８（０．１８ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にアセトヒドロキサム酸（０．１２６ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）、続いてＫ２ＣＯ３（０．４６５ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を３０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプ

タンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１２９（０．１５０ｇ、８０．２１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４０）。Ｃ１７Ｈ２３Ｎ３Ｏ４について計算されたＬＣＭＳ：３３３．１７；実測値：３３４．０５（Ｍ＋１）。

【０７２３】

エチル１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボキシレート（１３０）の合成

【０７２４】

０℃のＴＨＦ（３ｍＬ）中のエチル１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボキシレート１２９（０．１５０ｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のｔＢｕＯＫ　１Ｍ（０．９ｍＬ、０．８９９ｍｍｏｌ）、続いて２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（１８５ｍｇ、０．８９８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で３時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水を添加し、抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１３０（１２０ｍｇ、５４．０９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３５）。Ｃ２４Ｈ２９Ｎ３Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５０３．１７；実測値：５０４．０３（Ｍ＋１）。

【０７２５】

１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボン酸（１３１）の合成

【０７２６】

０℃のＴＨＦ－H_2Oの（５：１）の混合物（６ｍＬ）中のエチル１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボキシレート１３０（１２０ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（３０ｍｇ、０．７１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ７．０に中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を３～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１３１（１００ｍｇ、８８．４９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２２Ｈ２５Ｎ３Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４７５．１４；実測値：４７６．０５（Ｍ＋１）。

【０７２７】

Ｎ－（シアノメチル）－１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボキサミドの合成

【０７２８】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－カルボン酸１３１（１００ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６３０ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の２－アミノアセトニトリル（１４ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液、続いてＨＡＴＵ（１１９ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用して精製して標記化合物（８．５ｍｇ、２３．４３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）（分析データにつ

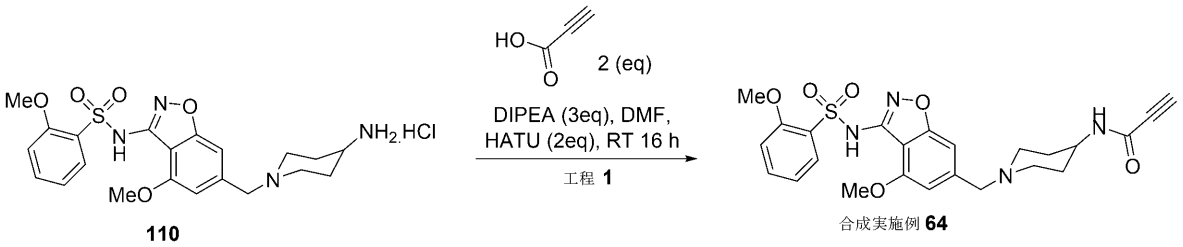
いて表１を参照されたい）。

【０７２９】

合成実施例６４

スキーム４３：Ｎ－（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロピオールアミドの合成

【化１７４】



【０７３０】

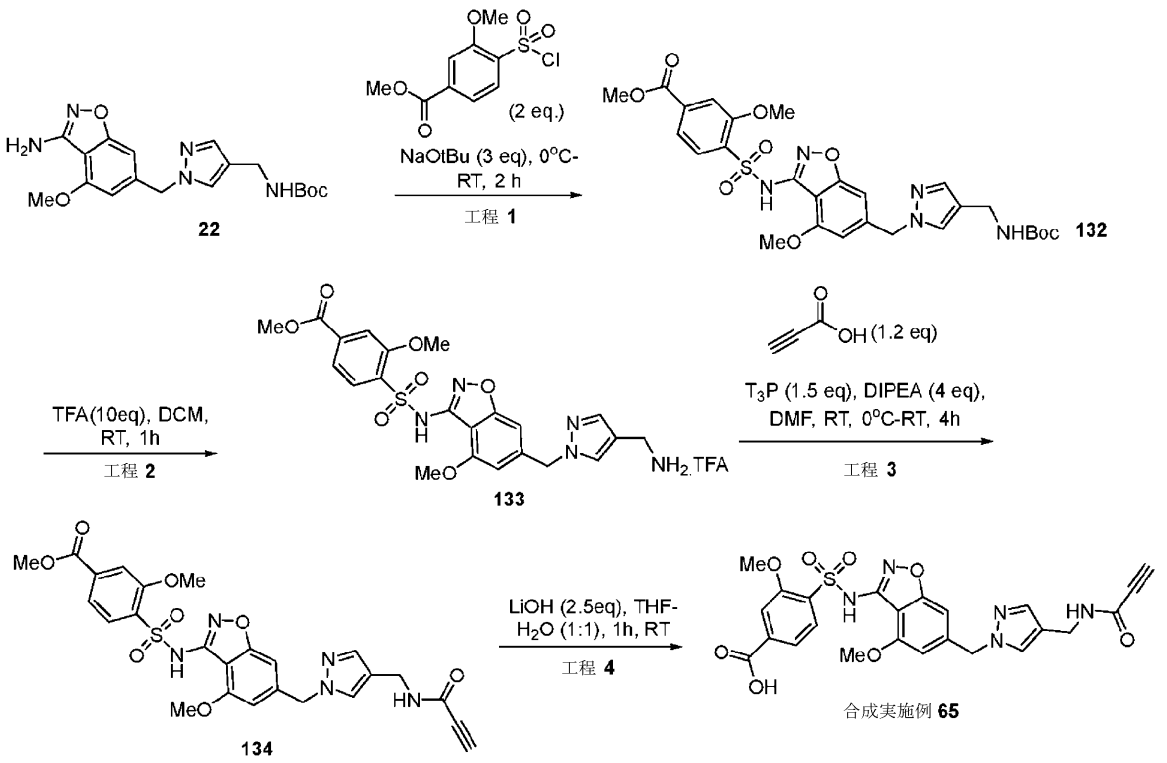
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物Ｎ－［６－［（４－アミノ－１－ピペリジル）メチル］－４－メトキシ－１，２－ベンゾキサゾール－３－イル］－２－メトキシ－ベンゼンスルホンアミド１１０（５０ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０５４ｍＬ、０．３１０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（１４ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液、続いてＨＡＴＵ（７８ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１５ｍｇ、２９．４１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）Ｃ２４Ｈ２６Ｎ４Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４９８．１６；実測値：４９９．２（Ｍ＋１）。（分析データについて表１を参照されたい）

【０７３１】

合成実施例６５

スキーム４４：３－メトキシ－４－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）安息香酸の合成

【化１７５】



【０７３２】

メチル４－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－３－メトキシベンゾエート（１３２）の合成

【０７３３】

０℃のＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート２２（２００ｍｇ、０．５３５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＯｔＢｕ（１５４ｍｇ、１．６０６８ｍｍｏｌ）、続いてメチル４－（クロロスルホニル）－３－メトキシベンゾエート（２８３ｍｇ、１．０７１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１３２（１８０ｇ、５５．９０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．５）Ｃ２７Ｈ３１Ｎ５Ｏ９Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６０１．１８；実測値：６０２．５（Ｍ＋１）。

【０７３４】

メチル３－メトキシ－４－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート（１３３）の合成

【０７３５】

０℃のＤＣＭ（１ｍＬ）中の化合物メチル４－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－３－メトキシベンゾエート１３２（９０ｍｇ、０．１４９５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．１２ｍＬ、１．４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物１３３（９２ｍｇ、

１００％）を提供した。Ｃ２４Ｈ２３Ｆ３Ｎ５Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５９８．１２；実測値：５０２．５（Ｍ＋１）。

【０７３６】

メチル－３－メトキシ－４－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート（１３４）の合成

【０７３７】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中のメチル３－メトキシ－４－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート１３３（８０ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にプロピオール酸（１１ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ、０．５３２ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．１２６ｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１３４（４５ｍｇ、粗製）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４Ｃ２５Ｈ２３Ｎ５Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５５３．１３；実測値：５５４．８（Ｍ＋１）。粗物質をさらなる任意の精製をせずに次の工程において使用した。

【０７３８】

３－メトキシ－４－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）安息香酸の合成

【０７３９】

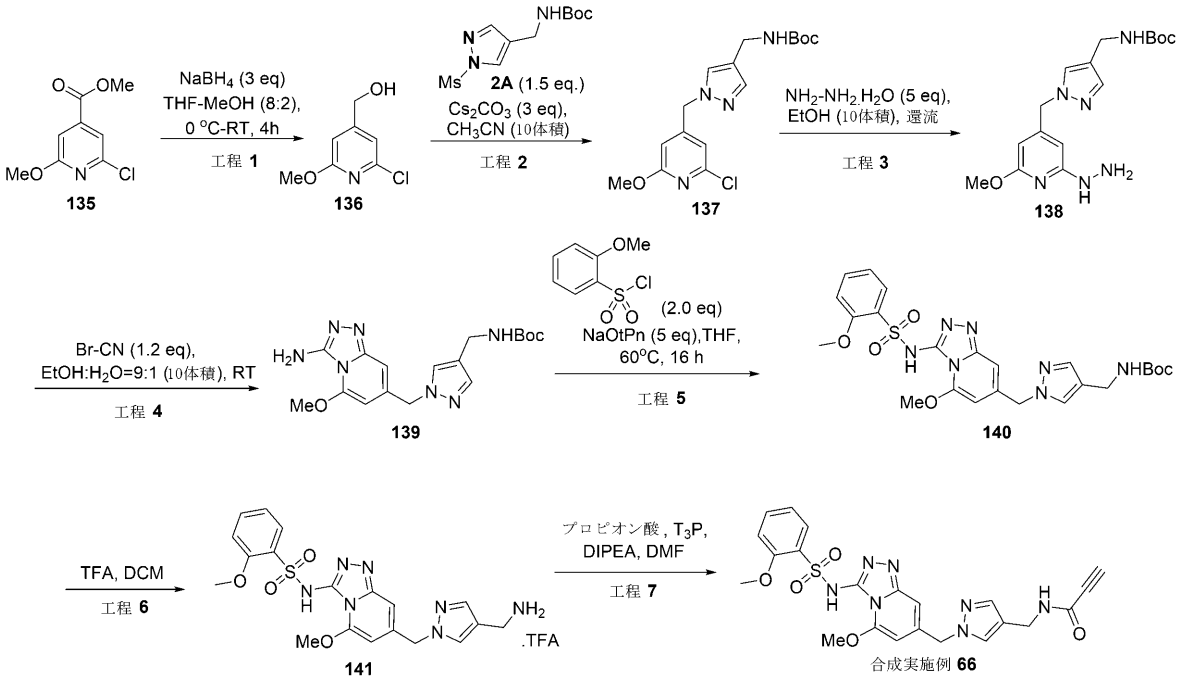
ＴＨＦ－H_2Oの１：１の混合物（２ｍＬ）中のメチル－３－メトキシ－４－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート１３４（４５ｍｇ、０．０１８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬｉＯＨ．H_2O（８．５ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を２ＮのＨＣｌで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ精製によって精製して標記化合物（６．２ｍｇ、１４．４１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．２）（分析データについて表１を参照されたい）。

【０７４０】

合成実施例６６

スキーム４５：Ｎ－（（１－（（５－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－７－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【化１７６】



【０７４１】

（２－クロロ－６－メトキシピリジン－４－イル）メタノール（１３６）の合成

【０７４２】

０℃のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の化合物１３５（５ｇ、２９．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に$NaBH_4$（１．６ｇ、４４．００ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を０℃で２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を１ＮＨＣｌで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１３６（４．５ｇ、８８．９３％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３５）。$C_7H_8ClNO_2$について計算されたＬＣＭＳ：１７３．０２；実測値：１７２．８（Ｍ＋１）。

【０７４３】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（２－クロロ－６－メトキシピリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１３７）の合成

【０７４４】

０℃のＡＣＮ（５０ｍＬ）中の化合物１３６（４．５ｇ、２５．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（２５．３２ｇ、７７．７３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（８．５ｇ、３１．０９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を０℃で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１３７（２ｇ、２１．８８％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３５）。$C_{16}H_{21}ClN_4O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３５２．１３；実測値：３５３．９（Ｍ＋１）。

【０７４５】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（２－ヒドラジネイル－６－メトキシピリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１３８）の合成

【０７４６】

０℃のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の化合物１３７（０．５ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にヒドラジン水和物（０．１ｍＬ、２．１２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物

を７０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１３８（０．３ｇ、６０．８５％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３５）。Ｃ１６Ｈ２４Ｎ６Ｏ３について計算されたＬＣＭＳ：３４８．１９；実測値：３４９．２（Ｍ＋１）。

【０７４７】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－５－メトキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－７－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１３９）の合成

【０７４８】

室温の（４：１）のＥｔＯＨ：H_2Oの混合物（５ｍＬ）中の化合物１３８（５００ｍｇ、１．４３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に臭化シアン（１８２ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１３９（２６０ｍｇ、４８．５９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３）。Ｃ１７Ｈ２３Ｎ７Ｏ３について計算されたＬＣＭＳ：３７３．１９；実測値：３７４．１（Ｍ＋１）。

【０７４９】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（５－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－７－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１４０）の合成

【０７５０】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物１３９（２６０ｍｇ、０．６９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド（３８３ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）、続いて２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（２８７ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物１４０（１６０ｍｇ、４２．３２％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．６）。Ｃ２４Ｈ２９Ｎ７Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５４３．１９；実測値：５４４．５（Ｍ＋１）。

【０７５１】

２－メトキシ－Ｎ－（５－メトキシ－７－（（４－（（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（１４１）の合成

【０７５２】

室温のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１４０（７０ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．２ｍＬ、１．２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物１４１（７０ｍｇ、ＴＦＡ塩）を茶色の液体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２１Ｈ２０Ｆ３Ｎ７Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５３９．１２；実測値：ＮＡ。

【０７５３】

Ｎ－（（１－（（５－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－７－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０７５４】

室温のＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１４１（７０ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶

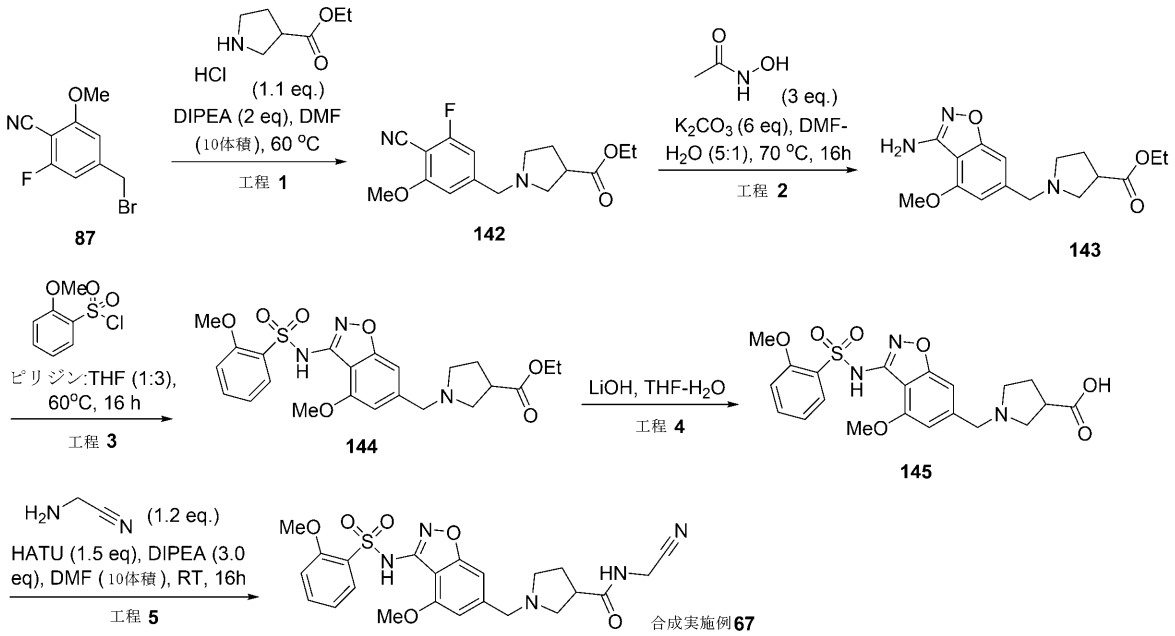
液にＤＩＰＥＡ（０．０６７ｍＬ、０．３８９ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＡｃ中のＴ$_3$Ｐの５０％溶液（０．１２３ｍＬ、０．１９３ｍｍｏｌ）、続いてプロピオール酸（１０ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して標記化合物（１４ｍｇ、２１．８７％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０７５５】

合成実施例６７

スキーム４６：Ｎ－（シアノメチル）－１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボキサミドの合成

【化１７７】



【０７５６】

エチル１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピロリジン－３－カルボキシレート（１４２）の合成

【０７５７】

室温のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル８７（１．５ｇ、６．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（２．１４ｍＬ、１２．２９ｍｍｏｌ）、続いてエチル１－（ｌ２－クロラネイル）ピロリジン－３－カルボキシレート（１．２ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を６０℃で１６時間加熱した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１４２（１．３ｇ、６９．１４％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ$_{16}$Ｈ$_{19}$ＦＮ$_2$Ｏ$_3$について計算されたＬＣＭＳ：３０６．１４；実測値：３０７．４（Ｍ＋１）。

【０７５８】

エチル１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボキシレート（１４３）の合成

【０７５９】

室温のＤＭＦ：Ｈ$_2$Ｏの６：１の混合物（７ｍＬ）中のエチル１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピロリジン－３－カルボキシレート１４２（１．３ｇ

、４．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（０．９５５ｇ、１２．７３ｍｍｏｌ）及び続いてK_2CO_3（３．５ｇ、２５．４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１４３（６００ｍｇ、４６．１５％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．５０）；Ｃ１６Ｈ２１Ｎ３Ｏ４について計算されたＬＣＭＳ：３１９．１５；実測値：３２０．０２（Ｍ＋１）。

【０７６０】

エチル１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボキシレート（１４４）の合成

【０７６１】

室温のＴＨＦ：ピリジンの混合物（２０ｍＬ、３：１）中のエチル１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボキシレート１４３（６００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（４６５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～４８％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１４４（３００ｍｇ、６１．１１％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４）；Ｃ２３Ｈ２７Ｎ３Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４８９．１６；実測値：４９０．０１（Ｍ＋１）。

【０７６２】

１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボン酸（１４５）

【０７６３】

ＴＨＦ－H_2Oの１：１の混合物（５ｍＬ）中のエチル１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボキシレート１４４（０．３ｇ、０．６１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬｉＯＨ．H_2O（７７ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応混合物をクエン酸でクエンチし、減圧下で濃縮した。粗製物を１０～１５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭのコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１４５（０．２５０ｇ、８８．６５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．２）Ｃ２１Ｈ２３Ｎ３Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４６１．１３；実測値：４６２．４（Ｍ＋１）。

【０７６４】

Ｎ－（シアノメチル）－１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボキサミドの合成

【０７６５】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）ピロリジン－３－カルボン酸１４５（５０ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－アミノアセトニトリル（７ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０５５ｍＬ、０．３２４ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（１２３ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を減圧下で

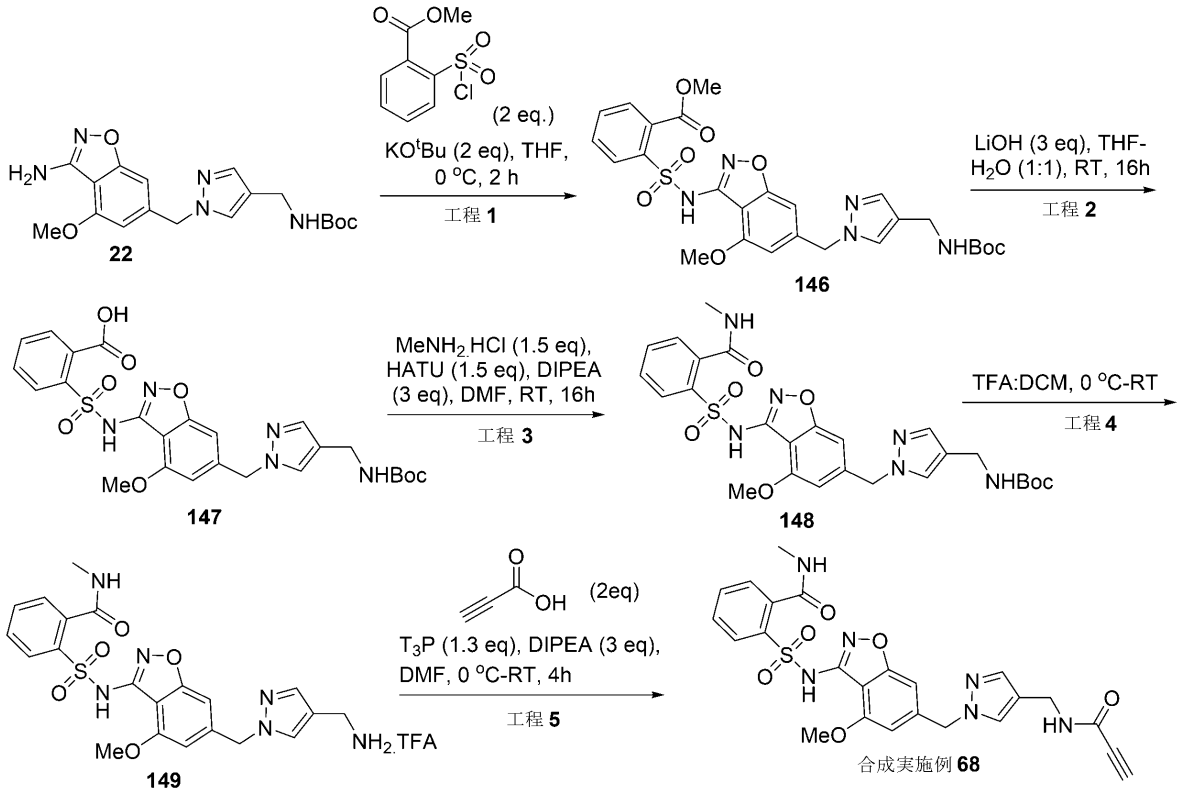
濃縮した。粗製物を１０～１５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのコンビ－フラッシュクロマトグラフィーを使用することによって精製して標記化合物（３ｍｇ、５．５５％）をオフホワイト色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．６）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０７６６】

合成実施例６８

スキーム４７：２－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベンズアミドの合成

【化１７８】



【０７６７】

メチル２－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート（１４６）の合成

【０７６８】

０℃のＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート２２（０．５ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のＫＯｔＢｕの１．０Ｍ溶液（２．６７ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）、続いてメチル２－（クロロスルホニル）ベンゾエート（０．６２４ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を２０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュ（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１４６（０．３ｇ、２７．４２％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２６Ｈ２９Ｎ５Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５７１．１７；実測値：５７２．８（Ｍ＋１）。

【０７６９】

２－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）安息香酸（１４７）の合成

【０７７０】

ＴＨＦ－H_2Oの１：１の混合物（２ｍＬ）中のメチル２－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）ベンゾエート１４６（０．３ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬｉＯＨ．H_2O（６６ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をクエン酸でクエンチし、減圧下で濃縮した。粗製物を１０～１５のＭｅＯＨ／ＤＣＭのコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１４７（０．２５０ｇ、８５．６１％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．２）Ｃ２５Ｈ２７Ｎ５Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５５７．１６；実測値：５５８．４（Ｍ＋１）。

【０７７１】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－（メチルカルバモイル）フェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１４８）の合成

【０７７２】

０℃のＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）安息香酸１４７（０．１５ｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にメチルアミン塩酸塩（２７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８０７ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（１５３ｍｇ、０．４０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を１０～１５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのコンビ－フラッシュクロマトグラフィーを使用することによって精製して標記化合物１４８（０．１２ｇ、７８．４３％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．６）。Ｃ２６Ｈ３０Ｎ６Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５７０．１９；実測値：５７１．４（Ｍ＋１）。

【０７７３】

２－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベンズアミド（１４９）の合成

【０７７４】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１４８（０．２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物１４９（７０ｍｇ、ＴＦＡ塩）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２３Ｈ２２Ｆ３Ｎ６Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５６７．１３；実測値：Ｎ．Ａ。これをいかなるさらなる精製もせずに次の工程に用いた。

【０７７５】

２－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベンズアミドの合成

【０７７６】

０℃のＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベ

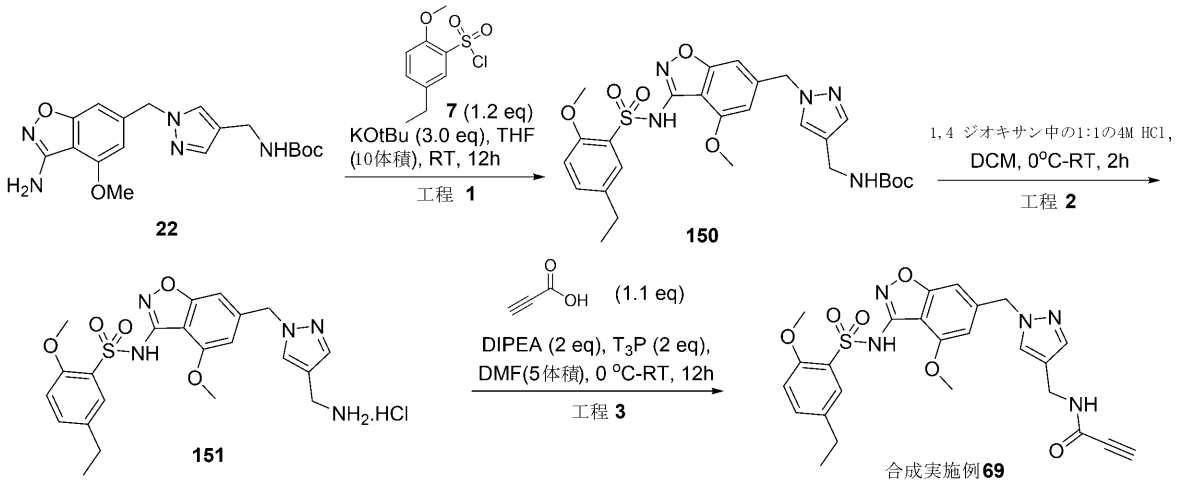
ンズアミド１４９（６０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０５５ｍＬ、０．３１７ｍｍｏｌ）、続いてＴ$_3$Ｐ（４３ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオール酸（１４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下して添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２０ｍｇ、３６．３６％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）；（表１についての分析データを参照されたい）。

【０７７７】

合成実施例６９

スキーム４８：Ｎ－（（１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【化１７９】



【０７７８】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１５０）の合成

【０７７９】

０℃のＴＨＦ（３ｍＬ）中の化合物２２（０．１５０ｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のｔＢｕＯＫ　１Ｍ（１．２ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（１８５ｍｇ、０．８９８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で３時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１５０（１３０ｍｇ、５６．７６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．３５）。Ｃ２７Ｈ３３Ｎ５Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５７１．２１；実測値：５７８．０３（Ｍ＋１）。

【０７８０】

Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（１５１）の合成

【０７８１】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－（（５－エチル－２－

メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート１５０（１３０ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、有機溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をＤＣＭ／ヘプタンでトリチュレートして１５１（１００ｍｇ、塩）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．３）。Ｃ２２Ｈ２６ＣｌＮ５Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５０７．１３；実測値：ＮＡ。

【０７８２】

Ｎ－（（１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０７８３】

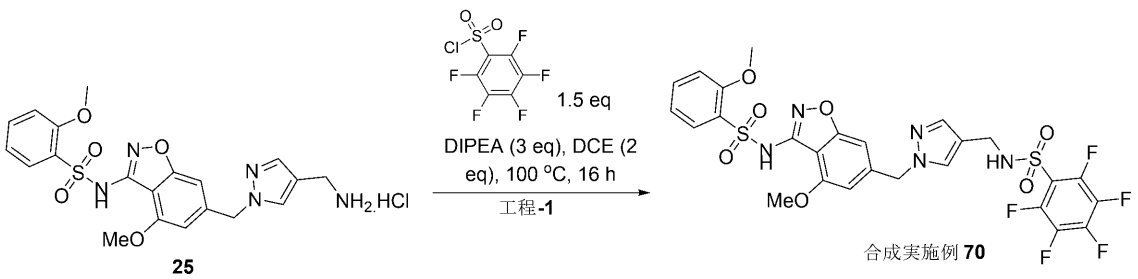
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１５１（１００ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０６８ｍＬ、０．３９３ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１５ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．２４９ｍＬ、０．３９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１４ｍｇ、１３．４６％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０７８４】

合成実施例７０

スキーム４９：２，３，４，５，６－ペンタフルオロ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１８０】



【０７８５】

２，３，４，５，６－ペンタフルオロ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０７８６】

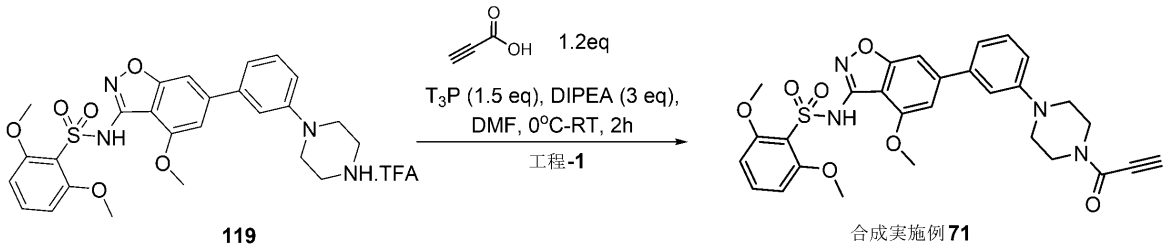
０℃のＤＣＥ（２ｍＬ）中の２５（５０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０５４ｍＬ、０．３１２ｍｍｏｌ）、続いて２，３，４，５，６－ペンタフルオロベンゼンスルホニルクロリド（４１ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１００℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１１．２ｍｇ、１６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０７８７】

合成実施例７１

スキーム５０：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１８１】



119　　合成実施例71

【０７８８】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０７８９】

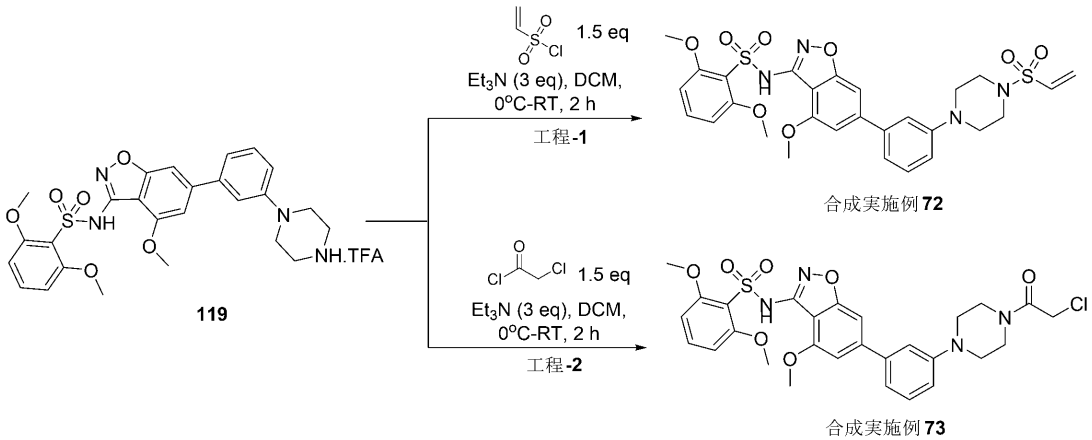
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－４ｌ４－ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド１１９（１２０ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１０１ｍＬ、０．５７９ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１６ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のＴ３Ｐの５０％溶液（０．１８４ｍＬ、０．２８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２６ｍｇ、２３．４２％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）

【０７９０】

合成実施例７２及び７３

スキーム５１：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－（ビニルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド及びＮ－（６－（３－（４－（２－クロロアセチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【化１８２】



119　　合成実施例72　　合成実施例73

【０７９１】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－（ビニルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０７９２】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１１９（０．１２ｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０８１ｍＬ、０．５７９ｍｍｏｌ）、続いてエテンスルホニルクロリド（３６ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の粗製物を得た。粗製物をＤＣＭ中の５％～１０％ＭｅＯＨのグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して所望の化合物を得、これをｐｒｅｐ ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（１０ｍｇ、８．４７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０７９３】

Ｎ－（６－（３－（４－（２－クロロアセチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【０７９４】

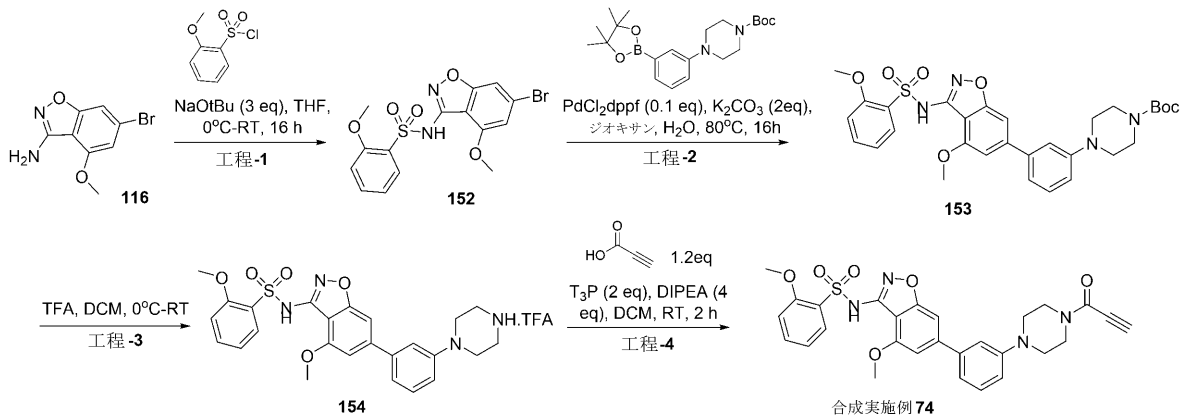
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１１９（０．１２ｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０８１ｍＬ、０．５７９ｍｍｏｌ）、続いて２－クロロアセチルクロリド（３２ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の粗製物を得た。粗製物をＤＣＭ中の５％～１０％ＭｅＯＨのグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して所望の化合物を得、これをｐｒｅｐ ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（９ｍｇ、７．７５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０７９５】

合成実施例７４

スキーム５２：２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１８３】



【０７９６】

Ｎ－（６－ブロモ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１５２）の合成

【０７９７】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物１１６（１ｇ、４．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＯ

ｔＢｕ（１．１８ｇ、１２．３３ｍｍｏｌ）、続いて２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（１．０２ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物１５２（３００ｍｇ、１７．６４％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：ヘプタン中の８０％ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ１５Ｈ１３ＢｒＮ２Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４１１．９７；実測値：４１２．５（Ｍ＋１）。

【０７９８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１５３）の合成

【０７９９】

１，４ジオキサン：水の２：１の混合物（９ｍＬ）中の化合物１５２（３００ｍｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３１０ｍｇ、０．７９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（２００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気で脱気し、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５８ｍｇ、０．０７２５ｍｍｏｌ）を添加し、さらに５分間脱気した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュ－クロマトグラフィーによって精製して標記化合物１５３（３８０ｍｇ、８６．７５％）を淡茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４）。Ｃ３０Ｈ３４Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５９４．２１；実測値：５９５．０２（Ｍ＋１）。

【０８００】

２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－４ｌ４－ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（１５４）の合成

【０８０１】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１５３（３５０ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．４７ｍＬ、５．８８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、エーテルと共蒸留して標記化合物１５４（３２０ｍｇ、粗製ＴＦＡ塩）を茶色の油として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．３）。これをさらなる分析をせずに次の工程に用いた。

【０８０２】

２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０８０３】

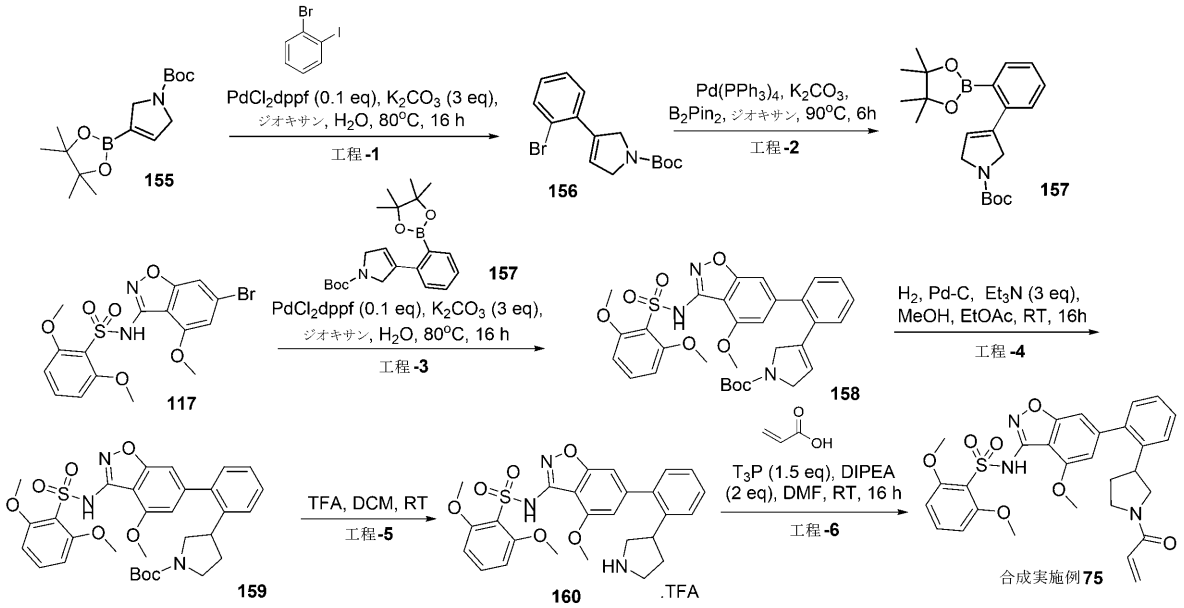
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１５４（１５０ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１７７ｍＬ、１．０１ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（２１ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのＴ３Ｐ（０．３２１ｍＬ、０．５０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１０ｍｇ、７．２４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８０４】

合成実施例７５

スキーム５３：Ｎ－（６－（２－（１－アクリロイルピロリジン－３－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【化１８４】



【０８０５】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ブロモフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１５６）

【０８０６】

１，４ジオキサン：水の２：１の混合物（９ｍＬ）中の１５５（５００ｍｇ、１．６９３ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－ヨードベンゼン（５７５ｍｇ、２．０３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（０．７０１ｇ、５．０７９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気で脱気し、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３６ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過し、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュ－クロマトグラフィーによって精製して標記化合物１５６（４００ｍｇ、７２．８５％）を淡茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４）。Ｃ１５Ｈ１８ＢｒＮＯ２について計算されたＬＣＭＳ：３２３．０５；実測値：３２４．０５（Ｍ＋１）。

【０８０７】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１５７）

【０８０８】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（４０ｍＬ）中の１５６（４００ｍｇ、１．２３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（５１１ｍｇ、３．７０１ｍｍｏｌ）、続いてＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１４２ｍｇ、０．１２３３ｍｍｏｌ）及び$Bpin_2$（４６９ｍｇ、１．８４９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘ

プタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物１５７（２００ｍｇ、４３．６６％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２１Ｈ３０ＢＮＯ４について計算されたＬＣＭＳ：３７１．２３；実測値：３７２．０２（Ｍ＋１）。

【０８０９】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１５８）の合成

【０８１０】

ジオキサン：H_2Oの混合物（５：１、１０ｍＬ）中の化合物１１７（１ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（９１５ｍｇ、６．７６７ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート１５７（１．２５ｇ、３．３８２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴンガスで１０分間脱気した。$PdCl_2$ｄｐｐｆ（１６７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間加熱した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物１５８（１ｇ、７２．９９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．６）。Ｃ３１Ｈ３３Ｎ３Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６０７．２０；実測値：６０８．５（Ｍ＋１）。

【０８１１】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピロリジン－１－カルボキシレート１５９の合成

【０８１２】

オートクレーブにＭｅＯＨ：ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ、２：１）中の化合物１５８（７００ｍｇ、１．１５１ｍｍｏｌ）の溶液を入れ、混合物を窒素で脱気した。１０％Ｐｄ／Ｃ（３５０ｍｇ）を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気（１００ｐｓｉ）下で室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物１５９（１５０ｍｇ、２１．３６％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．６）。Ｃ３１Ｈ３５Ｎ３Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６０９．２１；実測値：６１０．０８（Ｍ＋１）。

【０８１３】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（２－（１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１ｌ４－ピロリジン－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（１６０）の合成

【０８１４】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１５９（１５０ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．２ｍＬ、２．４６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと共蒸留して標記化合物１６０（１２０ｍｇ、粗製塩）を茶色の油として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。粗物質をいかなる特性化も精製もせずに次の工程において使用した。

【０８１５】

Ｎ－（６－（２－（１－アクリロイルピロリジン－３－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミ

ドの合成。

【０８１６】

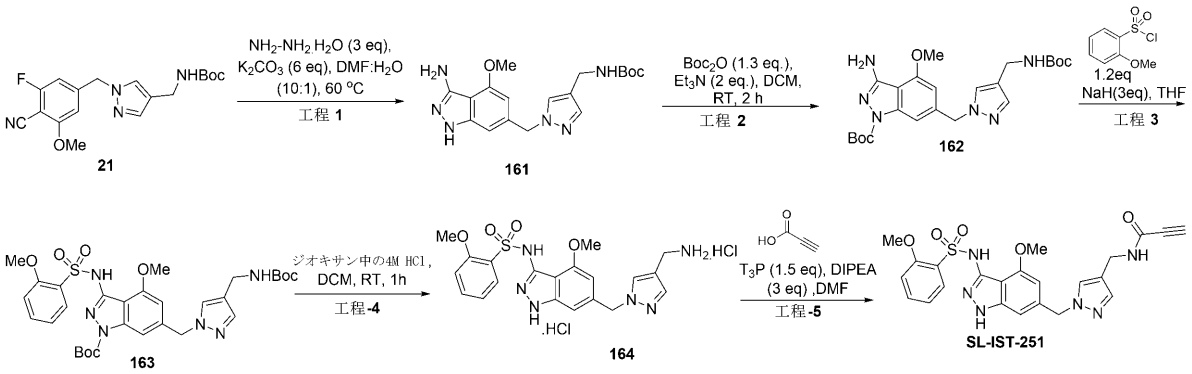
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１６０（１００ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０５７ｍＬ、０．３３０ｍｍｏｌ）、アクリル酸（１４ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．１５７ｍＬ、０．２４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（４ｍｇ、４．３４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８１７】

合成実施例７６

スキーム５４：Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【化１８５】



【０８１８】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（３－アミノ－４－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１６１）の合成

【０８１９】

室温のＤＭＦ：H_2Oの６：１の混合物（７ｍＬ）中の化合物２１（７５０ｍｇ、２．０８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にヒドラジン水和物（０．３１ｍＬ、６．２４３ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（１．７２ｇ、１２．４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記１６１（７００ｍｇ、９０．３２％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：６０％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５０）；$C_{18}H_{24}N_6O_3$について計算されたＬＣＭＳ：３７２．１９；実測値：３７３．０２（Ｍ＋１）。

【０８２０】

ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボキシレート（１６２）の合成

【０８２１】

０℃のＭｅＯＨ（７５ｍＬ）中の化合物１６１（０．６ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．４５ｍＬ、３．２２ｍｍｏｌ）を添加し、続いて$(Boc)_2O$（０．４６ｍＬ、２．０９４ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応物を２時間室温で撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出

した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記１６２（２２０ｍｇ、２８．９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５５）；Ｃ２３Ｈ３２Ｎ６Ｏ５について計算されたＬＣＭＳ：４７２．２４；実測値：４７３．０５（Ｍ＋１）。

【０８２２】

ｔｅｒｔ－ブチル６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－１Ｈ－インダゾール－１－カルボキシレート（１６３）の合成

【０８２３】

０℃のＴＨＦ（６ｍＬ）中の１６２（１００ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に６０％ＮａＨ（２５ｍｇ、０．６３４ｍｍｏｌ）を添加し、続いて２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．６８１ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物１６３（１５０ｍｇ、粗製）をゴム状の茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f．０．５）；$C_{25}H_{32}N_4O_7S$について計算されたＬＣＭＳ：５３２．２０：実測値：５３３．０２（Ｍ＋１）。粗製化合物をいかなる精製もせずに次の工程において使用した。

【０８２４】

Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド二塩酸塩（１６４）の合成

【０８２５】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１６３（１００ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（３ｍＬ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をジエチルエーテル及びヘプタンで洗浄し、減圧下で乾燥させて標記化合物１６４（１１０ｍｇ、塩）を淡茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。それを次の工程において得られたまま使用した。

【０８２６】

Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０８２７】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１６４（１００ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、０．５８２ｍｍｏｌ）、T_3P（ＥｔＯＡｃ中の５０％溶液、０．１８５ｍＬ、０．２９１ｍｍｏｌ）、続いてプロピオール酸（９．２ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（７．６ｍｇ、６．７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。（分析データについて表１を参照されたい）。

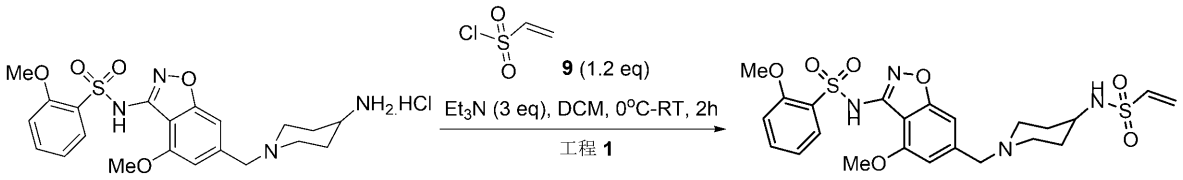
【０８２８】

合成実施例７７

スキーム５５：２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（ビニルスルホンアミド）ピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼ

ンスルホンアミドの合成

【化１８６】



110

合成実施例 77

【０８２９】

２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（ビニルスルホンアミド）ピペリジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０８３０】

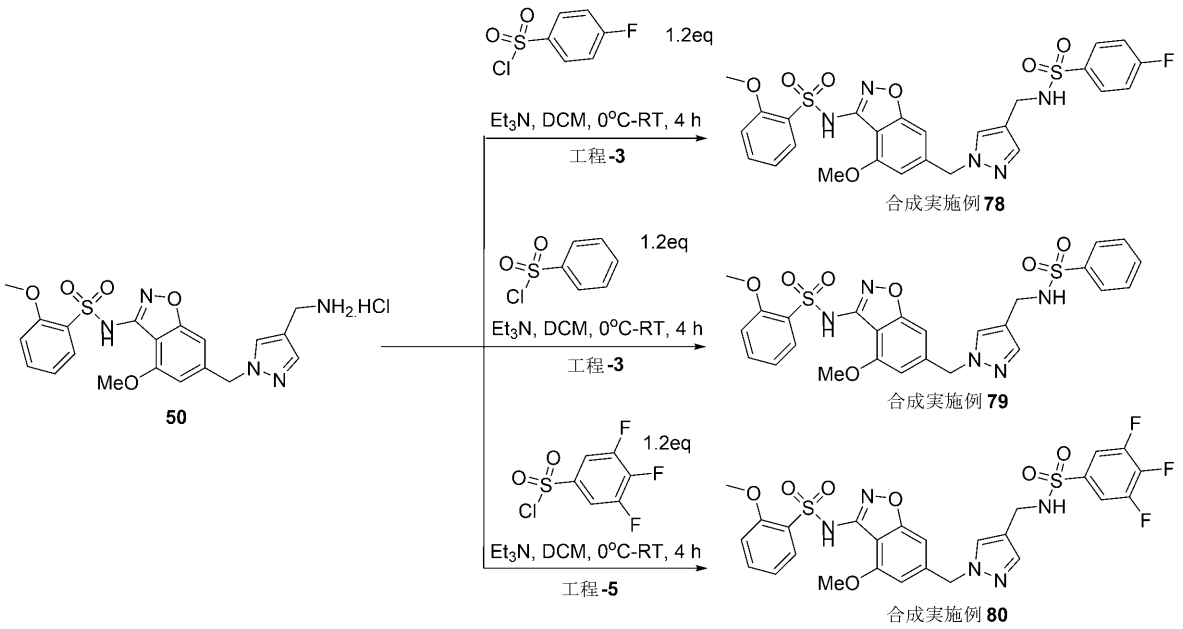
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１１０（０．１ｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０８７ｍＬ、０．６２１ｍｍｏｌ）、続いてエテンスルホニルクロリド（３１ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の粗製物を提供した。粗製物を５～１０％のグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して所望の化合物を得、これをｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（２０ｍｇ、１８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８３１】

合成実施例７８、７９及び８０

スキーム５６：Ｎ－（６－（（４－（（（４－フルオロフェニル）スルホンアミド）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成；２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（フェニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成及び３，４，５－トリフルオロ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１８７】



【０８３２】

Ｎ－（６－（（４－（（（４－フルオロフェニル）スルホンアミド）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【０８３３】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物５０（１００ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０８７ｍＬ、０．６２５ｍｍｏｌ）、続いて４－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（４８ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の粗製物を得、これを３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（５ｍｇ、４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８３４】

２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（フェニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０８３５】

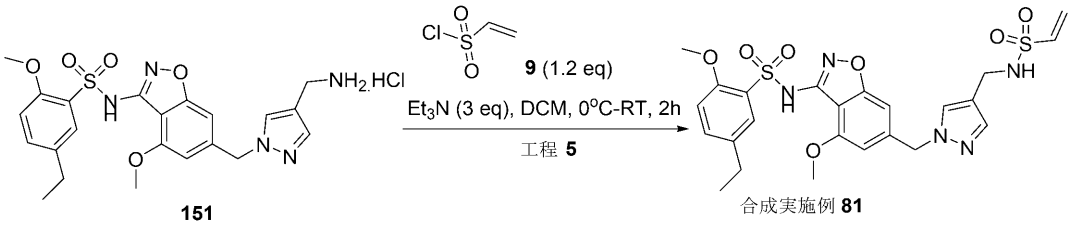
０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物５０（１００ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０８７ｍＬ、０．６２５ｍｍｏｌ）、続いてベンゼンスルホニルクロリド（４４ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の粗製物を得た。粗製物を３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーを介して精製し、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（５ｍｇ、４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８３６】

３，４，５－トリフルオロ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

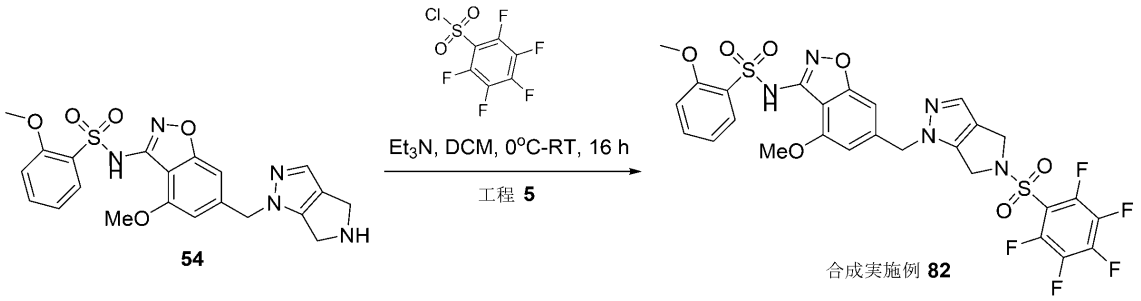
【０８３７】
０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物５０（１００ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０４４ｍＬ、０．３１２ｍｍｏｌ）、続いて３，４，５－トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド（２８ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の粗製物を得た。粗製物を３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーを介して精製し、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（１６ｍｇ、２０．２７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８３８】
合成実施例８１
スキーム５７：５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成
【化１８８】



【０８３９】
５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（ビニルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成
【０８４０】
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１５１（０．１ｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０８２ｍＬ、０．５９０ｍｍｏｌ）、続いてエテンスルホニルクロリド（２９ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の粗製物を得た。粗製物を５％～１０％のグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーを介して精製し、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（１０ｍｇ、９．０９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。
【０８４１】
合成実施例８２
スキーム５８：２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－（（パーフルオロフェニル）スルホニル）－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１８９】



【０８４２】

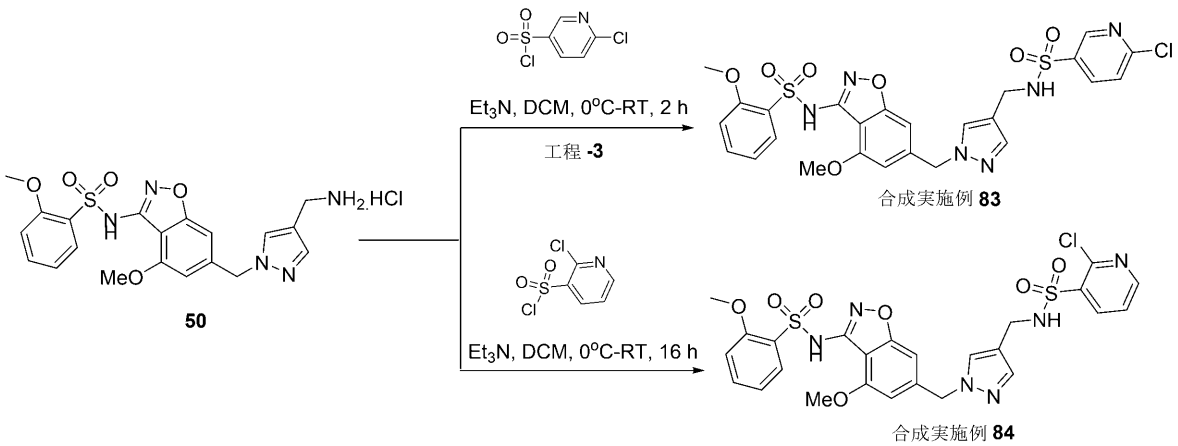
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物５４（１１０ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１０１ｍＬ、０．７２４ｍｍｏｌ）、続いて２，３，４，５，６－ペンタフルオロベンゼンスルホニルクロリド（７７ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の粗製物を得た。粗製物を５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーに供し、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（７ｍｇ、４．２４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８４３】

合成実施例８３及び８４

スキーム５９：６－クロロ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピリジン－３－スルホンアミド及び２－クロロ－Ｎ－（（１（（４メトキシ３（（２メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピリジン－３－スルホンアミド

【化１９０】



【０８４４】

６－クロロ－Ｎ－（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピリジン－３－スルホンアミド

【０８４５】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物５０（１８０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．４２ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）及び続いて６－クロロピリジン－３－スルホニルクロリド（４２４ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹

拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の固体を得、これを３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーグラジエントに供し、次いでｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（２６ｍｇ、１１．１１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８４６】

２－クロロ－Ｎ－（（１（（４メトキシ３（（２メトキシフェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピリジン－３－スルホンアミドの合成

【０８４７】

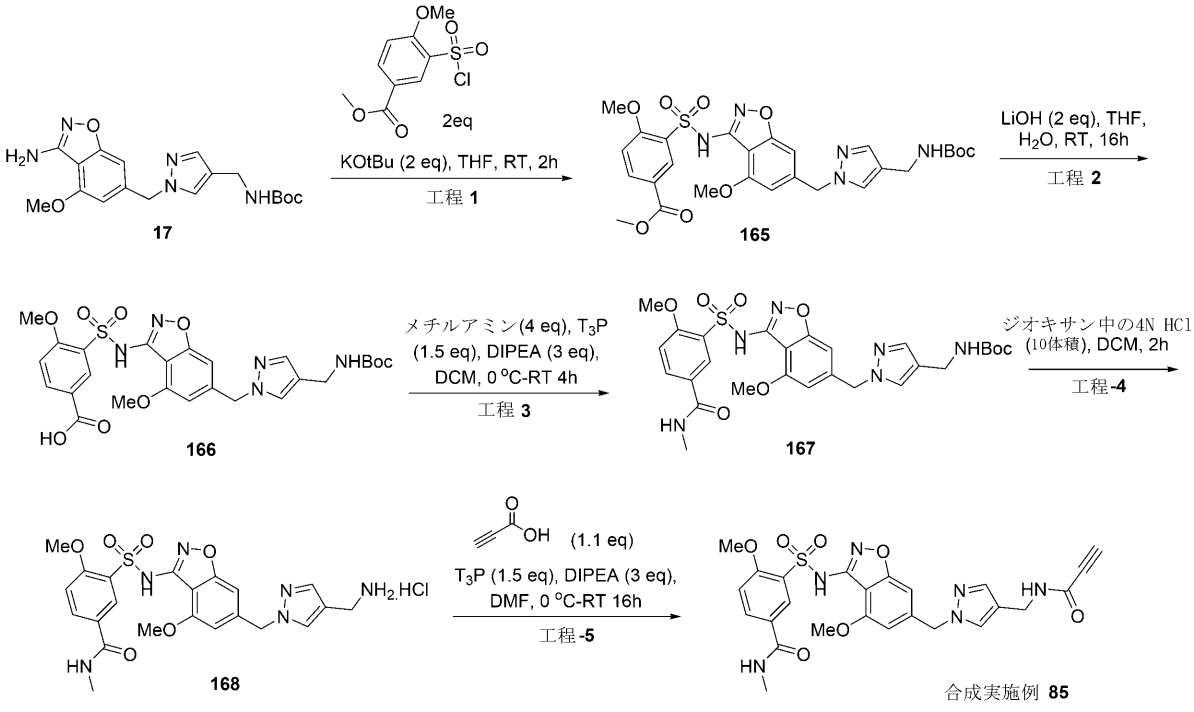
合成実施例８３について上述したプロトコルを使用して、化合物５０（１００ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）を標記化合物（１２ｍｇ、９．３７％）に変換し、これをオフホワイト色の固体として単離した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８４８】

合成実施例８５

スキーム６０：４－メトキシ－３－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベンズアミドの合成

【化１９１】



【０８４９】

メチル３－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－４－メトキシベンゾエート（１６５）の合成

【０８５０】

０℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物１７（１．０ｇ、２．６７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＫＯ^{t}ＢｕのＴＨＦ中の１Ｍ溶液（０．６０ｇ、５．３５６ｍｍｏｌ）、続いてメチル３－（クロロスルホニル）－４－メトキシベンゾエート（１．４１ｇ、５．３５６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングし

た）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を４０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１６５（０．６５０ｇ、４０．３７％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３８）。Ｃ２７Ｈ３１Ｎ５Ｏ９Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６０１．１８；実測値：６０２．２（Ｍ＋１）。

【０８５１】

３－（Ｎ－（６－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－４－メトキシ安息香酸（１６６）の合成

【０８５２】

（２：１）のＴＨＦ：H_2Oの混合物（３ｍＬ）中の化合物１６５（０．２ｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬｉＯＨ．H_2O（２７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を１Ｎ　ＨＣｌで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１６６（１７０ｍｇ、８７．１７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３）；Ｃ２６Ｈ２９Ｎ５Ｏ９Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５８７．１７；実測値：５８８．５０［Ｍ＋１］。

【０８５３】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（４－メトキシ－３－（（２－メトキシ－５－（メチルカルバモイル）フェニル）スルホンアミド）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１６７）の合成

【０８５４】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１６６（１７０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１５５ｍＬ、０．８６７ｍｍｏｌ）、メチルアミン溶液、ＴＨＦ中の１Ｍ（１．１ｍＬ、１．１５６ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのＴ$_3$Ｐ（０．２７５ｍＬ、０．４３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記１６７（１４０ｍｇ、８０．９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。Ｃ２７Ｈ３２Ｎ６Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６００．２０；実測値：６０１．５０［Ｍ＋１］。

【０８５５】

３－（Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－４－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド塩酸塩（１６８）の合成

【０８５６】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１６７（１４０ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．２９ｍＬ、１．１６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、エーテルと２回共蒸発させて標記化合物１６８（１００ｍｇ、塩）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【０８５７】

４－メトキシ－３－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）－Ｎ－メチルベンズアミドの合成

【０８５８】

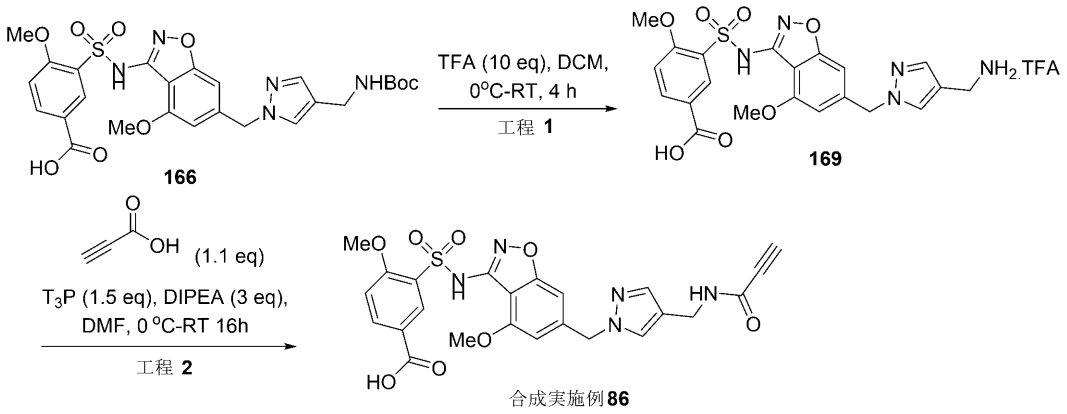
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１６８（１００ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１４６ｍＬ、０．８４０ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（２１ｍｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのＴ$_3$Ｐ（０．２６７ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（８ｍｇ、７．９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．６）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８５９】

合成実施例８６

スキーム６１：４－メトキシ－３－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）安息香酸の合成

【化１９２】



【０８６０】

４－メトキシ－３－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）安息香酸（１６９）の合成

【０８６１】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１６６（１００ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．１３８ｍＬ、１．７０１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートして標記化合物１６９（７０ｍｇ、塩）をゴム状の白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．２）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。４－メトキシ－３－（Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（プロピオールアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）スルファモイル）安息香酸の合成

【０８６２】

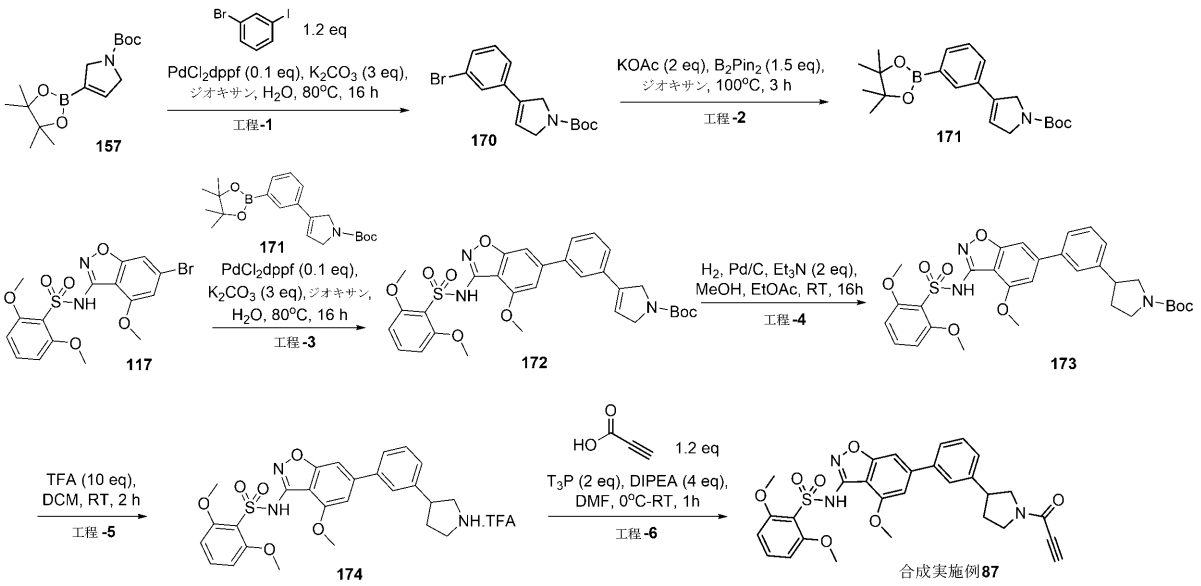
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１６９（７０ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０６２ｍＬ、０．３５９ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（９ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのＴ$_3$Ｐ（０．１１３ｍＬ、０．１７８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（１０ｍｇ、１０．８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８６３】

合成実施例８７

スキーム６２：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（１－プロピオロイルピロリジン－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１９３】



【０８６４】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ブロモフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１７０）の合成

【０８６５】

１，４ジオキサン：水の２：１の混合物（９ｍＬ）中の１５７（５００ｍｇ、１．６９３ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－３－ヨードベンゼン（５７５ｍｇ、２．０３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（０．７０１ｇ、５．０７９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴンで脱気し、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３６ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗製物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュ－クロマトグラフィーによって精製して標記化合物１７０（７００ｍｇ；粗製）を淡茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４）。$C_{15}H_{18}BrNO_2$について計算されたＬＣＭＳ：３２３．０５；実測値：３２４．０５（Ｍ＋１）。

【０８６６】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１７１）の合成

【０８６７】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（４０ｍＬ）中の１７０（４００ｍｇ、１．２３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＫＯＡｃ（２４２ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、続いて$Bpin_2$（３４４ｍｇ、１．３５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間脱気し、続いてＰｄ（PPh_3）$_4$（１４２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡＣで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して標記化合物１７１（４８０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。$C_{21}H_{30}BNO_4$について計算されたＬＣＭＳ：３７１．２３；実測値：３７２．０２（Ｍ＋１）。

【０８６８】
ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１７２）の合成
【０８６９】
１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（４ｍＬ）中の化合物１１７（２００ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（１２４ｍｇ、０．９０２ｍｍｏｌ）、続いて化合物１７１（１８４ｍｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物１７２（１８０ｍｇ、粗製）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．６）。Ｃ３１Ｈ３３Ｎ３Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６０７．２０；実測値：６０８．５（Ｍ＋１）。
【０８７０】
ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１７３）の合成
【０８７１】
オートクレーブにＭｅＯＨ：ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ、２：１）中の化合物１７２（１５０ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）の溶液、ＴＥＡ（０．０６９、０．４９３ｍｍｏｌ）を入れ、混合物を窒素で５分間パージし、続いて１０％Ｐｄ／Ｃ（５２ｍｇ）を添加した。反応混合物を水素雰囲気（６０ｐｓｉ）下で室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物１７３（２００ｍｇ、粗製）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．６）。Ｃ３１Ｈ３５Ｎ３Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６０９．２１；実測値：６１０．０８（Ｍ＋１）。
【０８７２】
２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１ｌ４－ピロリジン－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（１７４）の合成
【０８７３】
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１７３（２００ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．２６ｍＬ、３．２８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと共蒸発させて標記化合物１７４（１９０ｍｇ、塩）を粘性の茶色の油として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。粗物質をいかなる精製もせずに次の工程のために使用した。
【０８７４】
２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（１－プロピオロイルピロリジン－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成
【０８７５】
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１７４（９０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１０３ｍＬ、０．５９３ｍｍｏｌ）及びプロピオール酸（１２ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．１４１ｍＬ、０．２２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ

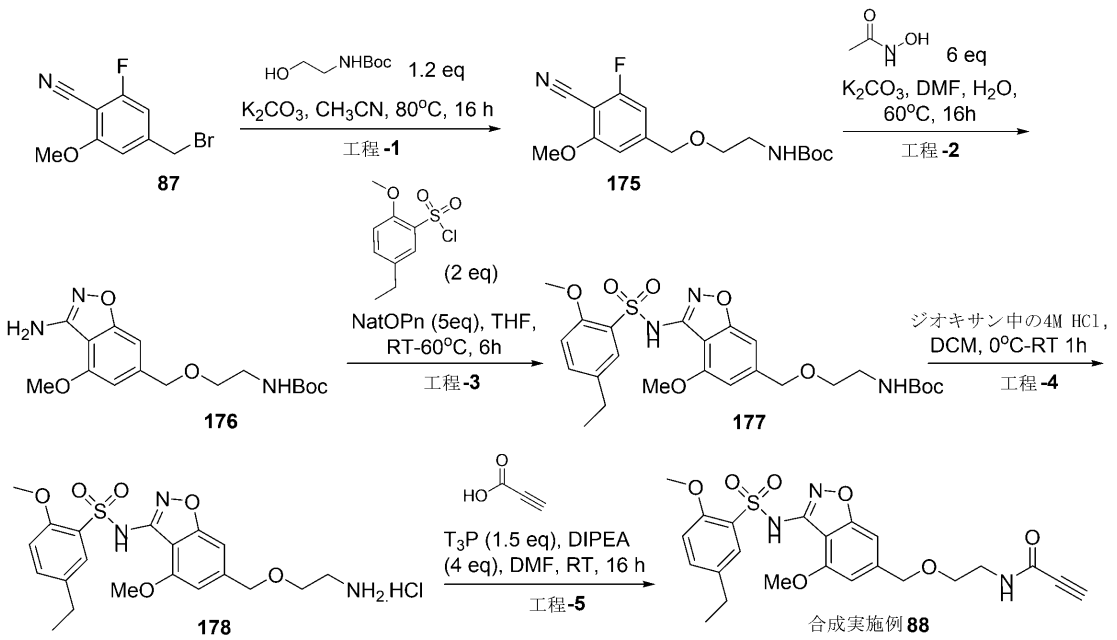
ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（４ｍｇ、４．８１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８７６】

合成実施例８８

スキーム６３：Ｎ－（２－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）エチル）プロピオールアミドの合成

【化１９４】



【０８７７】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）オキシ）エチル）カルバメート（１７５）の合成

【０８７８】

ＡＣＮ（５ｍＬ）中の化合物８７（２５０ｍｇ、１．０２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（２８３ｍｇ、２．０４８ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（５４ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物１７５（３００ｍｇ、９０．３６％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．５）。$C_{16}H_{21}FN_2O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３２４．１５；実測値：３２５．５（Ｍ＋Ｈ）。

【０８７９】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）エチル）カルバメート（１７６）の合成

【０８８０】

室温のＤＭＦ：H_2Oの６：１の混合物（７ｍＬ）中の化合物１７５（３００ｍｇ、０．９２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（２０８ｍｇ、２．７７４ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（０．７６６ｇ、５．５４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで

洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を５０～９０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１７６（２５０ｍｇ、８０．１２％）を無色のゴム状の油として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４０）。$C_{16}H_{23}N_3O_5$について計算されたＬＣＭＳ：３３７．１６；実測値：３３８．０２（Ｍ＋１）。

【０８８１】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）エチル）カルバメート（１７７）の合成

【０８８２】

０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物１７６（１２０ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にNaO^tPn（１９５ｍｇ、１．７７５ｍｍｏｌ）、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（１６６ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を２０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１７７（１８０ｍｇ、９４．７３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。$C_{25}H_{33}N_3O_8S$について計算されたＬＣＭＳ：５３５．２０；実測値：５３６．５（Ｍ＋１）。

【０８８３】

Ｎ－（６－（（２－アミノエトキシ）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（１７８）の合成

【０８８４】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の化合物１７７（０．１５ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を０℃で添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル及びヘプタンで洗浄して標記化合物１７８（１１５ｍｇ、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。

【０８８５】

粗物質をいかなる精製もせずに次の工程のために使用した。

【０８８６】

Ｎ－（２－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）エチル）プロピオールアミドの合成

【０８８７】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１７８（１１５ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１２７ｍＬ、０．７２９ｍｍｏｌ）、続いて酢酸エチル中の５０％溶液としてのT_3P（０．２３１ｍＬ、０．３６４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で５０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．３ｍＬ）中のプロピオール酸（３４ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下して添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１１．４ｍｇ、９．６６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）

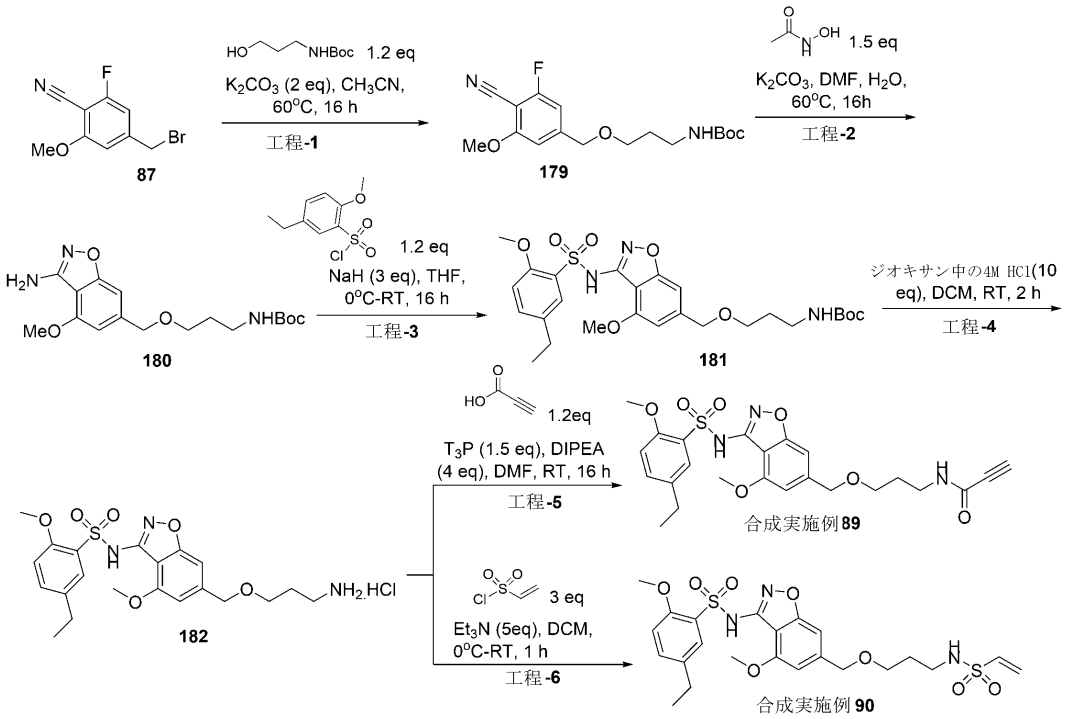
【０８８８】

合成実施例８９及び９０

スキーム６４：Ｎ－（３－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホン

アミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）プロピル）プロピオールアミドの合成及び５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（ビニルスルホンアミド）プロポキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化１９５】



【０８８９】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）オキシ）プロピル）カルバメート（１７９）の合成

【０８９０】

ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の化合物８７（１．５ｇ、６．１４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（１．７ｇ、１２．２９２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、１５分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル（３－ヒドロキシプロピル）カルバメート（１．３４ｇ、６．９３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をシリカゲル［１００～２００メッシュ］カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１７９（１．２ｇ、５７．９７％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ．０．２）；$C_{17}H_{23}FN_2O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３３８．１６；実測値：３３９．１５（Ｍ＋１）。

【０８９１】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）プロピル）カルバメート（１８０）の合成

【０８９２】

室温のＤＭＦ：H_2Oの６：１の混合物（７ｍＬ）中の化合物１７９（１．２ｇ、３．５４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（０．３９９ｇ、５．３１９ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（１．４７ｇ、１０．６３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記１８０（８００ｍｇ、６４．２０％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４０）

。Ｃ１７Ｈ２５Ｎ３Ｏ５について計算されたＬＣＭＳ：３５１．１８；実測値：３５２．０２（Ｍ＋１）。

【０８９３】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）プロピル）カルバメート（１８１）の合成

【０８９４】

０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物１８０（０．８ｇ、２．２７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＨ（鉱油中の６０％分散体、０．２７３ｍｇ、６．８２９ｍｍｏｌ）、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（６４０ｍｇ、２．７３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を０～５０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュによって精製して標記化合物１８１（９００ｍｇ、７２％）を無色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。Ｃ２６Ｈ３５Ｎ３Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５４９．２１；実測値：５５０．０２（Ｍ＋１）。

【０８９５】

Ｎ－（６－（（３－アミノプロポキシ）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（１８２）の合成

【０８９６】

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物１８１（９００ｍｇ、１．６３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（４ｍＬ、１６．３７４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をジエチルエーテル（２０ｍＬ）でトリチュレートして標記化合物１８２（５００ｍｇ、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。粗物質をいかなる精製もせずに次の工程において使用した。

【０８９７】

Ｎ－（３－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）プロピル）プロピオールアミドの合成

【０８９８】

０℃のＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１８２（５００ｍｇ、１．０２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．５４ｍＬ、３．０８６ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（８６ｍｇ、１．２３３ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．９８ｍＬ、１．５４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（４７ｍｇ、９．１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０８９９】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（３－（ビニルスルホンアミド）プロポキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０９００】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１８２（３００ｍｇ、０．６１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１７３ｍＬ、１．２３４ｍｍｏｌ）、続いてエテンスルホニルクロリド（０．２３ｍｇ、１．８５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し

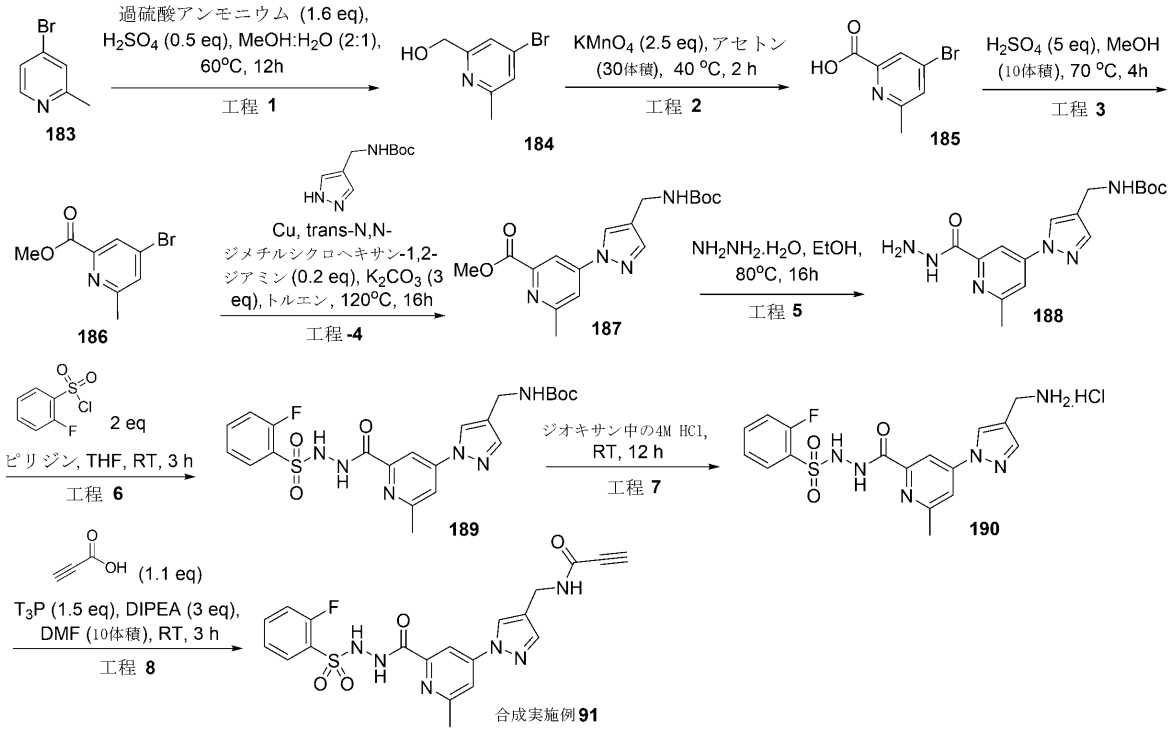
た。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２４ｍｇ、７．２０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０９０１】

合成実施例９１

スキーム６５：Ｎ－（（１－（２－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－６－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【化１９６】



【０９０２】

（４－ブロモ－６－メチルピリジン－２－イル）メタノール（１８４）の合成

【０９０３】

０℃のＭｅＯＨ（９０ｍＬ）中の化合物１８３（５ｇ、２９．０６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にH_2SO_4（２５ｍＬ）を添加し、反応物を８０℃で１時間撹拌した。H_2O中の過硫酸アンモニウム（１６６ｍｇ、８７．１９２ｍｍｏｌ）の事前混合された溶液を反応混合物に添加した。反応物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を２０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１８４（８００ｍｇ、１３．６２％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。C_7H_8BrNOについて計算されたＬＣＭＳ：２００．９５；実測値：２０１．５（Ｍ＋１）。

【０９０４】

４－ブロモ－６－メチルピコリン酸（１８５）の合成

【０９０５】

ＡＣＮ（２７ｍＬ）及び水（３７ｍＬ）中の１８４（３．４ｇ、１９．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に$KMnO_4$（７．９３ｇ、５０．２００ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物

を４０℃で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物１８５（３．６ｇ、８５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。$C_7H_6BrNO_2$について計算されたＬＣＭＳ：２１４．９６；実測値：２１６．１（Ｍ＋２）。粗製化合物を精製をせずに次の工程に使用した。

【０９０６】

メチル４－ブロモ－６－メチルピコリネート（１８６）の合成

【０９０７】

メタノール（７５ｍＬ、１８５０ｍｍｏｌ）中の４－ブロモ－６－メチル－ピリジン－２－カルボン酸１８５（３．６ｇ、１６．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にH_2SO_4（８．１６ｍＬ、８３．３ｍｍｏｌ）及び水（１．８ｍＬ）を添加した。反応混合物を７５℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製物を得た。粗製物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製物を得た。粗製物を１１％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１８６（１．４ｇ、３６．８４％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。$C_8H_8BrNO_2$について計算されたＬＣＭＳ：２２８．９７；実測値：２２９．５（Ｍ＋１）。

【０９０８】

メチル４－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－６－メチルピコリネート（１８７）の合成

【０９０９】

トルエン（８ｍＬ）中のメチル４－ブロモ－６－メチル－ピリジン－２－カルボキシレート１８６（５００ｍｇ、２．１７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（５５７ｍｇ、２．８２５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（９００ｍｇ、６．５１９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素で１０分間パージし、続いてヨウ化銅（Ｉ）（８２ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ）及びｔｒａｎｓ－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（６１ｍｇ、０．４３４６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１５０℃で２時間マイクロ波照射下で撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。粗製物を５５％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１８７（３０７ｍｇ、４０．８２％）を茶色の半固体として提供した。$C_{17}H_{22}N_4O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３４６．１６；実測値：３４７．３（Ｍ＋１）。

【０９１０】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（２－（ヒドラジンカルボニル）－６－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）カルバメート（１８８）の合成

【０９１１】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の化合物１８７（１３５ｍｇ、０．３８９７ｍｍｏｌ）の撹拌物に、$NH_2NH_2.H_2O$（０．２ｍＬ）を添加した。反応混合物を８５℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製物を得た。粗製物をＤＣＭ／ペンタン（２０ｍＬ、１：９の比）でトリチュレートして標記化合物１８８（１２０ｍｇ、８８．８８％の収率）を茶色の固体として提供した。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【０９１２】

ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（２－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－６－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－

イル）メチル）カルバメート（１８９）の合成

【０９１３】

ＴＨＦ（１．０ｍＬ）及びピリジン（１．０ｍＬ）中の化合物１８８（１１０ｍｇ、０．３１７６ｍｍｏｌ）の撹拌物に２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（１２３ｍｇ、０．６３５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を７５～９０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物１８９（１００ｍｇ、６２．５％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。Ｃ２２Ｈ２５ＦＮ６Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５０４．１６；実測値：５０５．７（Ｍ＋１）。

【０９１４】

Ｎ’－（４－（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－６－メチルピコリノイル）－２－フルオロベンゼンスルホノヒドラジド塩酸塩（１９０）の合成

【０９１５】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１８９（９０ｍｇ、０．１７８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．４４ｍＬ、１．７８４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を１：９の比のＤＣＭ／ｎ－ペンタンでトリチュレートして標記化合物１９０（７０ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ、９３．８％の収率）を茶色の固体として提供した。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。Ｎ－（（１－（２－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－６－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）プロピオールアミドの合成

【０９１６】

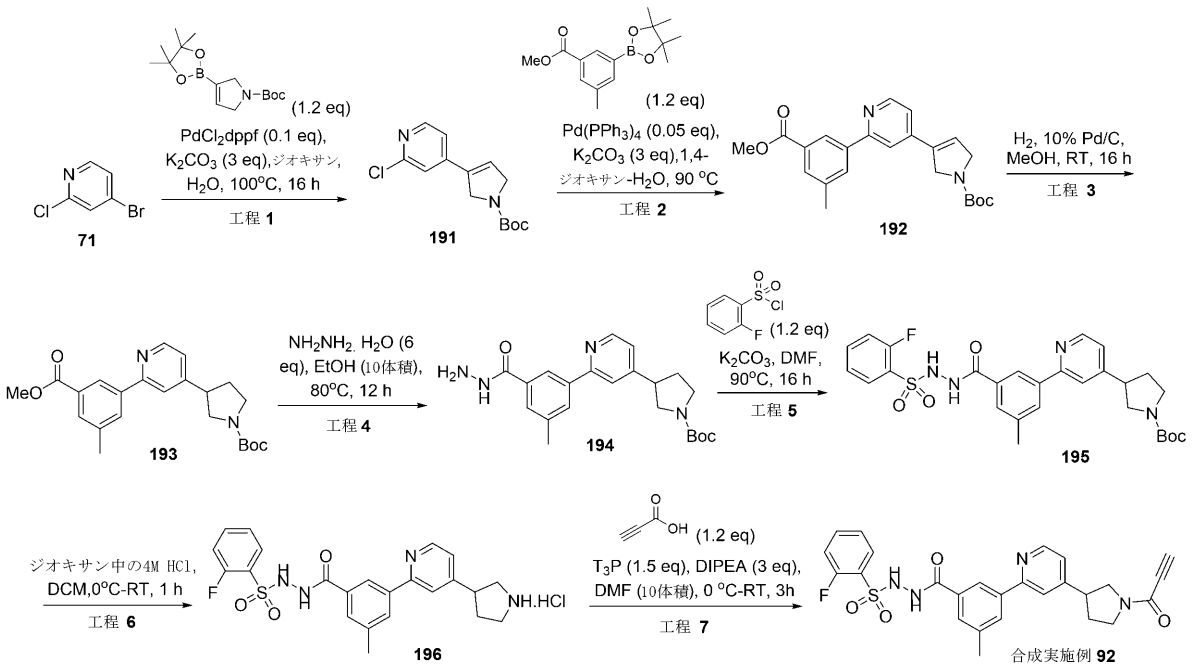
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の化合物１９０（７０ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０８３ｍＬ、０．４７６ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１３ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．６０３ｍＬ、０．９４８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（４．３ｍｇ、４．１％）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．４）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０９１７】

合成実施例９２

スキーム６６：２－フルオロ－Ｎ’－（３－メチル－５－（４－（１－プロピオロイルピロリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾイル）ベンゼンスルホノヒドラジドの合成

【化１９７】



【０９１８】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－クロロピリジン－４－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１９１）の合成

【０９１９】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（１０ｍＬ）中の化合物７１（４００ｍｇ、２．０７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（８６２ｍｇ、６．２３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（７３６ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下でパージし、続いてＰｄ（Ｐｐｈ$_3$）$_4$（０．１２０ｇ、０．１０３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物１９１（３５０ｍｇ、６０％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。$C_{14}H_{17}ClN_2O_2$について計算されたＬＣＭＳ：２８０．１０；実測値：２８１．５（Ｍ＋Ｈ）。

【０９２０】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－（メトキシカルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１９２）の合成

【０９２１】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（４０ｍＬ）中の化合物１９１（３５０ｍｇ、１．２４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（５１７ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）及びメチル３－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）ベンゾエート（４１２ｍｇ、１．４９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下でパージし、続いてＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７１ｍｇ、０．０６２３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を９０℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧

下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物１９２（３９４ｍｇ、８０．２４％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２３Ｈ２６Ｎ２Ｏ４について計算されたＬＣＭＳ：３９４．１９；実測値：３９５．５（Ｍ＋１）

【０９２２】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－（メトキシカルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１９３）の合成

【０９２３】

オートクレーブにＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の化合物１９２（２８０ｍｇ、０．７０９ｍｍｏｌ）の溶液を入れ、混合物を窒素雰囲気で３回脱気し、続いて１０％Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）を添加した。反応混合物を水素ガスでパージし、水素雰囲気（１００ｐｓｉ）下で室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮した。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント法を使用する）によって精製して所望の標記化合物１９３（２５０ｍｇ、粗製）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．６）。Ｃ２３Ｈ２８Ｎ２Ｏ４について計算されたＬＣＭＳ：３９６．２０；実測値：３９７．０８（Ｍ＋１）。

【０９２４】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－（ヒドラジンカルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１９４）の合成

【０９２５】

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の化合物１９３（０．３ｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にヒドラジン水和物（０．２２ｍＬ、４．５３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をＤＣＭ／ｎ－ヘプタンでトリチュレートし、減圧下で濃縮して標記化合物１９４（２００ｍｇ、６６．６６％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．３）。Ｃ２２Ｈ２８Ｎ４Ｏ３について計算されたＬＣＭＳ：３９６．２２；実測値：３９７．０１（Ｍ＋１）。

【０９２６】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１９５）の合成

【０９２７】

０℃のＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１９４（０．２００ｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）の溶液にＫ２ＣＯ３（０．２０９ｇ、１．５１３ｍｍｏｌ）、続いて２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（０．１１７ｇ、０．６０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をＨ２Ｏで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物１９５（１８０ｍｇ、８０．２４％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２８Ｈ３１ＦＮ４Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５５４．２０；実測値：５５５．５（Ｍ＋１）

【０９２８】

２－フルオロ－Ｎ’－（３－メチル－５－（４－（ピロリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾイル）ベンゼンスルホノヒドラジド塩酸塩（１９６）の合成

【０９２９】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１９５（１８０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）の撹拌

溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．４８ｍＬ、１．９４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をジエチルエーテルでトリチュレートして標記化合物１９６（９０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【０９３０】

２－フルオロ－Ｎ’－（３－メチル－５－（４－（１－プロピオロイルピロリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾイル）ベンゼンスルホノヒドラジドの合成

【０９３１】

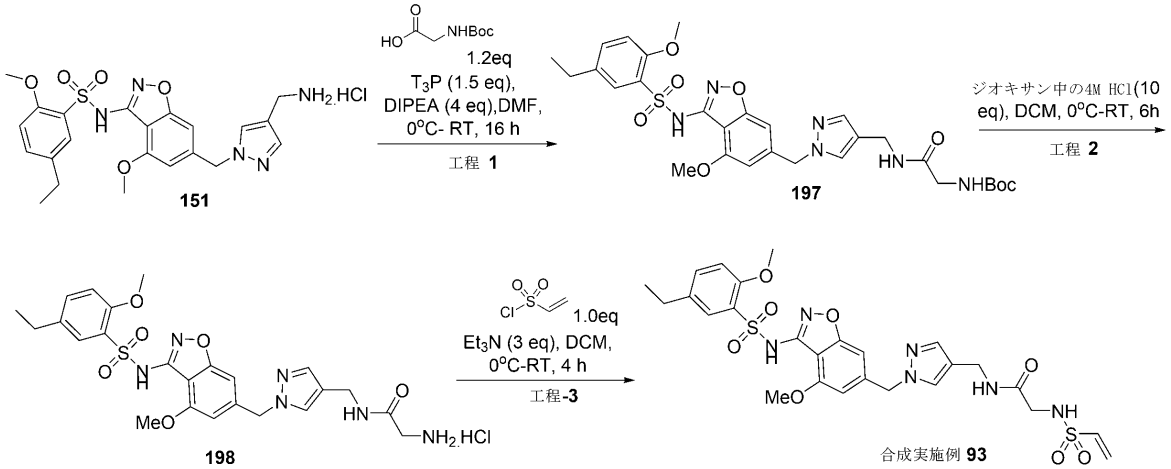
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１９６（９０ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０９６ｍＬ、０．５４９ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１５ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．１７４ｍＬ、０．２７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２２ｍｇ、４．８１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０９３２】

合成実施例９３

スキーム６７：Ｎ－（（１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－２－（ビニルスルホンアミド）アセトアミドの合成

【化１９８】



【０９３３】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（（１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（１９７）の合成

【０９３４】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物１５１（１８０ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１８５ｍＬ、１．０６３ｍｍｏｌ）、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシン（１２４ｍｇ、０．７０８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．３３７ｍＬ、０．５３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水性塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させて標記化合物１９７（１５０ｍｇ、６７．５６％）を淡茶色のゴム状の固体として

提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ２９Ｈ３６Ｎ６Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２８．２８；実測値：６２９．５（Ｍ＋１）。

【０９３５】

２－アミノ－Ｎ－（（１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アセトアミド塩酸塩（１９８）の合成

【０９３６】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１９７（１５０ｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．５９６ｍＬ、２．３８５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルと共蒸留して標記１９８（１５０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．２）；これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【０９３７】

Ｎ－（（１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－２－（ビニルスルホンアミド）アセトアミドの合成

【０９３８】

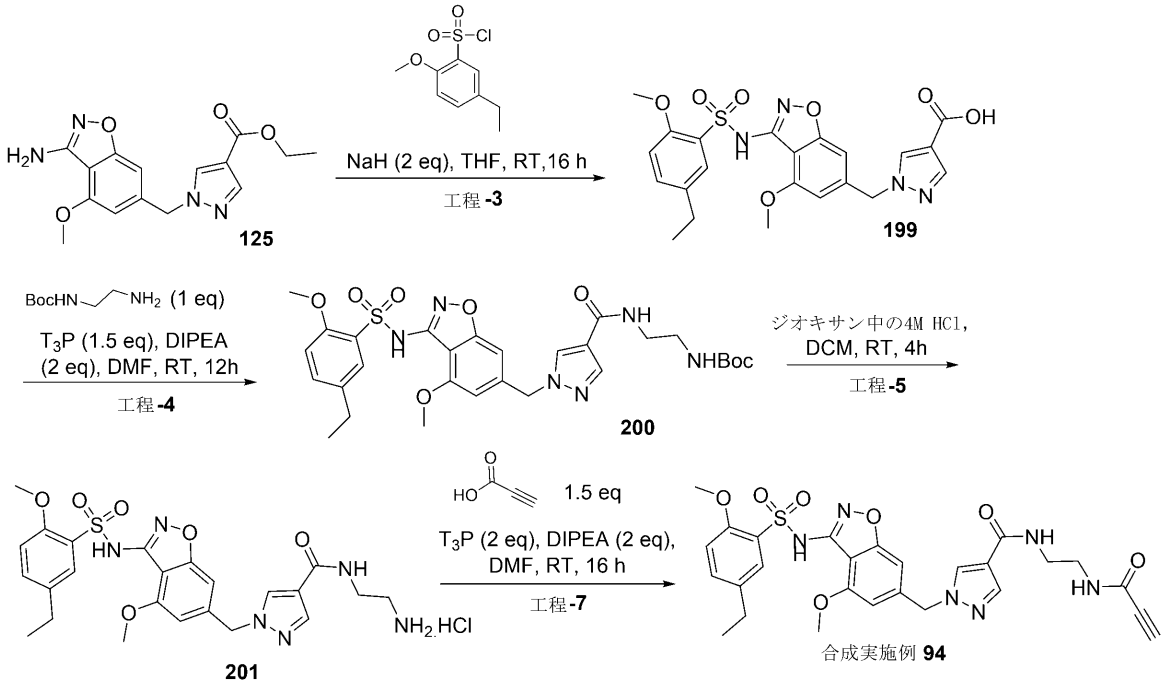
０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物１９８（１００ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．０７４ｍＬ、０．５３０ｍｍｏｌ）及びエテンスルホニルクロリド（２２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（９．４ｍｇ、９．０３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．６）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０９３９】

合成実施例９４

スキーム６８：１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－Ｎ－（２－プロピオールアミドエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

【化１９９】



【０９４０】
１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１９９）の合成
【０９４１】
０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物１２５（４００ｍｇ、１．２６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に鉱油中の６０％分散体としてのＮａＨ（０．１０１ｍｇ、２．５２９ｍｍｏｌ）、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（４４４ｍｇ、１．８９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、水性層をクエン酸水溶液によってｐＨ約６に酸性化した。水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物１９９（１５０ｍｇ、２３．０７％）を無色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。Ｃ２２Ｈ２２Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４８６．１２；実測値：４８７．０２（Ｍ＋１）。
【０９４２】
ｔｅｒｔ－ブチル（２－（１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）エチル）カルバメート（２００）の合成
【０９４３】
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１９９（１２０ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０８６ｍＬ、０．４９３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメート（３９ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．２３４ｍＬ、０．３６９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を２０～５０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２００（９０ｍｇ、５８．０６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。Ｃ２９Ｈ３６Ｎ６Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２８．２３；実測値：６２９．０２（Ｍ＋１）。
【０９４４】
Ｎ－（２－アミノエチル）－１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド塩酸塩（２０１）の合成
【０９４５】
０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物２００（９０ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．３５ｍＬ、１．４３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をジエチルエーテル／ヘプタンでトリチュレートして標記化合物２０１（６２ｍｇ、７７．５％）をオフホワイト色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。
【０９４６】
１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－Ｎ－（２－プロピオールアミドエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成
【０９４７】
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２０１（６２ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０３８ｍＬ、０．２１８ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１５ｍｇ、

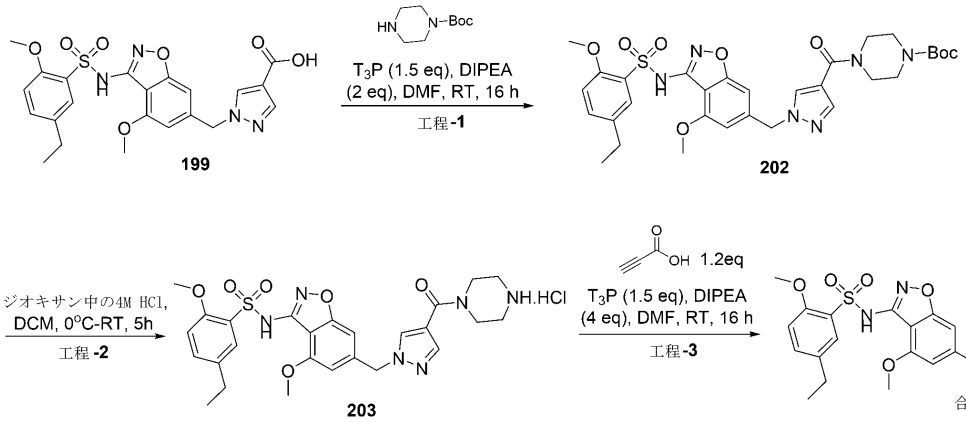
０．２１８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのＴ$_3$Ｐ（０．１３８ｍＬ、０．２１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をｐｒｅｐＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１４．８ｍｇ、４．８１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０９４８】

合成実施例９５

スキーム６９：５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（４－プロピオロイルピペラジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２００】



【０９４９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２０２）の合成

【０９５０】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中のＢｏｃ－ピペラジン（１２８ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．７２５ｍｍｏｌ）、化合物１９９（２８０ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのＴ$_3$Ｐ（０．５４８ｍＬ、０．８６２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物２０２（１２０ｍｇ、３１．９１％）を茶色の液体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。Ｃ$_{31}$Ｈ$_{38}$Ｎ$_6$Ｏ$_8$Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６５４．２８；実測値：６５５．２１

【０９５１】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（ピペラジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２０３）の合成

【０９５２】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物２０２（１００ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．３８ｍＬ、１．５２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で５時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、減圧下で濃縮し、粗製化合物をジエチルエーテルでトリチュレートして標記化合物２０３（７０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥＡ／ヘプタン（Ｒｆ：０．２）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【０９５３】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（４－プロピオロイルピペラジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０９５４】

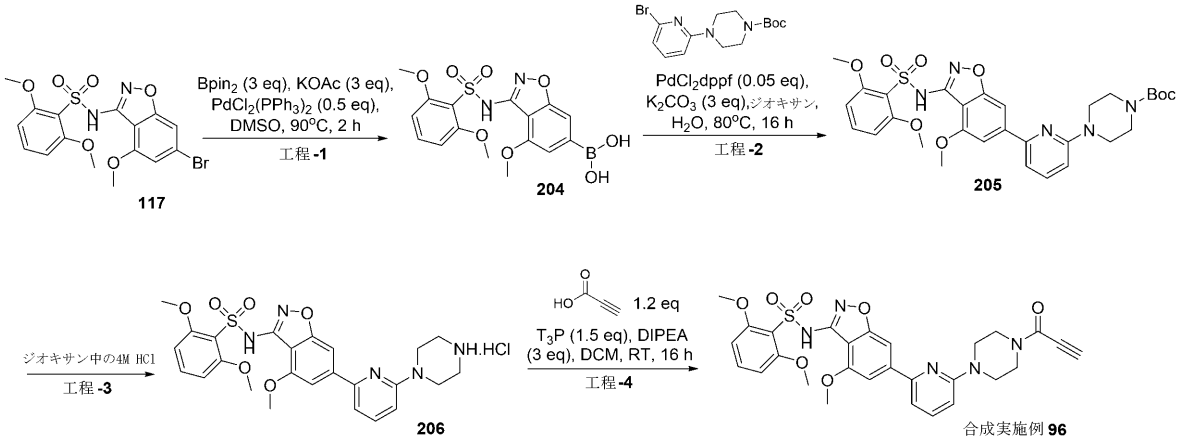
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２０３（７０ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０６２ｍＬ、０．３５５ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１５ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としての$Ｔ_3Ｐ$（０．１７９ｍＬ、０．２８２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（４１ｍｇ、４１．８４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（$Ｒ_ｆ$：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０９５５】

合成実施例９６

スキーム７０：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（６－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

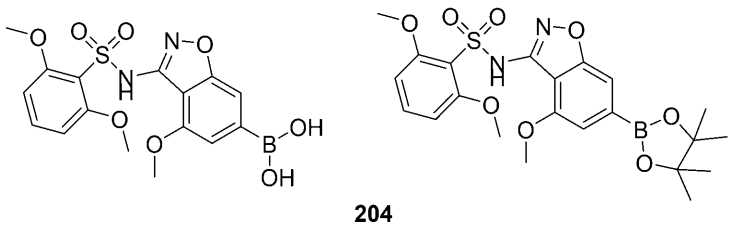
【化２０１】



【０９５６】

（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）ボロン酸（２０４）の合成

【化２０２】



204

【０９５７】

室温のＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の化合物１１７（１ｇ、２．２５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に$Ｂ_2ｐｉｎ_2$（１．７１ｇ、６．７６５ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．６６３ｍｇ、６．７６５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気で１０分間脱気し、続いてビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（７９ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、減圧下

で濃縮した。粗製化合物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーを使用することによって精製して標記化合物２０４（８００ｍｇ、８６．９５％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．５）。Ｃ１６Ｈ１７ＢＮ２Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４０８．０８；実測値：４０９．５及び４９１．６（Ｍ＋１）。（ボロン酸及びエステルの混合物）。

【０９５８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２０５）の合成

【０９５９】

１，４－ジオキサン：H_2O（５：１、１２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、２．９３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物２０４（０．８ｇ、１．９５９ｍｍｏｌ）を添加し、続いてK_2CO_3（０．８１２ｇ、５．８７７ｍｍｏｌ）を添加し、アルゴンガスで１５分間パージした。$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（７１ｍｇ、０．０９５９ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（４５ｍｇ、０．０９５９ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、アルゴンで５分間パージした。反応混合物を８０℃で１６時間加熱した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を０～３５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンのグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２０５（５００ｍｇ、４０．９８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥＡ／ヘプタン（Ｒｆ：０．２）。Ｃ３０Ｈ３５Ｎ５Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２５．２２；実測値：６２６．５

【０９６０】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２０６）の合成

【０９６１】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物２０５（５００ｍｇ、０．７９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ、７．９９１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で５時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製化合物をジエチルエーテルでトリチュレートして標記化合物２０６（３５０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を無色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．２）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（６－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０９６２】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２０６（２００ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１８６ｍＬ、１．０６７ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（２９ｍｇ、０．４２６ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．３３８ｍＬ、０．５３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（８ｍｇ、３．９％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

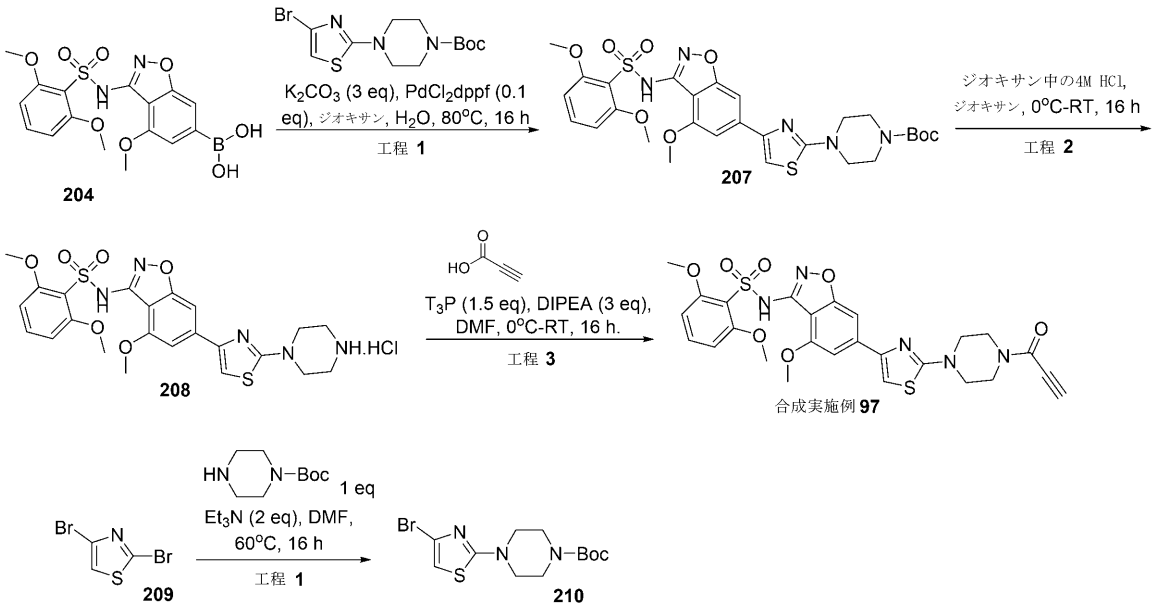
【０９６３】

合成実施例９７

スキーム７１：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（２－（４－プロピオ

ロイルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２０３】



【０９６４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモチアゾール－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２１０）の合成

【０９６５】

０℃のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物２０９（１ｇ、４．１１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（１．１５ｍＬ、８．２３３ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．７６６ｍｇ、４．１１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をジエチルエーテル／ペンタンでのトリチュレーションを使用することによって精製して標記化合物２１０（９００ｍｇ、７４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）

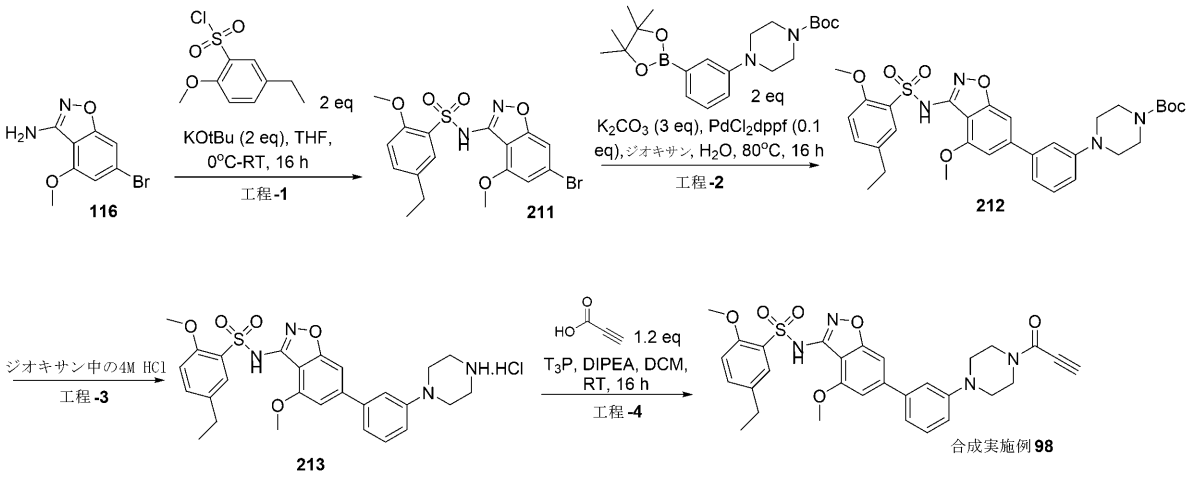
【０９６６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２０７）の合成

【０９６７】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（４：１、１０ｍＬ）中の化合物２１０（５００ｍｇ、１．４３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（５９５ｍｇ、４．３０５ｍｍｏｌ）及び化合物２０４（７０２ｍｇ、１．７２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素ガスで１０分間パージし、続いて［$Pd(PPh_3)_4$］（０．１１７ｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２０７（０．１ｇ、１２．９３％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。$C_{28}H_{33}N_5O_8S_2$について計算されたＬＣＭＳ：６３１．１８；実測値：６３２．５（Ｍ＋Ｈ）。

【０９６８】
２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（２－（ピペラジン－１－イル）チアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２０８）の合成
【０９６９】
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２０７（１００ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．４ｍＬ、１．５８２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製化合物をジエチルエーテルでトリチュレートして標記化合物２０８（８０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を無色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（$Ｒ_ｆ$：０．５）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。
２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（２－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成
【０９７０】
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２０８（８０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０７３ｍＬ、０．４２２ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１１ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としての$Ｔ_３Ｐ$（０．１３３ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（２０ｍｇ、２４．３９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（$Ｒ_ｆ$：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。
【０９７１】
合成実施例９８
スキーム７２：５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成
【化２０４】



【０９７２】
Ｎ－（６－ブロモ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（２１１）の合成
【０９７３】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物１１６（８００ｍｇ、３．２９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中の１．０Ｍ溶液としての$ＫＯ^{ｔ}Ｂｕ$（９．８ｍＬ、９．８７４ｍｍｏｌ）を添加し、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（１．５ｇ、６．５

８２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をジエチルエーテル／ヘプタンでトリチュレートして標記化合物２１１（４００ｍｇ、２７．５８％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．６）。Ｃ１７Ｈ１７ＢｒＮ２Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４４０．００；実測値：４４２．５（Ｍ＋２）。

【０９７４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２１２）の合成

【０９７５】

１，４ジオキサン：水の２：１の混合物（９ｍＬ）中の２１１（４００ｍｇ、０．９０６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３８６ｍｇ、０．９９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（０．３７５ｇ、２．７１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気で脱気し、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７３ｍｇ、０．０９０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドを通して濾過し、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュ－クロマトグラフィーによって精製してｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート２１２（３００ｍｇ、５３．１５％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。Ｃ３２Ｈ３８Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２２．２５；実測値：６２３．０２（Ｍ＋１）。

【０９７６】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２１３）の合成

【０９７７】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２１２（３００ｍｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．２４ｍＬ、０．９６３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルと共蒸留し、真空中で乾燥させて標記化合物２１３（２００ｍｇ、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０９７８】

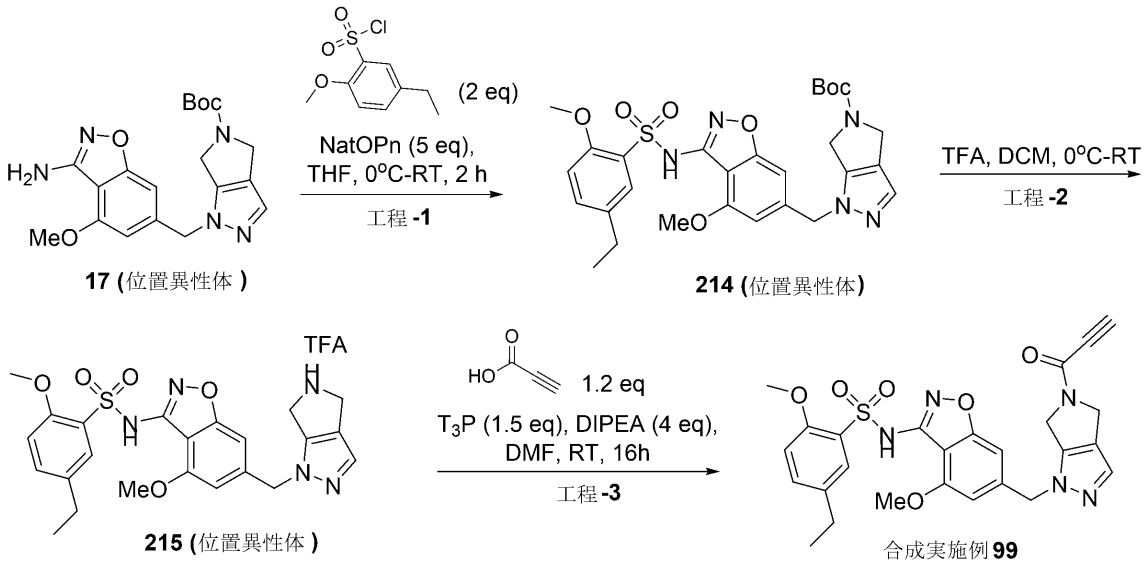
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物２１３（２００ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１８７ｍＬ、１．０７３ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（５０ｍｇ、０．７１４ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．３４０ｍＬ、０．５３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（６５ｍｇ、３１．７０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０９７９】

合成実施例９９

スキーム７３：５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

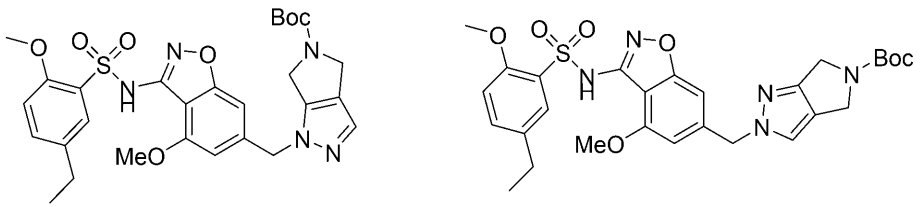
【化２０５】



【０９８０】

ｔｅｒｔ－ブチル１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（１Ｈ）－カルボキシレート（２１４）の合成

【化２０６】



214 (位置異性体の混合物)

【０９８１】

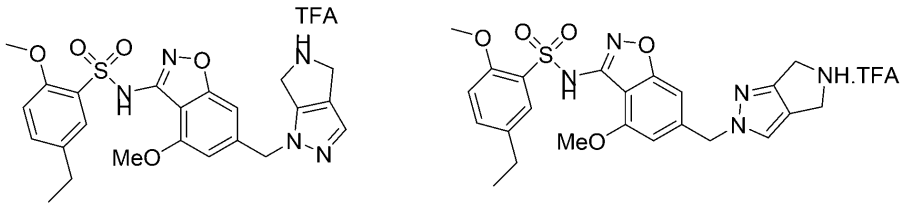
０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物１７（３００ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａ^{t}ＯＰｎ（４２８ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ）、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（３６５ｍｇ、１．５５６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を２０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２１４（２００ｍｇ、４４．１５％、位置異性体の混合物として得られた）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。Ｃ２８Ｈ３３Ｎ５Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５８３．２１；実測値：５８４．５（Ｍ＋１）。

【０９８２】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－５，６－ジヒドロ－５ｌ４－ピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミ

ド（２１５）の合成

【化２０７】



215 (位置異性体の混合物)

【０９８３】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２１４（１５０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（０．２ｍＬ、２．５６９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートして標記粗製化合物２１５（１６０ｍｇ、ＴＦＡ塩）をゴム状の茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。この位置異性体の混合物をさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【０９８４】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０９８５】

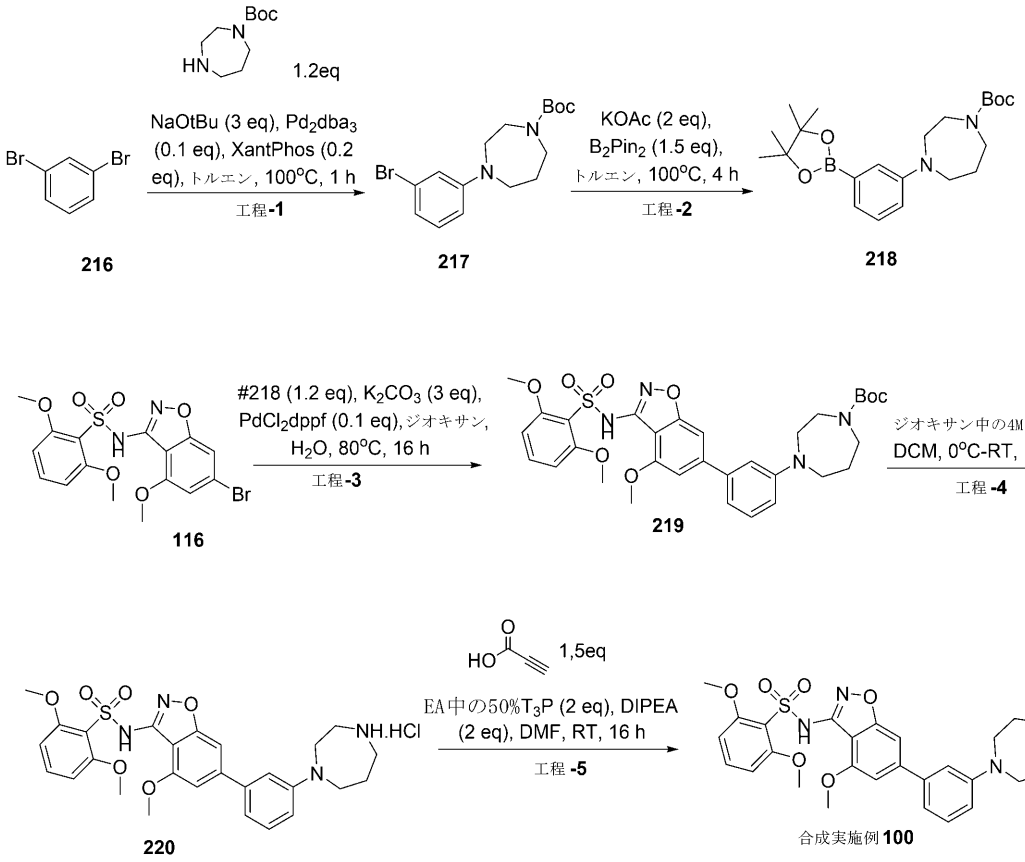
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２１５（１５０ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１３５ｍＬ、０．７７５ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（２７ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．３２８ｍＬ、０．５１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をキラルＨＰＬＣ精製を使用することによって精製して標記化合物５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－５，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－１（４Ｈ）－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（８．５ｍｇ、６．１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）（分析データについて表１を参照されたい）。他の位置異性体は、分析または試験のために十分な量で単離することができなかった。

【０９８６】

合成実施例１００

スキーム７４：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイル－１，４－ジアゼパン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２０８】



【０９８７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（２１７）の合成

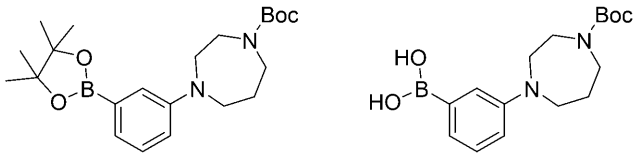
【０９８８】

トルエン（１５ｍＬ）中の化合物２１６（１ｇ、４．３２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａｔＯＢｕ（１．２２ｇ、１２．７１６ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（１．０４ｇ、５．１９３ｍｍｏｌ）を添加し、アルゴンガスで１０分間パージし、続いてＸａｎｔＰｈｏｓ（５００ｍｇ、０．８６５ｍｍｏｌ）及びＰｄ２ｄｂａ３（３９６ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。粗製物を１５％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２１７（４００ｍｇ、２６．６６％）を無色の液体として提供した。Ｃ１６Ｈ２３ＢｒＮ２Ｏ２について計算されたＬＣＭＳ：３５４．０９；実測値：３５５．３（Ｍ＋１）。

【０９８９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（２１８）の合成

【化２０９】



218

【０９９０】

室温の１，４ジオキサン（３ｍＬ）中の化合物２１７（４００ｍｇ、１．１２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にB_2pin_2（４２８ｍｇ、１．６８８ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（０．３３１ｍｇ、３．３７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１０分間脱気し、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（９２ｍｇ、０．１１２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、セライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物２１８（１．２ｇ、粗製）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。$C_{22}H_{35}BN_2O_4$について計算されたＬＣＭＳ：４０２．２７；実測値：４０３．５及び３２１．６（Ｍ＋１）。（対応するボロン酸及びボロン酸エステルの混合物として得られた粗製物）。

【０９９１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（２１９）の合成

【０９９２】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（１０ｍＬ）中の１１６（５００ｍｇ、１．１２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（４６７ｍｇ、３．３８３ｍｍｏｌ）、化合物２１８を添加し、アルゴンガスで１０分間パージし、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９２ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２１９（３３０ｍｇ、４５．８３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。$C_{32}H_{38}N_4O_8S$について計算されたＬＣＭＳ：６３８．２４；実測値：６３９．５（Ｍ＋１）。

【０９９３】

Ｎ－（６－（３－（１，４－ジアゼパン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２２０）の合成

【０９９４】

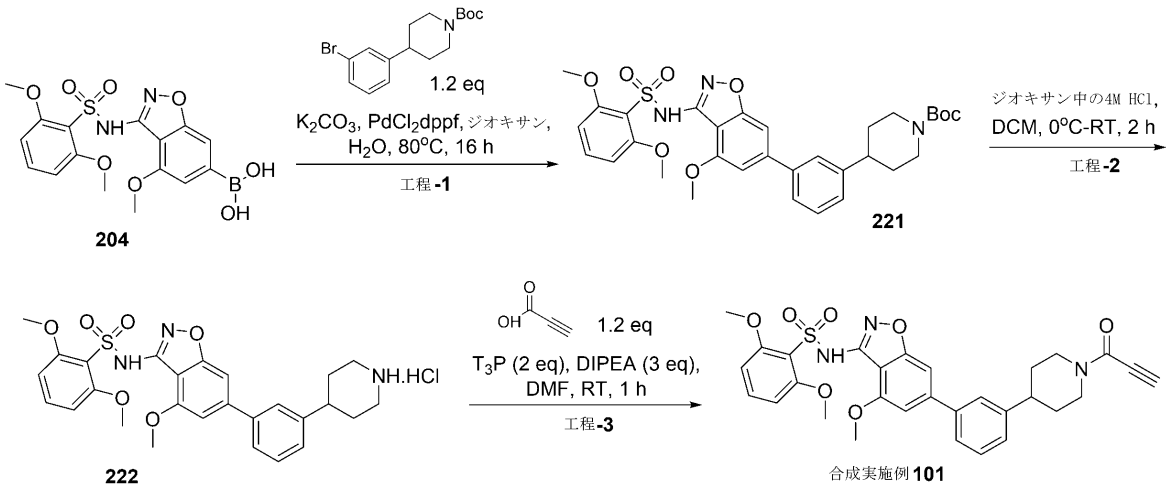
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２１９（３００ｍｇ、０．５２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（１．３ｍＬ、５．２１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルと共蒸留して標記化合物２２０（２００ｍｇ、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【０９９５】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイル－１，４－ジアゼパン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【０９９６】
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２２０（１５０ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１３６ｍＬ、０．７８２ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（２７ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのＴ$_3$Ｐ（０．３３０ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（６０ｍｇ、３８．９６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒ$_f$：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【０９９７】
合成実施例１０１
スキーム７５：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（１－プロピオロイルピペリジン－４－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成
【化２１０】



【０９９８】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２２１）の合成
【０９９９】
１，４ジオキサン：水の２：１の混合物（９ｍＬ）中の化合物２０４（５００ｍｇ、１．２２４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３８６ｍｇ、１．４６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＫ$_2$ＣＯ$_3$（５０７ｍｇ、３．６７２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気で脱気し、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（９９ｍｇ、０．１２２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過し、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュ－クロマトグラフィーによって精製して化合物２２１（２７０ｍｇ、３８．２４％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒ$_f$：０．４）。Ｃ３２Ｈ３７Ｎ３Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２３．２３；実測値：６２４．０２（Ｍ＋１）。

【１０００】
２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（ピペリジン－４－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２２２）の合成

０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物２２１（１２０ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．４８ｍＬ、１．９２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をジエチルエーテルでトリチュレートし、減圧下で乾燥させて標記化合物２２２（１８０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を無色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【１００１】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（１－プロピオロイルピペリジン－４－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【１００２】

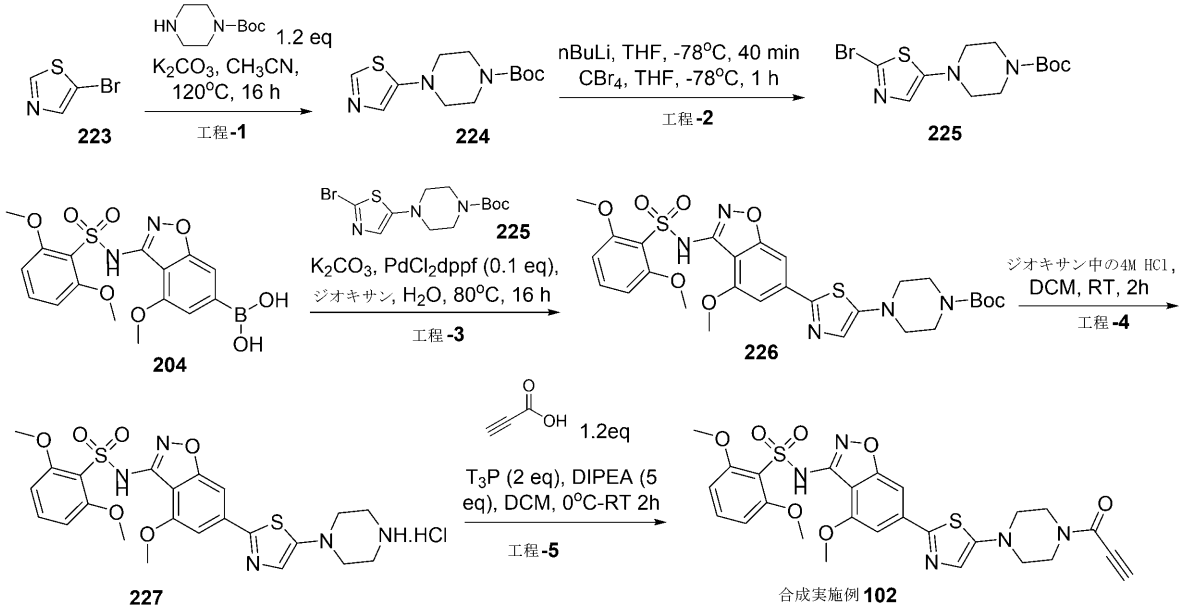
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２２２（１８０ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１６８ｍＬ、０．９６３ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（２６ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．６１２ｍＬ、０．９６３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（４５ｍｇ、２４．３２％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１００３】

合成実施例１０２

スキーム７６：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（５－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２１１】



【１００４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモチアゾール－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２２４）の合成

【１００５】

０℃のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物２２３（１．５ｇ、９．１４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（３．７９ｇ、２７．４３５ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．０ｇ、１０．９７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混

合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を２～８％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２２４（１．６ｇ、７４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。Ｃ１２Ｈ１９Ｎ３Ｏ２Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：２６９．１２；実測値：２７０．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【１００６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモチアゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２２５）の合成

【１００７】

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（チアゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート２２４（１．６ｇ、５．９４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にｎ－ＢｕＬｉ［ヘキサン中に１．６ｍｏｌ／Ｌ（５．５６ｍＬ、８．９１０ｍｍｏｌ）］を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で４０分間撹拌し、ＴＨＦ中のCBr_4（２．９５ｇ、８．９１０ｍｍｏｌ）の溶液１．５ｍＬを添加した。反応混合物を－７８℃でさらに１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を４～８％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２２５（１．６ｇ、７７．６６％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．７）。Ｃ１２Ｈ１８ＢｒＮ３Ｏ２Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：３４７．０３；実測値：３４８．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【１００８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）チアゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２２６）の合成

【１００９】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（１０ｍＬ）中の化合物２２５（２００ｍｇ、０．５７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（２３８ｍｇ、１．７２２ｍｍｏｌ）及び化合物２０４（２８１ｍｇ、０．６８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間パージし、$Pd(PPh_3)_4$（３３ｍｇ、０．０２８７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を８０～９０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２２６（５５ｍｇ、１５．１９％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。Ｃ２８Ｈ３３Ｎ５Ｏ８Ｓ２について計算されたＬＣＭＳ：６３１．１８；実測値：６３２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１０】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（５－（ピペラジン－１－イル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２２７）の合成

【１０１１】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２２６（５５ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．２１ｍＬ、０．８７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）でトリチュレートし、真空中で乾燥させて標記化合物２２７（５３ｍｇ、ＨＣｌ塩）を無色のゴム状

の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．２）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【１０１２】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（５－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【１０１３】

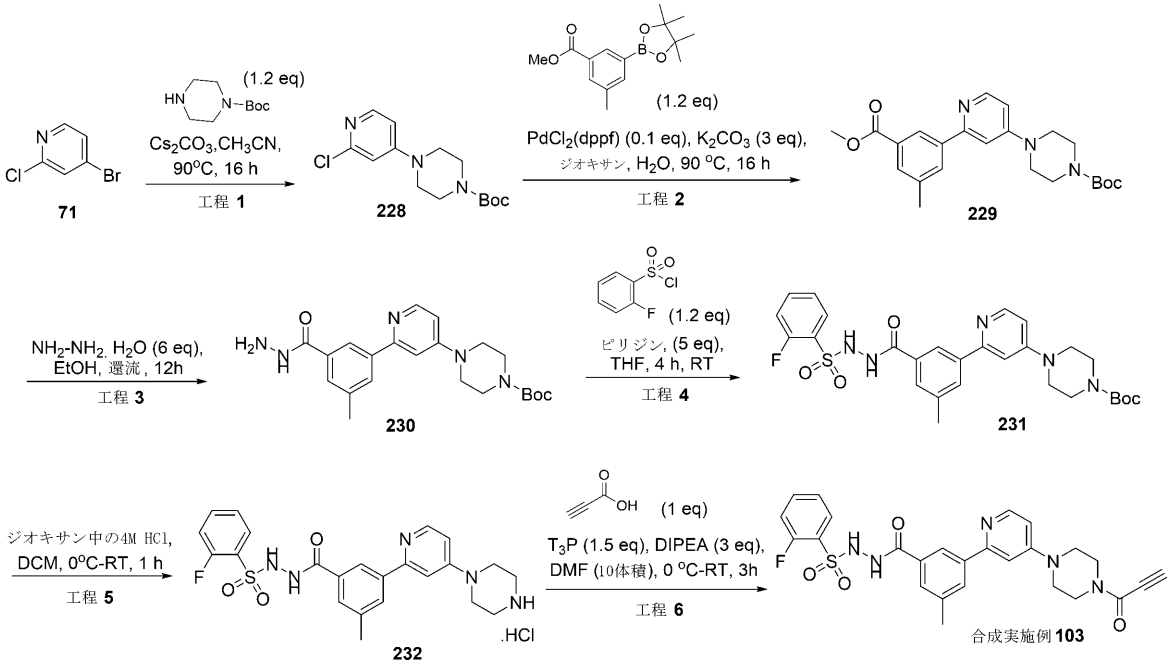
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２２７（５０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０７６ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（７．４ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのＴ３Ｐ（０．１１１ｍＬ、０．１７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（５．８ｍｇ、１１．３７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１０１４】

合成実施例１０３

スキーム７７：２－フルオロ－Ｎ’－（３－メチル－５－（４－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾイル）ベンゼンスルホノヒドラジドの合成

【化２１２】



【１０１５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロピリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２２８）の合成

【１０１６】

ＡＣＮ（１０ｍＬ）中の化合物７１（１ｇ、５．１９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｃｓ２ＣＯ３（２．５ｇ、７．７９４ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．１６ｇ、６．２３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～

３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２２８（６００ｍｇ、３８．９６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。Ｃ１４Ｈ２０ＣｌＮ３Ｏ２について計算されたＬＣＭＳ：２９７．１２；実測値：２９８．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（メトキシカルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２２９）の合成

【１０１８】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（４０ｍＬ）中の化合物２２８（６００ｍｇ、２．０１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（５１７ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）及びメチル３－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）ベンゾエート（６６７ｍｇ、２．４１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間パージし、続いて$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（７３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（３０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２２９（４００ｍｇ、４８．２５％）を淡茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。Ｃ２３Ｈ２９Ｎ３Ｏ４について計算されたＬＣＭＳ：４１１．２２；実測値：４１２．２（Ｍ＋１）

【１０１９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（ヒドラジンカルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２３０）の合成

【１０２０】

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の化合物２２９（４００ｍｇ、０．９７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にヒドラジン一水和物（０．２９１ｍＬ、５．８３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を９０℃で８時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製物を得、これをＤＣＭ／ｎ－ヘプタンでトリチュレートし、減圧下で濃縮して標記化合物２３０（３１０ｍｇ、７７．５０％）を淡黄色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。Ｃ２２Ｈ２９Ｎ５Ｏ３について計算されたＬＣＭＳ：４１１．２３；実測値：４１２．０１（Ｍ＋１）。

【１０２１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（２－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）ヒドラジン－１－カルボニル）－５－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２３１）の合成

【１０２２】

０℃のＴＨＦ（２ｍＬ）及びピリジン（２ｍＬ、２４．７ｍｍｏｌ）中の化合物２３０（２００ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（１１４ｍｇ、０．５８３２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた反応混合物を４時間室温で撹拌した。完了（ＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（３０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２３１（２２０ｍｇ、７９．７１％）を淡茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．６）。Ｃ２８Ｈ３２ＦＮ５Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５６９．２１；実測値：５７０．２（Ｍ＋１）

【１０２３】

２－フルオロ－Ｎ’－（３－メチル－５－（４－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾイル）ベンゼンスルホノヒドラジド塩酸塩（２３２）の合成

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物２３１（２００ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．８７７ｍＬ、３．５１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、Et_2O（１０ｍＬ）でトリチュレートし、真空中で乾燥させて

【１０２４】

標記化合物２３２（８０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【１０２５】

２－フルオロ－Ｎ’－（３－メチル－５－（４－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾイル）ベンゼンスルホノヒドラジドの合成

【１０２６】

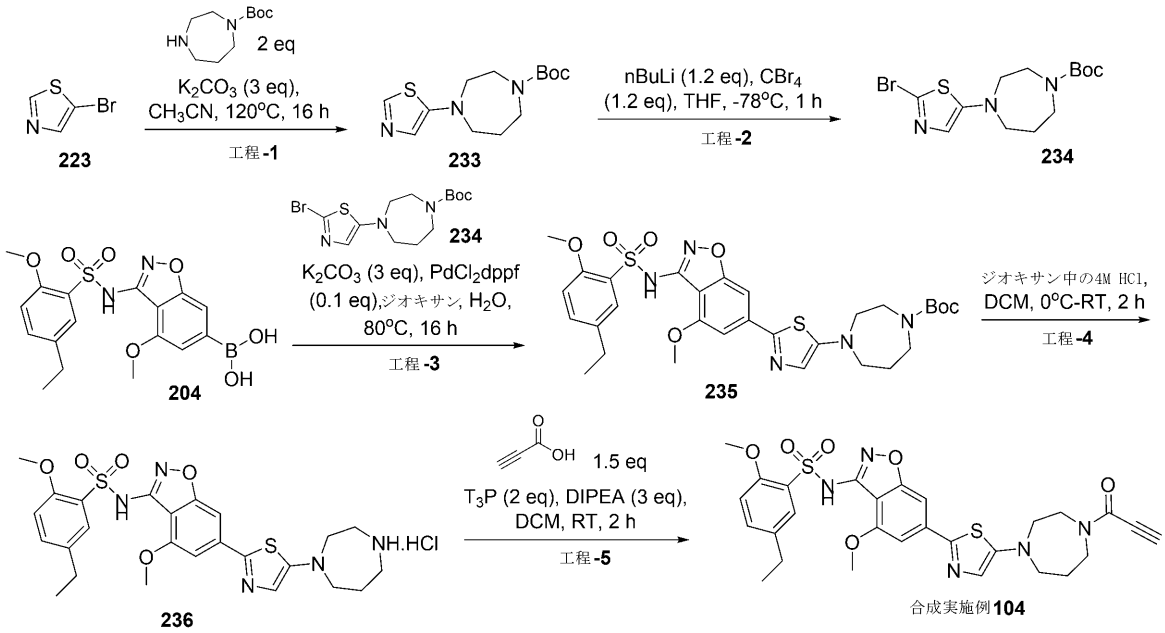
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２３２（８０ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０８２ｍＬ、０．４７４ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１３ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．１５０ｍＬ、０．２３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（６ｍｇ、７．３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）

【１０２７】

合成実施例１０４

スキーム７８：５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（５－（４－プロピオロイル－１，４－ジアゼパン－１－イル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【化２１３】



【１０２８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（チアゾール－５－イル）－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（２３３）の合成

【１０２９】

０℃のＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物２２３（１ｇ、１８．２９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（７．５８ｇ、５４．８７１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル１，４－ジア

ゼパン－１－カルボキシレート（７．３ｇ、３６．５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を１０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２３３（７００ｍｇ、４１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。Ｃ１３Ｈ２１Ｎ３Ｏ２Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：２８３．１４；実測値：２８４．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモチアゾール－５－イル）－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（２３４）の合成

【１０３１】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２３３（７００ｍｇ、２．４７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にヘキサン中のｎ－ＢｕＬｉ（１．６ｍｏｌ／Ｌ）（２．３１ｍＬ、３．７０５ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で４０分間撹拌し、ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中のCBr_4（１．２ｇ、３．７０５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を－７８℃でさらに１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を５％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２３４（６００ｍｇ、６７．１１％）を茶色の油として提供した。ＴＬＣ：５％ＥＡ／ヘプタン（R_f：０．７）。Ｃ１３Ｈ２０ＢｒＮ３Ｏ２Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：３６１．０５；実測値：３６２．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）チアゾール－５－イル）－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（２３５）の合成

【１０３３】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（１０ｍＬ）中の化合物２３４（２５０ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（２８６ｍｇ、２．０７０ｍｍｏｌ）及び２０４（３０８ｍｇ、０．７５９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間パージし、続いて$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（５６ｍｇ、０．０６９０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をEt_2O／ヘプタンでトリチュレートし、減圧下で乾燥させて標記化合物２３５（３００ｍｇ、６７．５６％）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。Ｃ３０Ｈ３７Ｎ５Ｏ７Ｓ２について計算されたＬＣＭＳ：６４３．２１；実測値：６４４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３４】

Ｎ－（６－（５－（１，４－ジアゼパン－１－イル）チアゾール－２－イル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２３６）の合成

【１０３５】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２３５（２５０ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．９７ｍＬ、３．８８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製化合物をEt_2O／ヘプタンでトリチュレートし、減圧下で乾燥させて標記化合物２３６（１６０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を無色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。これをさらなる特性化をせずに

次の工程において使用した。

【１０３６】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（５－（４－プロピオロイル－１，４－ジアゼパン－１－イル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【１０３７】

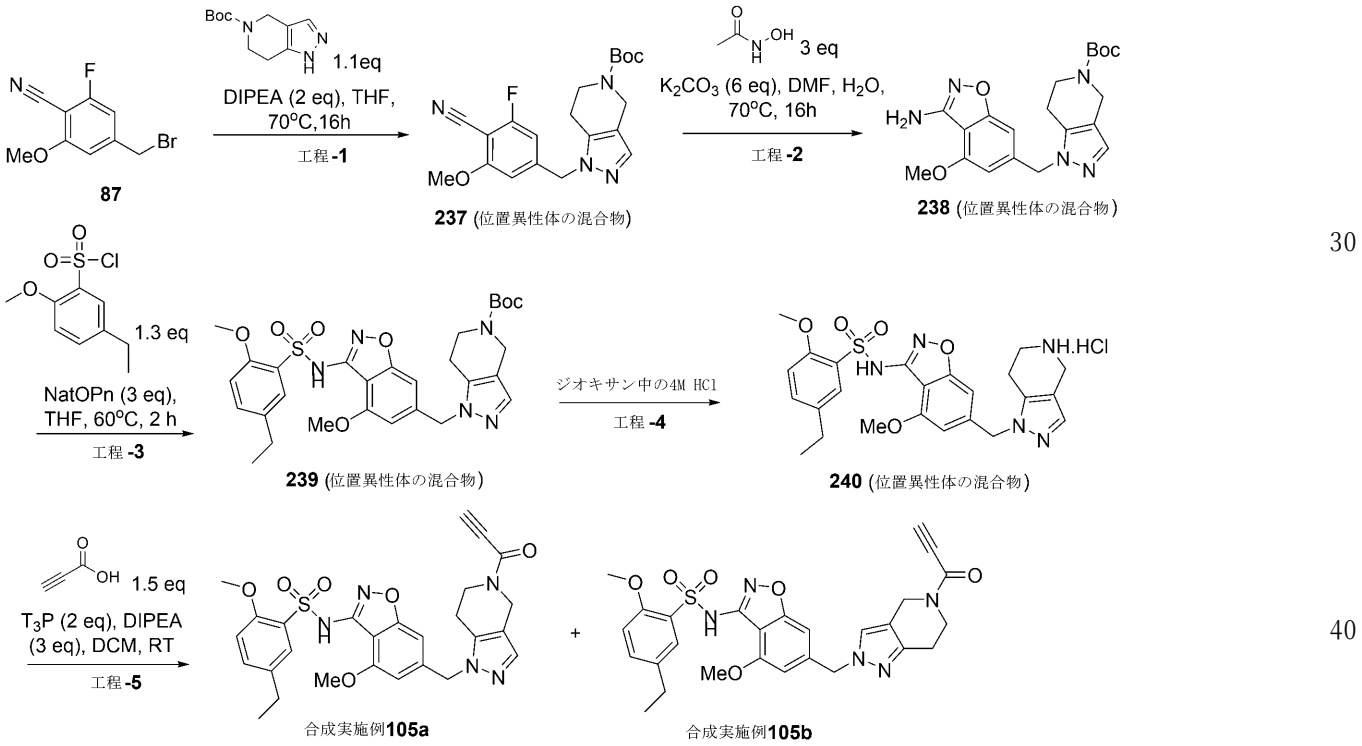
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２３６（１５０ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１３５ｍＬ、０．７７５ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（２７ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．３２８ｍＬ、０．５１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（５ｍｇ、３．２４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１０３８】

合成実施例１０５Ａ及び１０５Ｂ

スキーム７９：５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド及び５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

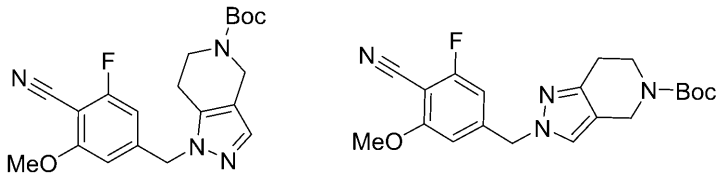
【化２１４】



【１０３９】

ｔｅｒｔ－ブチル１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル２－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－２，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート（２３７）の合成

【化２１５】



237 (位置異性体の混合物)

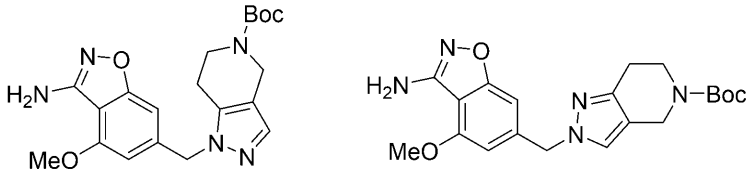
【１０４０】

０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物８７（２ｇ、８．１９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（２．８６ｍＬ、１６．３８８ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート（２．０１ｇ、９．０１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を５％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーを使用することによって精製して標記化合物２３７（２．１ｇ、６７．７４％）を黄色の油の化合物として提供した。ＴＬＣ：５％ＥＡ／ヘプタン（R_f：０．７）。Ｃ２０Ｈ２３ＦＮ４Ｏ３について計算されたＬＣＭＳ：３８６．１８；実測値：３８７．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【１０４１】

ｔｅｒｔ－ブチル１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－２，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート（２３８）の合成

【化２１６】



238 (位置異性体の混合物)

【１０４２】

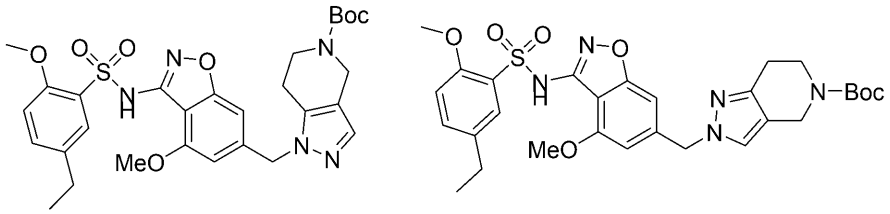
室温のＤＭＦ：H_2Oの６：１の混合物（７ｍＬ）中の化合物２３７（２ｇ、５．１７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（１．１６５ｇ、１５．５２５ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（４．２９ｇ、３１．０５３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物２３８（１．９ｇ、７６．９２％、位置異性体の混合物）を茶色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４５）。Ｃ２０Ｈ２５Ｎ５Ｏ４について計算されたＬＣＭＳ：３９９．１９；実測値：４００．０２（Ｍ＋１）。

【１０４３】

ｔｅｒｔ－ブチル１－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）

－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－２，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート（２３９）の合成

【化２１７】



239 (位置異性体の混合物)

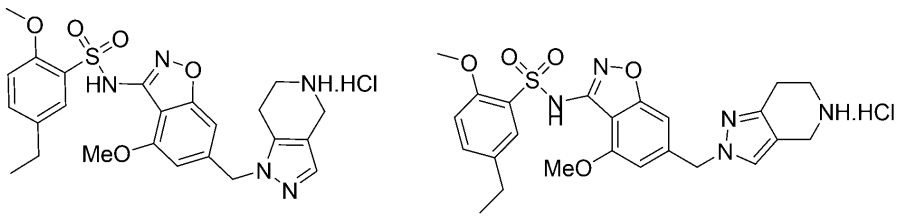
【１０４４】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物２３８（３００ｍｇ、０．７５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＯ^{t}Ｐｎ（０．２４８ｇ、２．２５３ｍｍｏｌ）、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．２２９ｇ、０．９７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物２３９（２００ｍｇ、４４．６４％、位置異性体の混合物）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。Ｃ２９Ｈ３５Ｎ５Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５９７．２３；実測値：５９８．５（Ｍ＋１）。

【１０４５】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩及び５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２４０）の合成

【化２１８】



240 (位置異性体の混合物)

【１０４６】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２３９（１５０ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．６２７ｍＬ、２．５０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を濃縮し、Et_2Oでトリチュレートし、減圧下で乾燥させて標記化合物２４０（１６０ｍｇ、ＨＣｌ塩、位置異性体の混合物）を無色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。これをさらなる特性化をせずに次の工程において使用した。

【１０４７】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－４，

５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド及び５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【１０４８】

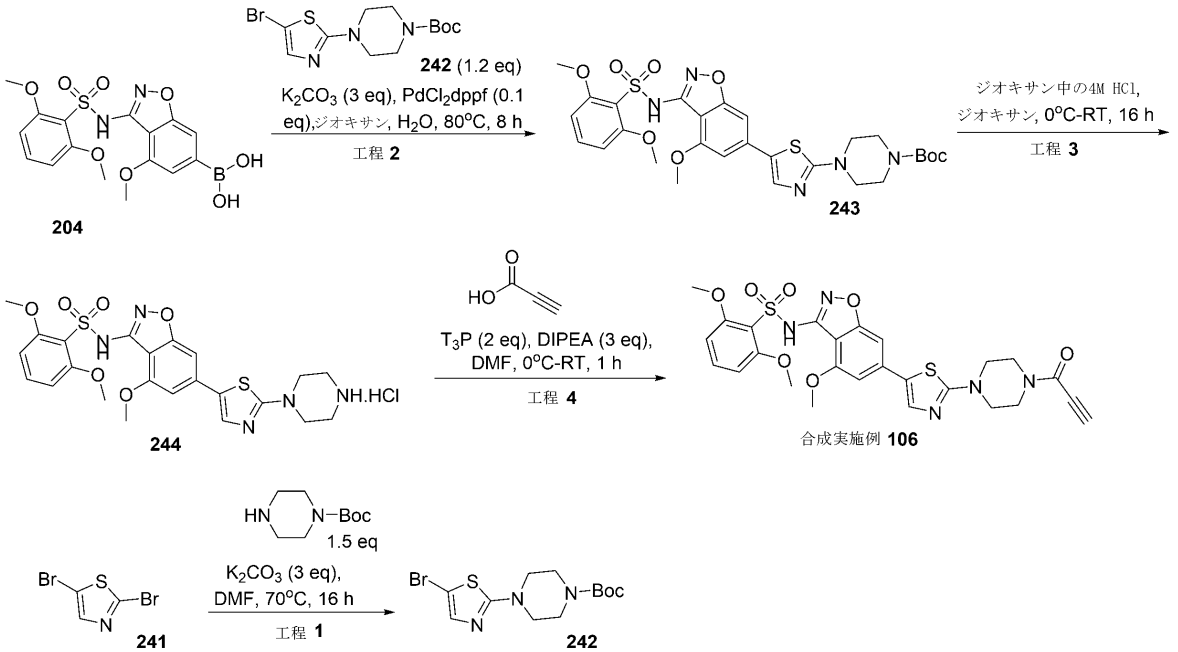
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２４０（１５０ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０７３ｍＬ、０．４２１ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（５８ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中のT_3Pの５０％溶液（０．３５６ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を濃縮し、粗製物をキラルＨＰＬＣによって精製して５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（５－（４－プロピオロイル－１，４－ジアゼパン－１－イル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（８．５ｍｇ、５．５％）をオフホワイト色の固体として及び５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（５－プロピオロイル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（２ｍｇ、１．２９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１０４９】

合成実施例１０６

スキーム８０：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（２－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）チアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２１９】



【１０５０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（チアゾール－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２４２）の合成

【１０５１】

０℃のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物２４１（２ｇ、８．２３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（３．４１ｇ、２４．６９９ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、１２．３４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物

を７０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を２～５％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２４２（１．４ｇ、５６．４５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．６）。Ｃ１２Ｈ１８ＢｒＮ３Ｏ２Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：３４７．０３；実測値：３４８．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２４３）の合成

【１０５３】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（１０ｍＬ）中の化合物２４２（６００ｍｇ、１．７２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（７１４ｍｇ、５．１６８ｍｍｏｌ）、続いて化合物２０４（８４３ｍｇ、２．０６６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間パージし、続いて$PdCl_2dppf$．ＤＣＭ（１４０ｍｇ、０．１７２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で８時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（８０～９０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２４３（２００ｍｇ、１８．５１％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。Ｃ２８Ｈ３３Ｎ５Ｏ８Ｓ２について計算されたＬＣＭＳ：６３１．１８；実測値：６３２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５４】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（２－（ピペラジン－１－イル）チアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２４４）の合成

【１０５５】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２４３（２００ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．７９ｍＬ、３．１６５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタンでトリチュレートして標記化合物２４４（１５０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を無色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。Ｃ２３Ｈ２６ＣｌＮ５Ｏ６Ｓ２について計算されたＬＣＭＳ：５６７．１０；実測値：５６８．２

【１０５６】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（２－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）チアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【１０５７】

０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２４４（１５０ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１３８ｍＬ、０．７９２ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（３６ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．３３５ｍＬ、０．５２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を２０～５０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーを使用することによって精製して標記化合物（９８ｍｇ、６３．６３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．４）。（

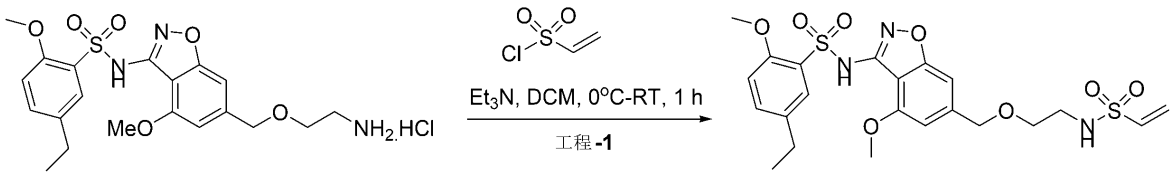
分析データについて表１を参照されたい）。

【１０５８】

合成実施例１０７

スキーム８１：５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（２－（ビニルスルホンアミド）エトキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２２０】



178　　合成実施例107

【１０５９】

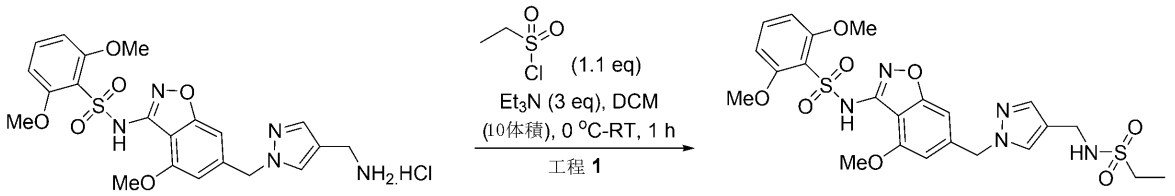
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１７８（１５０ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１３３ｍＬ、０．９５３ｍｍｏｌ）及び続いてＤＣＭ（１ｍＬ）中のエテンスルホニルクロリド（４８ｍｇ、０．３８１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（６ｍｇ、３．４％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１０６０】

合成実施例１０８

スキーム８２：Ｎ－（６－（（４－（エチルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【化２２１】



58　　合成実施例108

【１０６１】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物５８（１２０ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１ｍＬ、０．７０５ｍｍｏｌ）及び続いてＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のエタンスルホニルクロリド（３３ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物（４０ｍｇ、２７．６３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

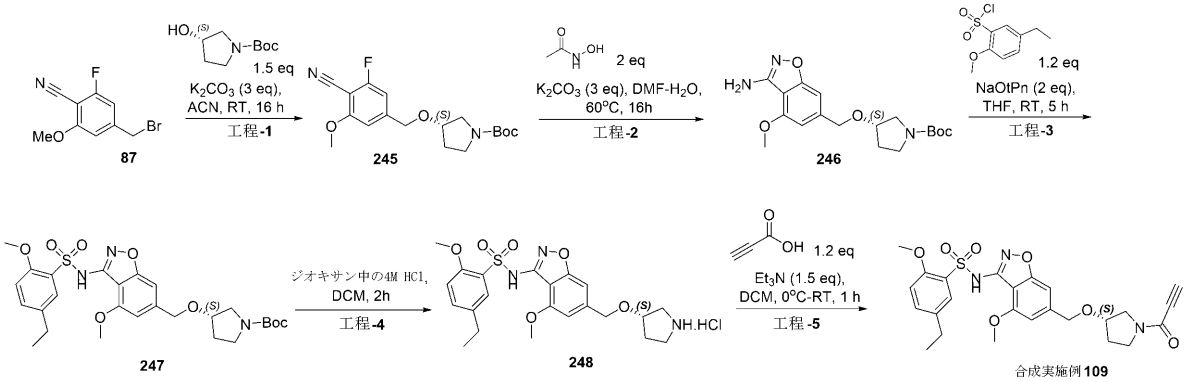
【１０６２】

合成実施例１０９

スキーム８３：（Ｓ）－５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（（１－プロピオロイルピロリジン－３－イル）オキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾー

ル－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２２２】



【１０６３】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２４５）の合成

【１０６４】

０℃のアセトニトリル（５ｍＬ）中の化合物８７（５００ｍｇ、２．０４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（０．８４９ｍｇ、６．１４６ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（５５７ｍｇ、３．０７２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物２４５（５００ｍｇ、４８．８１％）を無色のゴム状の固体として得たＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。$C_{18}H_{23}FN_2O_4$について計算されたＬＣＭＳ：３５０．１６；実測値：３５１．０２（Ｍ＋１）。粗製化合物を精製をせずに次の反応において使用した。

【１０６５】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２４６）の合成

【１０６６】

室温のＤＭＦ：H_2Oの７：１の混合物（８ｍＬ）中の化合物２４５（５００ｍｇ、１．４２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（０．２１４ｇ、２．８５３ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（５９１ｍｇ、４．２７８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、４０～７０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２４６（２１０ｍｇ、７６．９２％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４０）。$C_{18}H_{25}N_3O_5$について計算されたＬＣＭＳ：３６３．１８；実測値：３６４．０２（Ｍ＋１）。

【１０６７】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２４７）の合成

【１０６８】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物２４６（２１０ｍｇ、０．５７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａｔＯＰｎ（０．１９０ｇ、１．７３３ｍｍｏｌ）、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．１６２ｇ、０．６９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合

物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物２４７（１５０ｍｇ、４６．２９％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。$C_{27}H_{35}N_3O_8S$について計算されたＬＣＭＳ：５６１．２１；実測値：５６２．５（Ｍ＋１）。

【１０６９】

（Ｓ）－５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（ピロリジン－３－イルオキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２４８）の合成

【１０７０】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２４７（１５０ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．６６ｍＬ、２．６７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタンでトリチュレートして標記化合物２４８（１２０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を無色の粘性の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。$C_{22}H_{27}N_3O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：４６１．１６；実測値：４６２．１０

【１０７１】

（Ｓ）－５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（（１－プロピオロイルピロリジン－３－イル）オキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【１０７２】

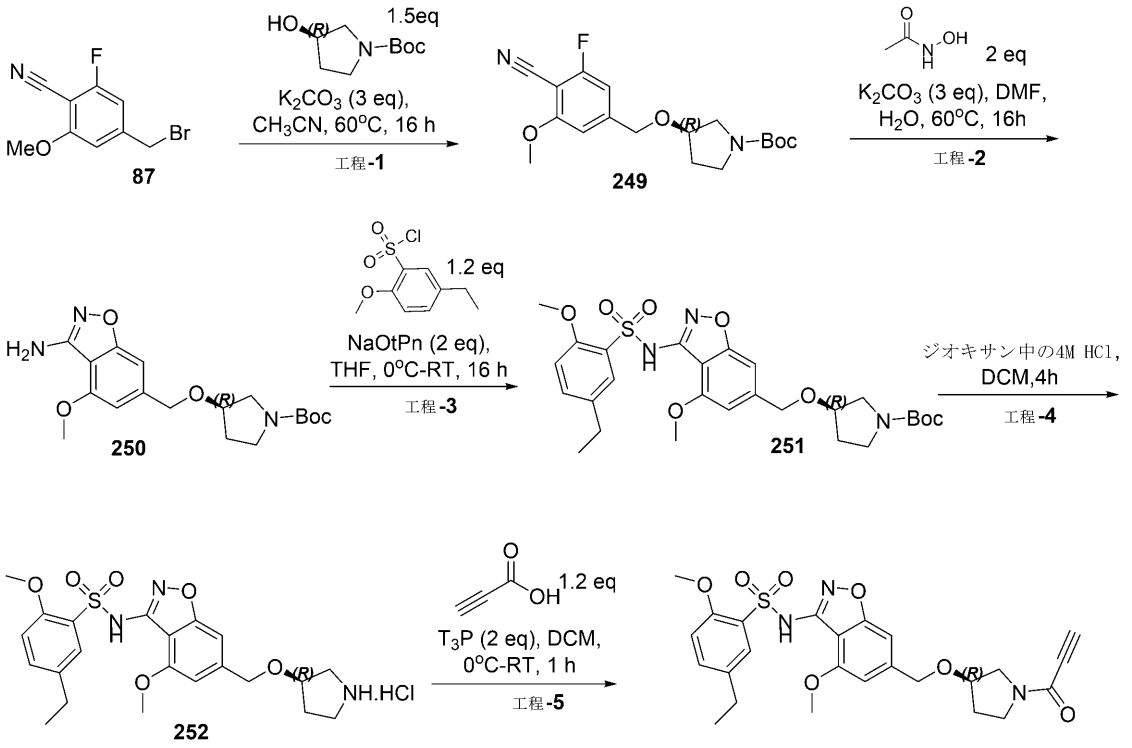
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２４８（１２０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１２５ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（２０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．２２９ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（５０ｍｇ、４０．６５％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１０７３】

合成実施例１１０

スキーム８４：（Ｒ）－５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（（１－プロピオロイルピロリジン－３－イル）オキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２２３】



合成実施例**110**

【１０７４】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２４９）の合成

【１０７５】

０℃のＡＣＮ（５ｍＬ）中の化合物８７（２５０ｍｇ、１．０２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（０．４２４ｍｇ、３．０７３ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（５５７ｍｇ、１．５３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して標記化合物２４９（３００ｍｇ、８３．７９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。Ｃ１８Ｈ２３ＦＮ２Ｏ４について計算されたＬＣＭＳ：３５０．１６；実測値：３５１．０２（Ｍ＋１）。粗製化合物を精製をせずに次の反応において使用した。

【１０７６】

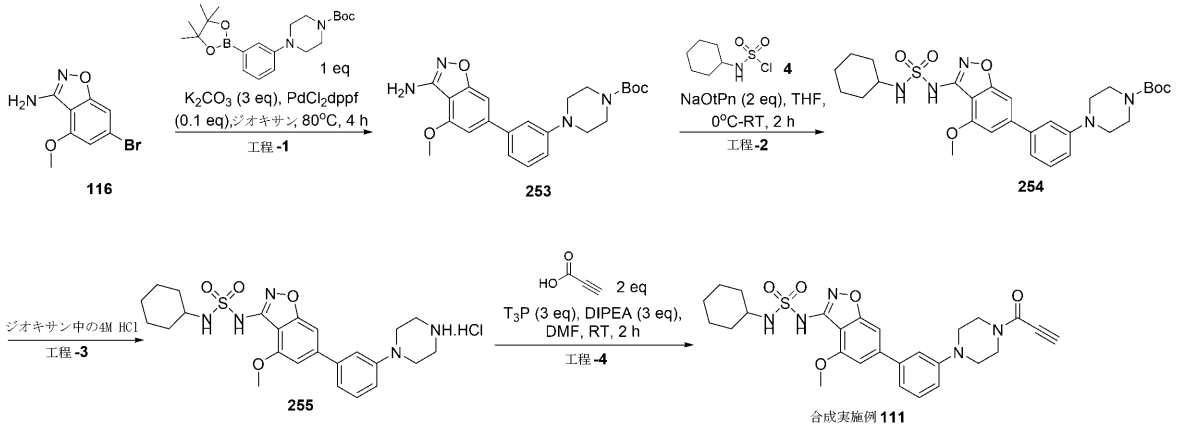
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２５０）の合成

【１０７７】

室温のＤＭＦ：H_2Oの６：１の混合物（７ｍＬ）中の化合物２４９（３００ｍｇ、０．８５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（０．１２８ｇ、１．７１２ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（３５５ｍｇ、２．５６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を添加した氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、４０～７０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して化合物２５０（１５０ｍｇ、４８．２３％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４０）。Ｃ１８Ｈ２５Ｎ３Ｏ５について計算されたＬＣＭＳ：３６３．１８；実測値：３６４．５（Ｍ＋１）。

【１０７８】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２５１）の合成
【１０７９】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物２５０（１５０ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にNaO^tBu（０．１３５ｇ、１．２３６ｍｍｏｌ）、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（０．１１６ｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で１２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物２５１（１００ｍｇ、４３．２９％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。Ｃ２７Ｈ３５Ｎ３Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５６１．２１；実測値：５６２．５（Ｍ＋１）。
【１０８０】
（Ｒ）－５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（ピロリジン－３－イルオキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２５２）の合成
【１０８１】
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２５１（１００ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．６９ｍＬ、２．７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタンでトリチュレートして標記化合物２５２（９０ｍｇ、ＨＣｌ塩）をオフホワイト色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。Ｃ２２Ｈ２７Ｎ３Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４６１．１６；実測値：４６２．１
【１０８２】
（Ｒ）－５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（（１－プロピオロイルピロリジン－３－イル）オキシ）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成
【１０８３】
０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物２５２（９０ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０９４ｍＬ、０．５４２ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１５ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．２２９ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（１７ｍｇ、１８．３７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。
【１０８４】
合成実施例１１１
スキーム８５：Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［４－（６－メトキシ－４－メチル－３－ピリジル）フェニル］メチル］－２－（メチルアミノ）－２－オキソ－エチル］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化２２４】



【１０８５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５３）の合成

【１０８６】

乾燥１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７９８ｍｇ、２．０５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物１１６（５００ｍｇ、２．０５７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７１０ｍｇ、５．１４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をアルゴンガスで５分間パージし、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３４ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して粗製物を得た。粗製物を３６～５０％ＥＡ／ＰＥのグラジエントを使用するコンビフラッシュによって精製して標記化合物２５３（４００ｍｇ、４５．８１％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。$C_{23}H_{28}N_4O_4$について計算されたＬＣＭＳ：４２４．２１；実測値：４２５．０２（Ｍ＋１）。

【１０８７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（Ｎ－シクロヘキシルスルファモイル）アミノ）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５４）の合成

【１０８８】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物２５３（２００ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にNaO^tPn（１３０ｍｇ、０．９４３ｍｍｏｌ）、続いてシクロヘキシルスルファモイルクロリド（１８６ｍｇ、０．９４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物２５４（１５０ｍｇ、５４．５４％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。$C_{29}H_{39}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５８５．２６；実測値：５８６．５（Ｍ＋１）。

【１０８９】

４－（３－（３－（（Ｎ－シクロヘキシルスルファモイル）アミノ）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン塩酸塩（２５５）の合成

【１０９０】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２５４（１５０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．６４ｍＬ、２．５６０ｍｍｏｌ）を添加した。

反応物を室温で２時間撹拌した。完了（反応をＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、エーテルでトリチュレートして標記化合物２５５（１２０ｍｇ、粗製ＨＣｌ塩）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．３）。Ｃ２４Ｈ３１Ｎ５Ｏ４Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４８５．２１：実測値：４８６．４。

【１０９１】

Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［４－（６－メトキシ－４－メチル－３－ピリジル）フェニル］メチル］－２－（メチルアミノ）－２－オキソ－エチル］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【１０９２】

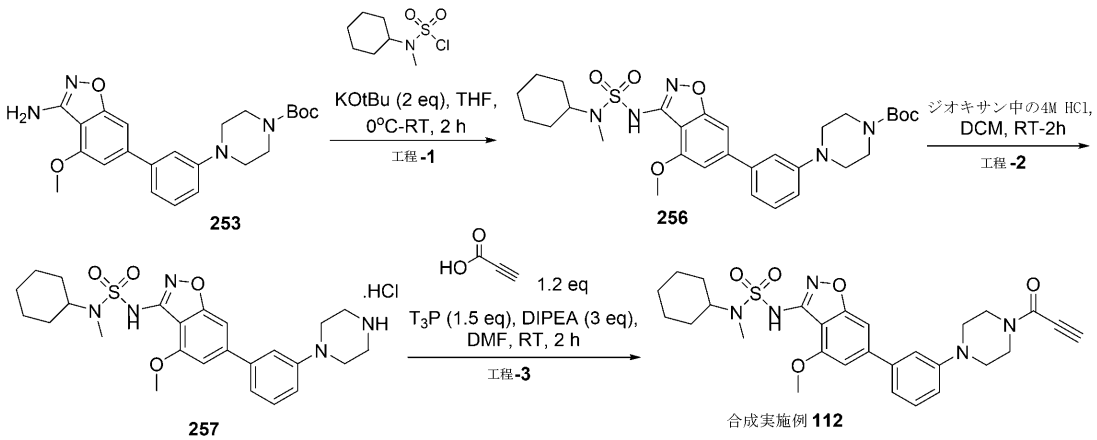
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物２５５（１２０ｍｇ、０．２２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．６８７ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（３２ｍｇ、０．４５８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としての$Ｔ_3Ｐ$（０．４３７ｍＬ、０．６８７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２０ｍｇ、１６．２６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１０９３】

合成実施例１１２

スキーム８６：３－［［シクロヘキシル（メチル）スルファモイル］アミノ］－４－メトキシ－６－［３－（４－プロプ－２－イノイルピペラジン－１－イル）フェニル］－１，２－ベンゾキサゾールの合成

【化２２５】



【１０９４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチルスルファモイル）アミノ）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５６）の合成

【１０９５】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２５３（２００ｍｇ、４．７１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に$ＫＯ^{t}Ｂｕ$（１０５ｍｇ、０．９４２ｍｍｏｌ）、続いてシクロヘキシル（メチル）スルファモイルクロリド（１９９ｍｇ、９．４２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を３０～５０％ＥＡ／ヘプタンの（中性アルミナ）グラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２５６（１５０ｍｇ、５４．５４％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０ＥｔＯＡｃ（Ｒｆ：０．６

）。Ｃ３０Ｈ４１Ｎ５Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５９９．２８；実測値：６００．５（Ｍ＋１）。

【１０９６】

３－［［シクロヘキシル（メチル）スルファモイル］アミノ］－４－メトキシ－６－（３－ピペラジン－１－イルフェニル）－１，２－ベンゾキサゾール；塩酸塩（２５７）の合成

【１０９７】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２５６（１２０ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．５５９ｍＬ、２．２３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を濃縮し、エーテルでトリチュレートして標記化合物２５７（１４０ｍｇ、粗製ＨＣｌ塩）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。Ｃ２５Ｈ３３Ｎ５Ｏ４Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：４９９．２３：実測値：５００．３。

【１０９８】

３－［［シクロヘキシル（メチル）スルファモイル］アミノ］－４－メトキシ－６－［３－（４－プロプ－２－イノイルピペラジン－１－イル）フェニル］－１，２－ベンゾキサゾールの合成

【１０９９】

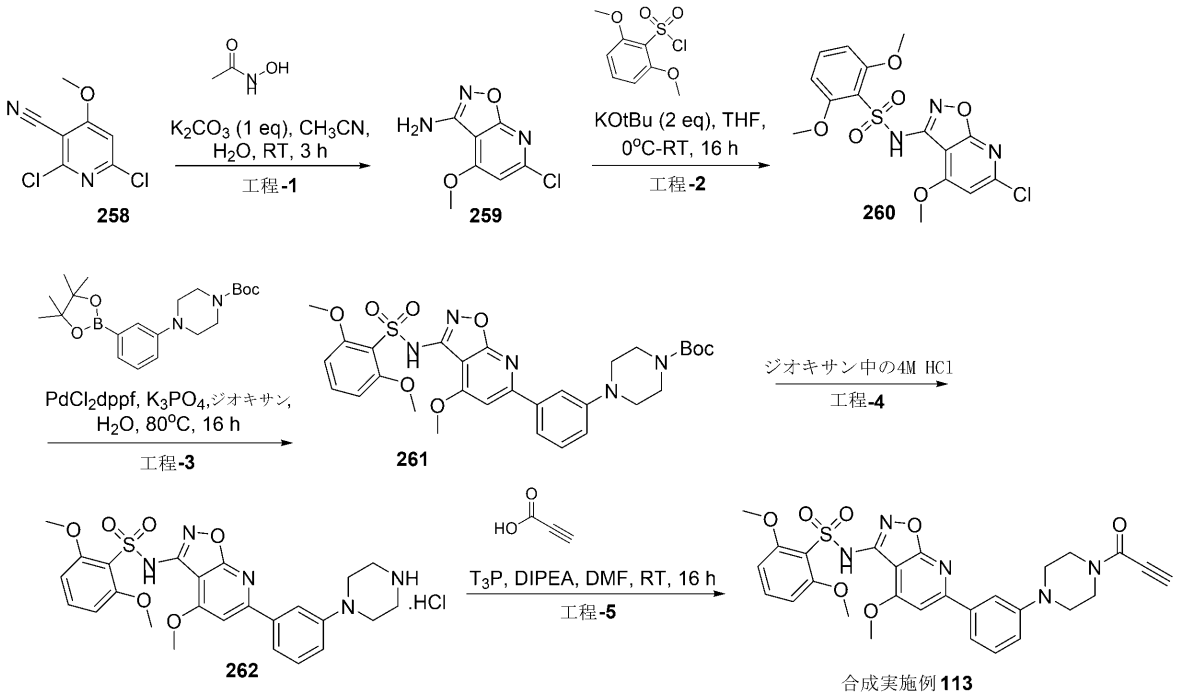
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物２５７（１２０ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１１７ｍＬ、０．６７１ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（３１ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．４２５ｍＬ、０．６６９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２８ｍｇ、２２．７６％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１１００】

合成実施例１１３

スキーム８７：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２２６】



【１１０１】

６－クロロ－４－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２５９）の合成

【１１０２】

室温のＣＨ$_3$ＣＮの７：１の混合物（１００ｍＬ）中の化合物２５８（８ｇ、３９．４１ｍｍｏｌ；ＷＯ２０１８／１０６４５９Ａ１で報告されているように合成した）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（２．９６ｇ、３９．４１ｍｍｏｌ）、続いてＫ$_2$ＣＯ$_3$（５．４４ｇ、３９．４１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、２０～６０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２５９（１．４ｇ、１７．８０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒｆ：０．４０）。Ｃ７Ｈ６ＣｌＮ３Ｏ２について計算されたＬＣＭＳ：１９９．０１；実測値：２００．１０（Ｍ＋１）。

【１１０３】

Ｎ－（６－クロロ－４－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド（２６０）の合成

【１１０４】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物２５９（１．４ｇ、７．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＨＦ中のＫＯ^{t}Ｂｕ　１Ｍ溶液（１４ｍＬ、１４．０２ｍｍｏｌ）、続いて２，６－ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド（２．９８ｇ、１２．６２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物２６０（６００ｍｇ、２０．７６％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０ＥｔＯＡｃ（Ｒ$_f$：０．５）。Ｃ１５Ｈ１４ＣｌＮ３Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：３９９．０３；実測値：３９９．８０（Ｍ＋１）。

【１１０５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２６１）の合成

【１１０６】

乾燥１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物２６０（３００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３１１ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をアルゴンガスで５分間パージし、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５４．９ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して粗製物を得た。粗生成物を精製をせずに次の反応においてそのまま使用した。

【１１０７】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（ピペラジン－１－イル）フェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２６２）の合成

【１１０８】

０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物２６１（５００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．８ｍＬ、３．２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、Et_2Oでトリチュレートして標記化合物２６２（２００ｍｇ、ＨＣｌ塩）を薄茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。$C_{25}H_{27}N_5O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５２５．１７；実測値：５２６．１０。

【１１０９】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【１１１０】

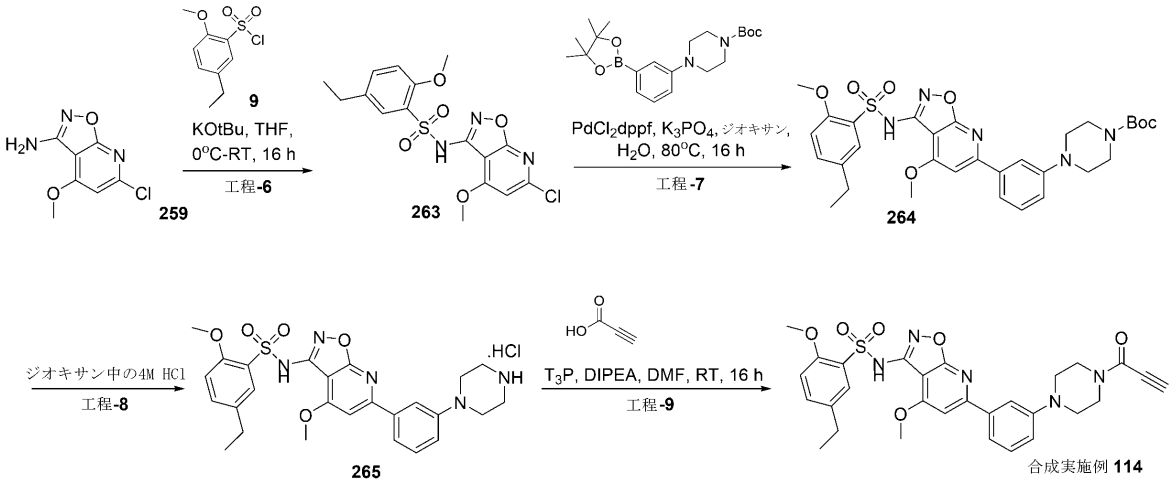
０℃のＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２６２（２００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（３０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．４５３ｍＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（９．０ｍｇ、５．００％）を薄茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１１１１】

合成実施例１１４

スキーム８８：２５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２２７】



【１１１２】

Ｎ－（６－クロロ－４－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（２６３）の合成

【１１１３】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物２５９（３００ｍｇ、７．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に油中の６０％分散体としてのＮａＨ（１４ｍＬ、１４．０２ｍｍｏｌ）、続いて５－エチル－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（２．９８ｇ、１２．６２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物２６３（３５０ｍｇ、２０．７６％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。Ｃ１６Ｈ１６ＣｌＮ３Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：３９７．０５；実測値：３９８．１０（Ｍ＋１）。

【１１１４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（５－エチル－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２６４）の合成

【１１１５】

乾燥１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物２６３（３００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３１１ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアルゴンガスで５分間パージし、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５４．９ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して粗製物を得た。粗生成物を６０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュによって精製して標記化合物２６４（８０ｍｇ、１４．６２％）を薄茶色の固体として提供した。Ｃ３０Ｈ３５Ｎ５Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２３．２４；実測値：６２４．２８（Ｍ＋１）。

【１１１６】

５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（ピペラジン－１－イル）フェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２６５）の合成

【１１１７】

０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物２６４（８０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．１５ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、Et_2Oでトリチュレートして標記化合物２６５（６０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を薄茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。$C_{26}H_{29}N_5O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：５２３．１９；実測値：５２４．３５。

【１１１８】

２５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【１１１９】

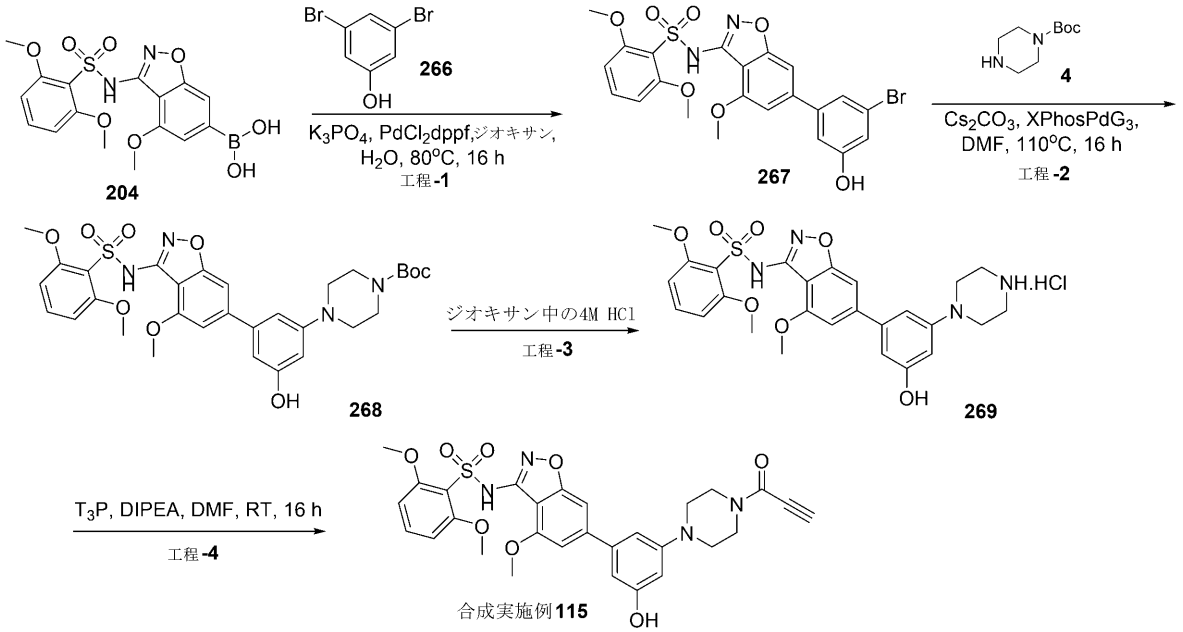
０℃のＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２６５（６０ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０７５ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（９．６ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．１４ｍＬ、０．２１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（６．０ｍｇ、１０．３％）を薄茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１１２０】

合成実施例１１５

合成スキーム８９：Ｎ－（６－（３－ヒドロキシ－５－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【化２２８】



【１１２１】

Ｎ－（６－（３－ブロモ－５－ヒドロキシフェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド（２６７）の合成

【１１２２】

１，４－ジオキサン：H_2Oの３：１の混合物（１０ｍＬ）中の化合物２０４（６００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物２６６（６６７ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）

及びK_2CO_3（６１０ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をアルゴンガスで５分間パージし、続いてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８１ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して粗製物を得た。粗生成物を６０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュによって精製して標記化合物２６７（２００ｍｇ、１４．６２％）を薄茶色の固体として提供した。Ｃ２２Ｈ１９ＢｒＮ２Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５３４．０１；実測値：５３５．２０（Ｍ＋１）。

【１１２３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）－５－ヒドロキシフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２６８）の合成

【１１２４】

乾燥ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２６７（２００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（８３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３６５ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をアルゴンガスで５分間パージし、続いてＸＰｈｏｓＰｄＧ３（３２ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して粗製物を得た。粗生成物を６０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュによって精製して標記化合物２６８（１５０ｍｇ、６２．７６％）を薄茶色の固体として提供した。Ｃ３１Ｈ３６Ｎ４Ｏ９Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６４０．２２；実測値：６４１．２０（Ｍ＋１）。

【１１２５】

Ｎ－（６－（３－ヒドロキシ－５－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２６９）

【１１２６】

０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物２６８（１５０ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．６ｍＬ、２．３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、Et_2Oでトリチュレートして標記化合物２６９（９０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を薄茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。Ｃ２６Ｈ２８Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５４０．１７；実測値：５４１．３０。

【１１２７】

Ｎ－（６－（３－ヒドロキシ－５－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成

【１１２８】

０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物２６９（９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１４ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．１９８ｍＬ、０．３１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（３．０ｍｇ、３．２０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１１２９】

合成実施例１１６

スキーム９０：５－エチル－２－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（（４－（メチルスルホンアミドメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２２９】



【１１３０】

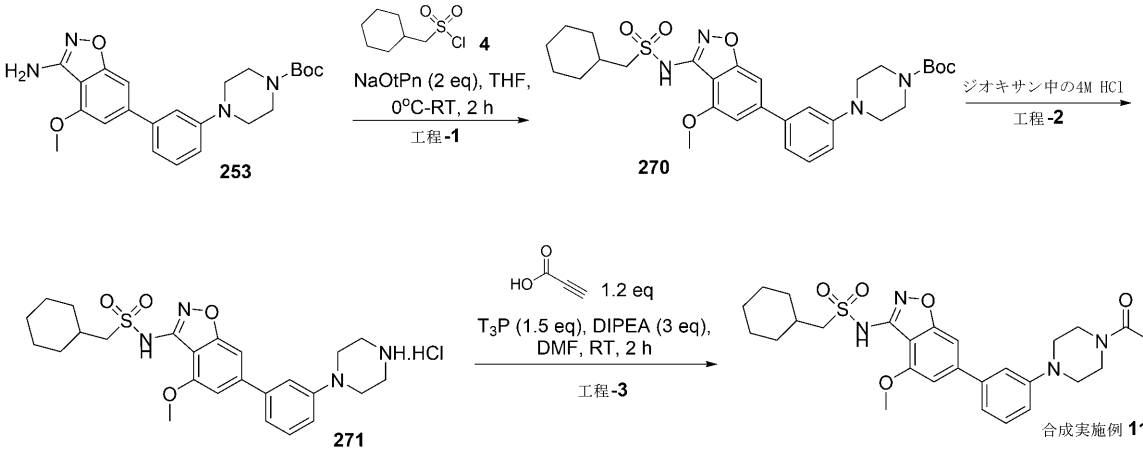
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１５１（０．１５ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（０．１７ｍＬ、１．１８３ｍｍｏｌ）、続いてメタンスルホニルクロリド（４５ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して茶色のゴム状の粗製物を得た。粗製物をＤＣＭ中の５％～１０％ＭｅＯＨのグラジエントを使用するコンビ－フラッシュクロマトグラフィーによって精製して所望の化合物を得、これをｐｒｅｐ ＨＰＬＣによってさらに精製して標記化合物（２３ｍｇ、１４．１９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒｆ：０．４０）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１１３１】

合成実施例１１７

スキーム９１：１－シクロヘキシル－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミドの合成

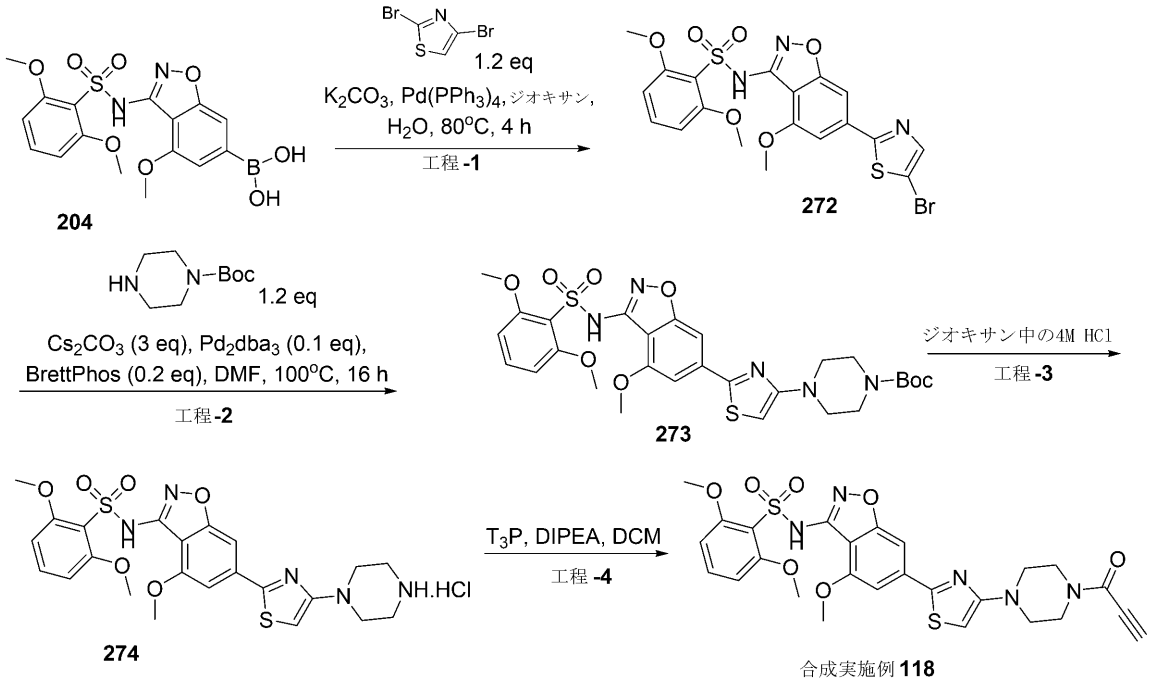
【化２３０】



【１１３２】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物２５３（２００ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＯ^{t}Ｐｎ（０．１０３ｇ、０．９４２ｍｍｏｌ）、続いてシクロヘキシルメタンスルホニルクロリド（０．１３８ｇ、０．７０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物２７０（６０ｍｇ、２１．８１％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。$C_{30}H_{40}N_4O_6S$について計算されたＬＣＭＳ：５８４．２７；実測値：５８５．５（Ｍ＋１）。

【１１３３】
１－シクロヘキシル－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド塩酸塩（２７１）の合成
【１１３４】
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２７０（６０ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．２５ｍＬ、１．０２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、Et_2Oでトリチュレートし、真空中で乾燥させて標記化合物２７１（５０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を無色の粘性の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。$C_{25}H_{32}N_4O_4S$について計算されたＬＣＭＳ：４８４．２１：実測値：４８５．３０。
【１１３５】
１－シクロヘキシル－Ｎ－（４－メトキシ－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミドの合成
【１１３６】
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物２７１（５０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０５ｍＬ、０．２８７ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（８ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．４５ｍｇ、０．１４２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（４．５ｍｇ、８．３３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）
【１１３７】
合成実施例１１８
スキーム９２：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（４－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成
【化２３１】



【１１３８】
Ｎ－（６－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド（２７２）の合成
【１１３９】
１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（１０ｍＬ）中の化合物２０４（１ｇ、２．４４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（１．０１ｇ、７．３４９ｍｍｏｌ）、続いて２，４－ジブロモチアゾール（７１３ｍｇ、２．９３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間パージし、続いて$Pd(PPh_3)_4$（０．２８２ｇ、０．２４４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（５～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２７２（６００ｍｇ、４６．８７％）を淡茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．６）。Ｃ１９Ｈ１６ＢｒＮ３Ｏ６Ｓ２について計算されたＬＣＭＳ：５２４．９７；実測値：５２５．５（Ｍ＋Ｈ）。
【１１４０】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）チアゾール－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２７３）の合成
【１１４１】
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の化合物２７２（３００ｍｇ、０．５６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（５５５ｍｇ、１．７０９ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１２７ｍｇ、０．６８２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間パージし、続いてPd_2dba_3（５２ｍｇ、０．０５６９ｍｍｏｌ）及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（６１ｍｇ、０．１１３）を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２７３（１３０ｍｇ、３６．１１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。Ｃ２８Ｈ３３Ｎ５Ｏ８Ｓ２について計算されたＬＣＭＳ：６３１．１８；実測値：６３２．５（Ｍ＋Ｈ）。
【１１４２】
２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（４－（ピペラジン－１－イル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２７４）の合成
【１１４３】
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２７３（１３０ｍｇ、０．２０５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ、２．０５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、Et_2Oでトリチュレートして標記化合物２７４（１１０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を黄色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．３）。Ｃ２３Ｈ２５Ｎ５Ｏ６Ｓ２について計算されたＬＣＭＳ：５３１．１２：実測値：５３２．２０。
【１１４４】
２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（４－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成
【１１４５】

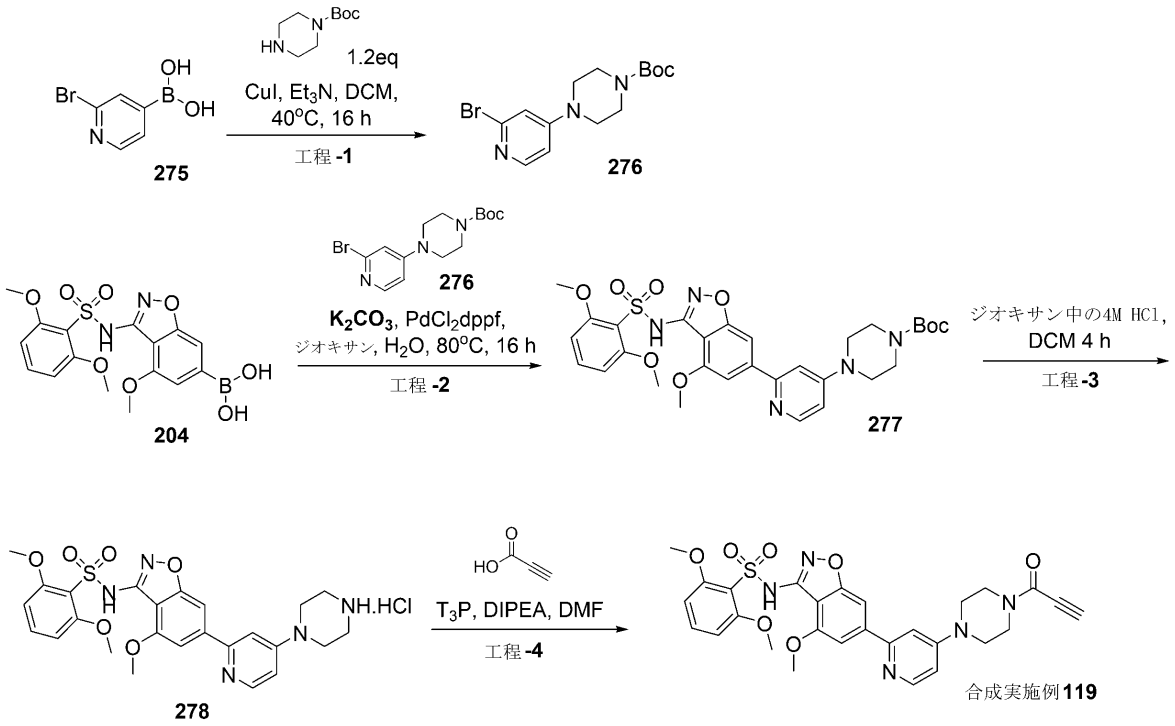
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物２７４（１１０ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、０．５７９ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１６ｍｇ、０．２３１６ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのＴ$_3$Ｐ（０．１８４ｍＬ、０．２８９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２０ｍｇ、１７．６９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（Ｒ$_f$：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１１４６】

合成実施例１１９

合成スキーム９３：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（４－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２３２】



【１１４７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモピリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２７６）の合成

【１１４８】

ＡＣＮ（５ｍＬ）中の化合物２７５（１ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＥＡ（２ｍＬ、１４．８７ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（７３８ｍｇ、３．９６ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（９４ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２７６（２５０ｍｇ、１４．７９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒ$_f$：０．５）。Ｃ１４Ｈ２０ＢｒＮ３Ｏ２について計算されたＬＣＭＳ：３４１．０７；実測値：３４２．５（Ｍ＋Ｈ）。

【１１４９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）ピリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２７７）の合成

【１１５０】

１，４ジオキサン：水の３：１の混合物（１０ｍＬ）中の化合物２０４（３００ｍｇ、０．７３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（３０４ｍｇ、２．２０４ｍｍｏｌ）、続いて化合物２７６（３０１ｍｇ、０．８８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間パージし、続いて$PdCl_2dppf$（５３ｍｇ、０．０７３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用する）によって精製して標記化合物２７７（１００ｍｇ、２１．７８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。Ｃ３０Ｈ３５Ｎ５Ｏ８Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６２５．２２；実測値：６２６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１５１】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（４－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２７８）の合成

【１１５２】

０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２７７（１００ｍｇ、０．１５９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．４０ｍＬ、１．５９８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、Et_2Oでトリチュレートして標記化合物２７８（８５ｍｇ、ＨＣｌ塩）をオフホワイト色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。Ｃ２５Ｈ２７Ｎ５Ｏ６Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５２５．１７：実測値：５２６．３０。

【１１５３】

２，６－ジメトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（４－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【１１５４】

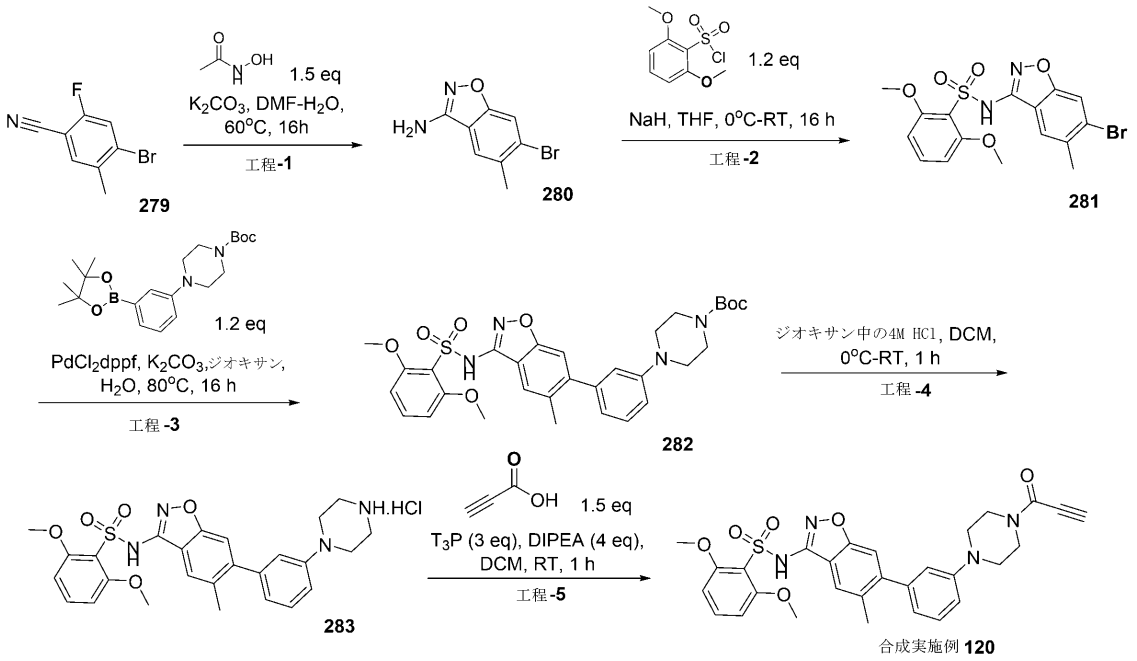
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物２７８（８５ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．０８ｍＬ、０．４５３ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（１２ｍｇ、０．１８１２ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．１４４ｍＬ、０．２２６５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２２ｍｇ、２５．２８％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。（分析データについて表１を参照されたい）。

【１１５５】

合成実施例１２０

スキーム９４：２，６－ジメトキシ－Ｎ－（５－メチル－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２３３】



【１１５６】

６－ブロモ－５－メチルベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－アミン（２８０）の合成

【１１５７】

ＤＭＦ：H_2Oの７：１の混合物（８ｍＬ）中の化合物２７９（２ｇ、９．３４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮ－ヒドロキシアセトアミド（１．０５ｇ、１４．０１６ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（３．８７ｇ、２８．０３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を４０～８０％ＥＡ／ヘプタンのグラジエントを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーを使用することによって精製して標記化合物２８０（２ｇ、９４．３３％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５０）。$C_8H_7BrN_2O$について計算されたＬＣＭＳ：２２５．９７；実測値：２２６．０２（Ｍ＋１）。

【１１５８】

Ｎ－（６－ブロモ－５－メチルベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミド（２８１）の合成

【１１５９】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物２８０（１ｇ、４．４０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に６０％ＮａＨ（３２５ｍｇ、８．８０８ｍｍｏｌ）添加し、続いて２，６－ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド（１．２５ｇ、５．２８４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して標記化合物２８１（４００ｍｇ、２１．２７％）を淡黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０ＥｔＯＡｃ（R_f：０．５）。$C_{16}H_{15}BrN_2O_5S$について計算されたＬＣＭＳ：４２５．９９；実測値：４２６．５（Ｍ＋１）。

【１１６０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－（（２，６－ジメトキシフェニル）スルホンアミド）－５－メチルベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２８２）の合成

【１１６１】
１，４ジオキサン：H_2Oの３：１の混合物（１０ｍＬ）中の化合物２８１（４００ｍｇ、０．９３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（３８８ｍｇ、２．８０８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４３６ｍｇ、１．１２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間パージし、続いて$PdCl_2$ｄｐｐｆ（６８ｍｇ、０．０９３６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエントを使用する）によって精製して標記化合物２８２（２００ｍｇ、３５．１４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。Ｃ３１Ｈ３６Ｎ４Ｏ７Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：６０８．２３；実測値：６０９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１６２】
２，６－ジメトキシ－Ｎ－（５－メチル－６－（３－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（２８３）の合成

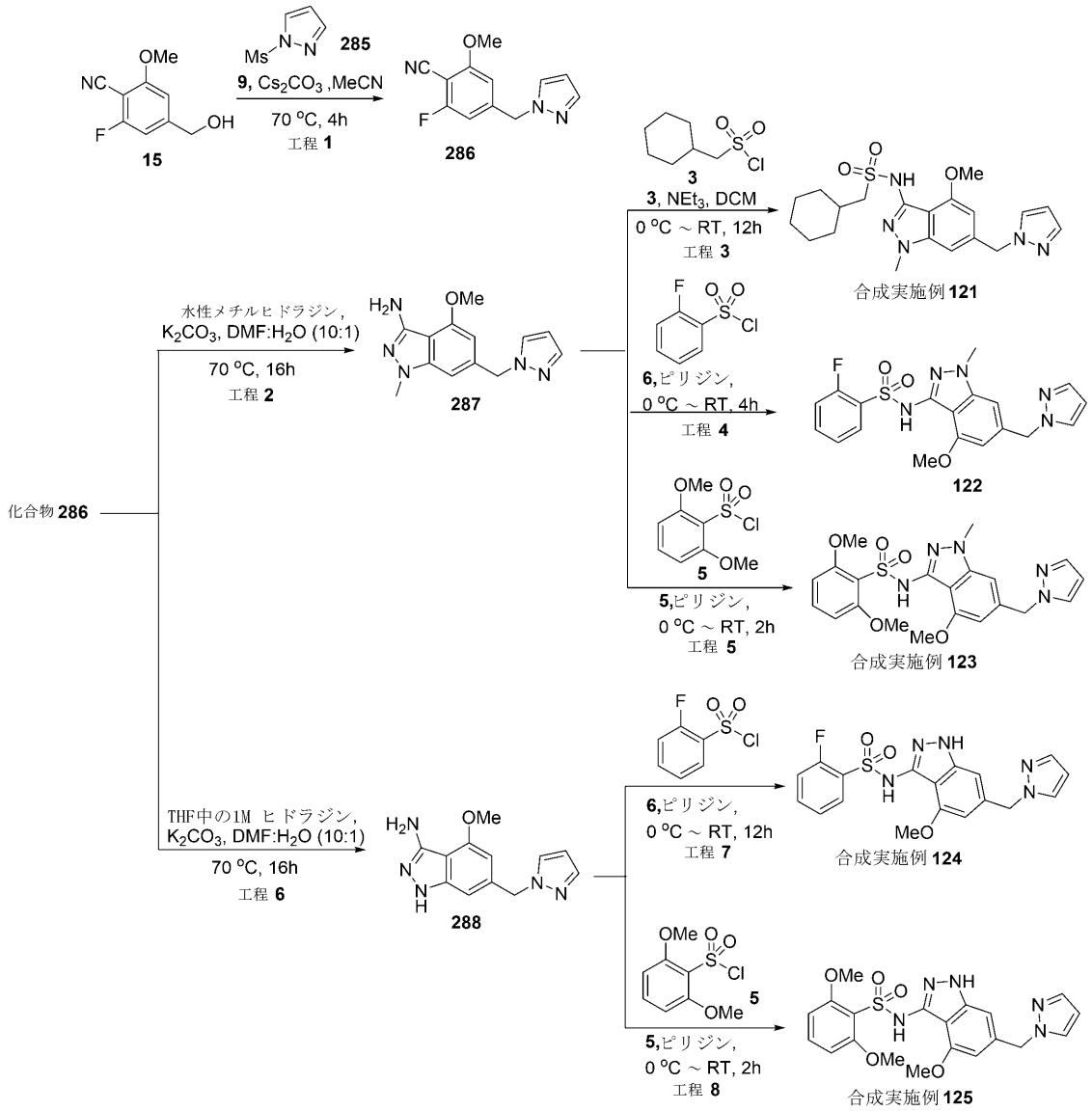
【１１６３】
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２８２（２００ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１，４ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（０．８ｍＬ、３．３２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、Et_2Oでトリチュレートして標記化合物２８３（１５０ｍｇ、ＨＣｌ塩）をオフホワイト色の半固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２）。Ｃ２６Ｈ２８Ｎ４Ｏ５Ｓについて計算されたＬＣＭＳ：５０８．１８：実測値：５０９．３０。

【１１６４】
２，６－ジメトキシ－Ｎ－（５－メチル－６－（３－（４－プロピオロイルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【１１６５】
０℃のＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物２８３（１５０ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．２０ｍＬ、１．１０９ｍｍｏｌ）、プロピオール酸（２５ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）、続いてＥｔＯＡｃ中の５０％溶液としてのT_3P（０．３５ｍＬ、０．５５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２７ｍｇ、１７．５３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．５）。分析データについて表１を参照されたい。

【１１６６】
合成実施例１２１、１２２、１２３、１２４及び１２５
スキーム９５：インダゾールスルホンアミド化合物の合成

【化２３４】



１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール（２８５）の合成

【１１６７】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のピラゾール（２．０ｇ、２９．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（８．２ｍＬ、５８．８０ｍｍｏｌ）、続いてメタンスルホニルクロリド（２．４９ｍＬ、３２．２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、抽出した。有機層を収集し、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物２８５（１．９ｇ、４４．２５％）を無色の液体として提供した。ＴＬＣ：２０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ）。

【１１６８】

Ｎ－（６－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド

【１１６９】

工程１：４－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－フルオロ－６－メトキシベンゾニトリル（２８６）の合成：

【１１７０】
室温のアセトニトリル（５０ｍＬ）中の化合物１５（１．５ｇ、８．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（４．７ｇ、１４．７０ｍｍｏｌ）、続いて化合物２８５（１．５６ｇ、１０．７０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で４時間加熱した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～３５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２８６（１．７ｇ、８９％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ７．８９ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．５３ （ｓ， １Ｈ），６．９９ （ｓ， １Ｈ），６．６９ （ｔ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ），６．３３ （ｓ， １Ｈ），５．４３ （ｓ， ２Ｈ），３．９０ （ｓ， ３Ｈ）。$C_{12}H_{10}FN_3O$について計算されたＬＣＭＳ：２３１．２３；実測値：２３１．８５（Ｍ＋）

【１１７１】
工程２：６－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（２８７）の合成：ＤＭＦ：H_2O（１１ｍＬ）中の化合物２８６（０．４ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（１．４ｇ、１０．２０ｍｍｏｌ）、続いてメチルヒドラジン（水溶液）（０．３ｍＬ、５．１７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で１６時間加熱した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２８６（０．２ｇ、４４．９４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．２５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ７．８３ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．４７ （ｄ， Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ， １Ｈ），６．６９ （ｓ， １Ｈ），６．２７ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ），６．２４ （ｓ， １Ｈ），５．３２ （ｓ， ２Ｈ），５．０３ （ｓ， ２Ｈ），３．８０ （ｓ， ３Ｈ），３．６２ （ｓ， ３Ｈ）。$C_{13}H_{15}N_5O$について計算されたＬＣＭＳ：２５７．３０；実測値：２５８．３５（Ｍ＋１）

【１１７２】
工程３：Ｎ－（６－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミドの合成（合成実施例１２１）

【１１７３】
０℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２８７（１３０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．４３ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）、続いて化合物３（１４９ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２１ｍｇ、９．９％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．６）。分析データについて表１を参照されたい。

【１１７４】
Ｎ－（６－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミドの合成（合成実施例１２２）（）

【１１７５】
工程４：０℃のピリジン（３ｍＬ）中の化合物２８７（１００ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（９ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物ＳＬ－ＩＳＴ－１２９（３６ｍｇ、２２．２７％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４）。分析データについて表１を参照されたい。
【１１７６】
Ｎ－（６－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成（合成実施例１２３）
【１１７７】
工程５：０℃のピリジン（５ｍＬ）中の化合物２８７（１６０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物５（１６２ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（６０ｍｇ、２１．１％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３）。分析データについて表１を参照されたい。
【１１７８】
Ｎ－（６－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミドの合成（合成実施例１２４）
【１１７９】
工程６：６－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（２８８）：の合成
【１１８０】
ＤＭＦ：H_2O（１１ｍＬ）中の化合物２８６（０．６ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にK_2CO_3（２．１４ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）、続いてヒドラジン水和物［ＴＨＦ中に１Ｍ］（７．７ｍＬ、７．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を７０℃で１６時間加熱した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２８８（０．３ｇ、４７．５％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．２５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １１．３４（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｔ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）。$C_{12}H_{13}N_5O$について計算されたＬＣＭＳ：２４３．２７；実測値：２４３．９５（Ｍ＋）。
【１１８１】
工程７：Ｎ－（６－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミドの合成（合成実施例１２４）：０℃のピリジン（３ｍＬ）中の化合物２８８（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物６（８０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を高真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗

浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物（２５ｍｇ、１５．１４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．５）。分析データについて表１を参照されたい。

【１１８２】

Ｎ－（６－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－２，６－ジメトキシベンゼンスルホンアミドの合成（合成実施例１２５）

【１１８３】

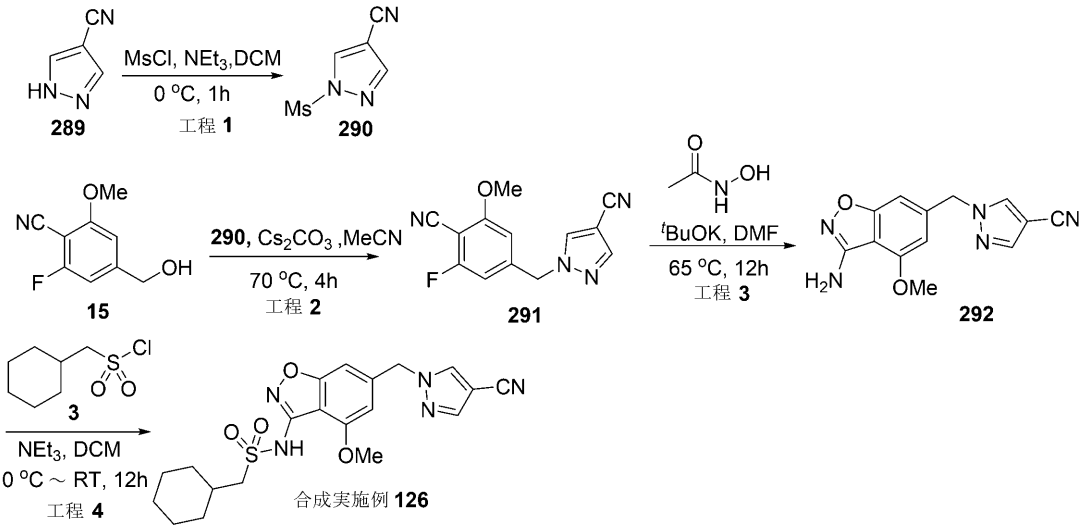
工程８：０℃のピリジン（５ｍＬ）中の化合物１７（１６０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に化合物５（１７０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を高真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物ＳＬ－ＩＳＴ－１３１（３８ｍｇ、１３％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３５）。分析データについて表１を参照されたい。

【１１８４】

合成実施例１２６

スキーム９６：Ｎ－（６－（（４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミドの合成

【化２３５】



【１１８５】

工程１：１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２９０）の合成

【１１８６】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物２８９（２．０ｇ、２１．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（４．５ｍＬ、３２．２ｍｍｏｌ）、続いてメタンスルホニルクロリド（２．４９ｍＬ、３２．２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、抽出した。有機層を収集し、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物２９０（２．１ｇ、５７．１０％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．４８（ｓ

，　１Ｈ），　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　３．４４　（ｓ，　３Ｈ）。

【１１８７】

工程２：１－（４－シアノ－３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２９１）の合成

【１１８８】

アセトニトリル（５ｍＬ）中の化合物１５（０．４ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にCs_2CO_3（１．０ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、続いて化合物２９０（０．４５ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で４時間加熱した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２９１（０．２７ｇ、４７．７２％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．４５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　８．７１　（ｓ，　１Ｈ），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｓ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｓ，　３Ｈ）。

【１１８９】

工程３：１－（（３－アミノ－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２９２）の合成

【１１９０】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２９１（０．２７ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にアセトヒドロキサム酸（０．２３７ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）、続いて^{t}ＢｕＯＫ（０．３５ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６５℃で１２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を提供して標記粗製化合物２９２（０．１８ｇ、６３．４４％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　８．７１　（ｓ，　１Ｈ），　８．１１（ｓ，　１Ｈ），　６．８４　（ｓ，　１Ｈ），　６．６９　（ｓ，　１Ｈ），　５．９７（ｓ，　２Ｈ），　５．４７　（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ）。$C_{13}H_{11}N_5O_2$について計算されたＬＣＭＳ：２６９．２６；実測値：２６９．９０

【１１９１】

工程４：Ｎ－（６－（（４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミドの合成（合成実施例１２６）

【１１９２】

０℃のＤＣＭ（１ｍＬ）中の化合物２９２（１００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．０５ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）、続いて化合物３（８０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を室温に再度冷却し、ＤＣＭで希釈し、抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣを使用することによって精製して標記化合物ＳＬ－ＩＳＴ－１３４（７ｍｇ、４．４％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．３５）。分析データについて表１を参照されたい。

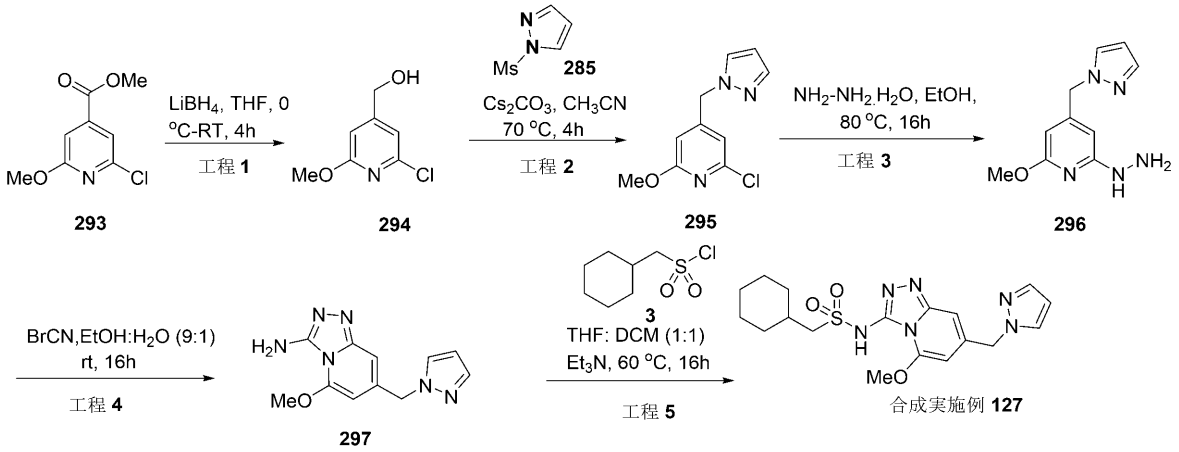
【１１９３】

合成実施例１２７

スキーム９７：Ｎ－（７－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－５－メトキシ

－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミドの合成

【化２３６】



【１１９４】

工程１：（２－クロロ－６－メトキシピリジン－４－イル）メタノール（２９４）の合成：

【１１９５】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物２９３（２ｇ、９．９５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬｉＢＨ$_4$（０．６４７ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了後、混合物を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して標記化合物２９４（１．１ｇ、９６．３２％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒ$_f$：０．３）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．００（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．５０（ブロードｓ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）。Ｃ$_7$Ｈ$_8$ＣｌＮＯ$_2$について計算されたＬＣＭＳ：１７３．６０；実測値：１７４．２（Ｍ＋１）。

【１１９６】

工程２：４－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－クロロ－６－メトキシピリジン（２９５）の合成：

【１１９７】

ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中の化合物２９４（０．５ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．８ｇ、８．６７ｍｍｏｌ）、続いて化合物２８５（０．６３ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を７０℃で４時間加熱した。反応の完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を収集し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物を０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント法を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物２９５（１ｇ、７１％）を黄色の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（Ｒ$_f$：０．４）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），６．３６（ｓ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）。Ｃ$_{10}$Ｈ$_{10}$ＣｌＮ$_3$Ｏについて計算されたＬＣＭＳ：２２３．６６；実測値：２２３．８０（Ｍ＋）。

【１１９８】

工程３：４－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－ヒドラジネイル－６－メトキシピリジン（２９６）の合成：

【１１９９】
エタノール（１０ｍＬ）中の化合物２９５（１．０ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にヒドラジン水和物（２８６ｍｇ、８．９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物２９６（０．４ｇ、４０％）を茶色のゴム状の固体として提供した。ＴＬＣ：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．２）；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ７．７９ （ｓ， １Ｈ）， ７．４７ （ｓ， １Ｈ）， ７．３４ （ｓ， １Ｈ）， ６．２３ （ｓ， １Ｈ）， ６．０７ （ｓ， １Ｈ）， ５．６４ （ｓ， １Ｈ）， ５．１８ （ｓ， ２Ｈ）， ４．０６ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７２ （ｓ， ３Ｈ）。$C_{10}H_{13}N_5O$について計算されたＬＣＭＳ：２１９．２５；実測値：２１９．９５（Ｍ＋）。

【１２００】
工程４：７－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－５－メトキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－アミン（２９７）の合成

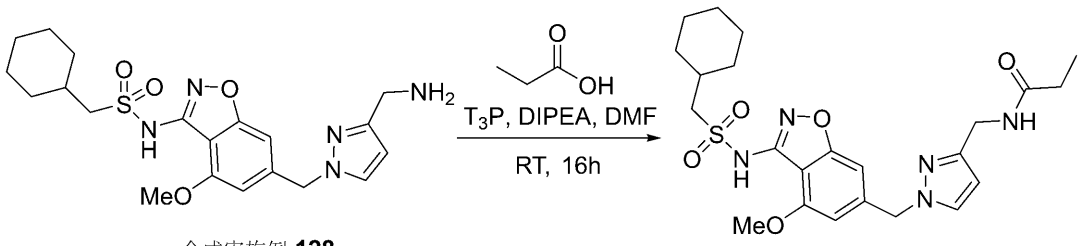
【１２０１】
ＥｔＯＨ：H_2Oの９：１の混合物（９：１）（２ｍＬ）中の化合物２９６（２００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＥｔＯＨ：H_2O（１：１、２ｍＬ）中の臭化シアン（１０４ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を０℃で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これをｎ－ペンタン／ＥｔＯＡｃでトリチュレートし、真空下で乾燥させて標記化合物２９７（１１０ｍｇ、５５．０％）を茶色の固体として提供した。ＴＬＣ：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（R_f：０．１５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ ７．９３ （ｓ， １Ｈ）， ７．７４－７．４６ （ｍ， ３Ｈ）， ６．５７ （ｓ， １Ｈ）， ６．３７ （ｓ， １Ｈ）， ６．３２ （ｓ， １Ｈ）， ５．４２ （ｓ， ２Ｈ）， ４．０３ （ｓ， ３Ｈ）。$C_{11}H_{12}N_6O$について計算されたＬＣＭＳ：２４４．２６；実測値：２４５．２（Ｍ＋１）。

【１２０２】
工程５：Ｎ－（７－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－５－メトキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミドの合成（合成実施例１２７）

【１２０３】
ＴＨＦ：ＤＣＭ（１：１、１ｍＬ）中の化合物２９７（１５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にEt_3N（０．２３ｍＬ、１．８３ｍｍｏｌ）、続いて化合物３（１４０ｍｇ、０．７３７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした完了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、抽出した。組み合わせた有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣによって精製して標記化合物ＳＬ－ＩＳＴ－１０４（７ｍｇ、２．８％）を白色の固体として提供した。ＴＬＣ：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（R_f：０．２５）。分析データについて表１を参照されたい。

【１２０４】
合成実施例１２８、１２９
スキーム９８：Ｎ－（６－（（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）－１－シクロヘキシルメタンスルホンアミド及びＮ－（（１－（（３－（（シクロヘキシルメチル）スルホンアミド）－４－メトキシベンゾ［ｄ］イソキサゾール－６－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）プロピオンアミドの合成のためのスキーム

【化２３７】



合成実施例 **128**　　合成実施例 **129**

【１２０５】

合成実施例１２８の合成は、スキーム１４、化合物４８に記載した。分析データについて表１を参照されたい。

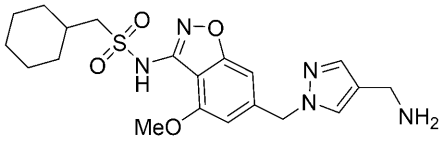
【１２０６】

０℃のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の合成実施例１２８の化合物（８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、続いてＴ$_3$Ｐ（０．１７ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオン酸（１３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の事前溶解された溶液を滴下様式で添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。完了（ＴＬＣによってモニタリングした）後、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を提供し、これをｐｒｅｐ－ＨＰＬＣを使用することによって精製して異性体の分離不可能な混合物を得た。異性体をキラルＨＰＬＣ（方法：Ｃｈｉｒａｌ－Ｍｅｔ－Ｂ３０％＿１．０ｍＬ／ｃｍ；移動相：Ａ；ｎ－ヘキサン中の０．１％ＤＥＡ；Ｂ；ＤＣＭ：ＭＥＯＨ（５０：５０）Ａ：Ｂ、７０：３０；注入体積：５μＬ；流速：１．０ｍＬ／分；カラム：ＣＨＩＲＡＬ　ＰＡＫ　ＩＧ（２５０＊４．６ｍｍ、５μｍ）；継続期間最大で２５分）を使用することによってさらに分離して合成実施例１２９の標記化合物１８ｍｇ、２０％）をオフホワイト色の固体として提供した。ＴＬＣ：１００％ＥｔＯＡｃ（Ｒ$_f$：０．５）。マイナーな異性体は、統合された不純物のため十分な量で単離されなかった。分析データについて表１を参照されたい。

【１２０７】

合成実施例１３０

【化２３８】



合成実施例１３０の合成は、スキーム７、化合物２３ａに記載した。粗製化合物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣによって精製して標記化合物をオフホワイト色の固体として提供した。分析データについて表１を参照されたい。

【１２０８】

【表１】

表１：最終化合物についての分析データ

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR（別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d_6）
1	$C_{24}H_{29}N_5O_5S$ について 500.05(M+1)/499.59	δ 10.41 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.69-6.50 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.45-5.38 (m, 2H), 4.79-4.65 (m, 2H), 4.45 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.28-1.05 (m, 5H). ^{1}H NMR は、位置異性体の混合物を暗示している。主要な異性体についての化学シフト値が捕捉された。
2	$C_{24}H_{27}N_5O_5S$ について 498.10(M+1)/497.57	δ 10.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.83 (m, J = 13.2 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 2H), 4.78-4.66 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.85 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.28-1.05 (m, 5H). ^{1}H NMR は、位置異性体の混合物を示している。主要な異性体についての化学シフト値が捕捉された。
3	$C_{27}H_{34}N_6O_5S$ について 555.35（M+1）/554.67:	δ 10.42 (ブロード s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.72 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.95-1.84 (m, 3H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.24-1.03 (s, 5H). ^{1}H NMR は、マイナーな異性体(<5%)を暗示している。
4	$C_{23}H_{29}N_5O_5S$ について 488.05（M+1）/487.05	δ 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.26-6.15 (m, 1H), 6.12-6.04 (m, 1H), 5.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.18 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.99 (ブロード s, 2H), 2.04-1.72 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 3H), 1.31-1.04 (m, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H).
5	$C_{23}H_{27}N_5O_5S$ について 486.05（M+1）/485.56	δ 10.37 (s, 1H), 9.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (統合 m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.58 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.28-1.14 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 3H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
6	$C_{22}H_{29}N_5O_6S_2$について524.05（M+1）/523.62	δ 10.39 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J =5.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (dd, J =16.4, 1.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.28-1.04 (m, 5H).
7	$C_{23}H_{29}N_5O_5S$について488.05（M+1）/487.05	δ 10.37 (s, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.26-6.02 (m, 3H), 5.55 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.26 (d, J =5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.25-1.04 (m, 5H). ^{1}H NMRは、位置異性体の混合物を暗示している。主要な異性体についての化学シフト値が捕捉された。
8	$C_{23}H_{27}N_5O_5S$について486.10（M+1）/485.56	δ 10.37 (s, 1H), 9.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.29-1.04 (m, 5H). ^{1}H NMRは、単一の異性体を暗示しており、構造がそのnOe研究からさらに確認される。
9	$C_{23}H_{31}N_5O_5S$について490.10（M+1）/489.59	δ 10.38 (s, 1H), 8.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.29-1.02 (m, 5H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{1}H NMRは、単一の異性体を示しており、構造がそのnOe研究からさらに確認される。
10	$C_{19}H_{15}FN_2O_5S$について401.15（M-1）/402.40	δ 8.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H). NHプロトンは観察されなかった。
11	$C_{19}H_{13}FN_2O_5S$について401.00（M+1）/400.38	δ 9.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.85 (ブロードs, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H). NHプロトンは観察されなかった。

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
12	$C_{23}H_{21}FN_4O_4S$ について 468.91（M+1）/468.50	δ 10.79 (ブロード s, 1H), 10.26 (ブロード s, 1H), 8.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (t, J = 6.0, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).
13	$C_{23}H_{19}FN_4O_4S$ について 466.97（M+1）/ 466.19	δ 10.82 (ブロード s, 1H), 10.32 (ブロード s, 1H), 9.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.67 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).
14	$C_{25}H_{24}FN_3O_6S$ について 512.15（M-1）/513.54	(CD_3OD): 8.09 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7-29 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 1.88 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H).
15	$C_{25}H_{26}N_4O_6S$ について 509.07（M-1）/510.57	δ 10.81 (brs, 1H), 9.15 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.15 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 2.40 (s, 3H)
16	$C_{25}H_{24}N_4O_6S$ について 509.2（M+1）/508.55	δ 9.38 (brs, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H) 3.86 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).
17	$C_{21}H_{20}FN_5O_6S_2$ について 522.05（M+1）/521.54	δ 7.87-7.80 (m, 2H), 7.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.62 (brs, 1H), 7.31 (brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.68-6.56 (m, 1H), 6.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H). ^{1}H-NMR は、交換可能なプロトンを示さず、位置異性体の混合物をさらに示している。主要な異性体についての化学シフト値が捕捉され、構造をその nOe 研究からさらに確認した。

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
18	$C_{22}H_{20}FN_5O_5S$ について 485.93（M+1）/485.49	δ 11.28 (br s, 1H), 8.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27-6.07 (m, 3H), 5.59 (dd, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示しており、構造がその nOe 研究からさらに確認された。
19	$C_{23}H_{25}N_5O_8S_2$ について 564.3（M+1）/563.60	δ 9.58 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.63-6.56 (m, 1H), 6.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 6H, 統合). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示している。
20	$C_{23}H_{23}N_5O_5S$ について 482.2（M+1）/481.53	δ 10.56 (s, 1H), 8.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 5H, 統合), 6.96 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.29-6.18 (m, 1H), 6.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.59 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示しており、構造がその nOe 研究からさらに確認される。
21	$C_{22}H_{23}N_5O_6S_2$ について 518.2（M+1）/517.58	δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 5H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61-6.57 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.30 (brs, 2H), 4.01 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). ^{1}H-NMR は、1 つの交換可能なプロトンを示さず、単一の位置異性体を示している。
22	$C_{22}H_{23}N_5O_7S_2$ について 534.2（M+1）/533.57	δ 10.11 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 6.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ^{1}H-NMR は、1 つの交換可能なプロトンを示さず、単一の位置異性体を示している。
23	$C_{23}H_{28}FN_5O_5S$ について 506.2（M+1）/505.57	δ 10.37 (s, 1H), 8.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.27 (dd, J = 16.0, 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.88 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.27-1.03 (m, 5H). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示しており、構造がその nOe 研究からさらに確認される。

合成実施例番号	質量詳細実測値 （m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
24	$C_{22}H_{29}N_5O_6S_2$ について 524.00（M+1）/523.62	δ 10.37 (brs, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.00 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.27-1.03 (m, 9H). ^{1}H-NMR は、微量の不純物及び位置異性体の混合物を示している。主要な異性体についての化学シフト値が捕捉された。
25a	$C_{25}H_{23}N_5O_7S$ について 538.05（M+1）/537.55	δ 9.59 (brs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 5.39 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.89 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.75 (s, 6H, 統合). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示しており、構造がその nOe 研究からさらに確認される。
25b	$C_{25}H_{23}N_5O_7S$ について 538.10（M+1）/537.55	δ 9.59 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 6H, 統合). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示しており、構造がその nOe 研究からさらに確認される。
26a	$C_{24}H_{21}N_5O_6S$ について 508.3（M+1）/507.52	δ 10.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.84 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示している。
26b	$C_{24}H_{21}N_5O_6S$ について 506.01（M-1）/507.52	δ 10.12 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.70 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示している。
27a	$C_{23}H_{23}N_5O_7S_2$ について 446.0（M+1）/545.59	δ 10.12 (br s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.11 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.32 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示しており、構造がその nOe 研究からさらに確認される。

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
27b	$C_{23}H_{23}N_5O_7S_2$について546.0（M+1）/545.59	δ 10.14 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ^{1}H-NMRは、単一の位置異性体を示しており、構造がそのnOe研究からさらに確認される。
28a	$C_{21}H_{27}N_5O_4S$について444.3（M-1）/445.54	δ 7.27 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.65-1.51 (m, 3H), 1.27-1.10 (m, 5H), 0.99-0.93 (m, 2H). ^{1}H-NMRは、単一の異性体を示しており、構造がそのnOe研究からさらに確認される。
28b	$C_{21}H_{27}N_5O_4S$について444.5（M-1）/445.54	δ 7.72 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.23-1.07 (m, 5H), 0.99-0.93 (m, 2H). ^{1}H-NMRは、単一の位置異性体を示しており、構造がそのnOe研究からさらに確認される。
29a	$C_{24}H_{29}N_5O_5S$について500.1（M+1）/499.59	δ 10.39 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.64-6.50 (m, 1H), 6.20 (dt, J = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dt, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.65 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.27-1.04 (m, 5H). ^{1}H-NMRは、単一の位置異性体を示しており、構造がそのnOe研究からさらに確認される。
29b	$C_{24}H_{29}N_5O_5S$について500.2（M+1）/499.59	δ 10.32 (brs, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.21 (dt, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.73 (dt, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.58-1.52 (m, 3H), 1.29-0.98 (m, 5H). ^{1}H-NMRは、単一の位置異性体を示しており、構造がそのnOe研究からさらに確認される。

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
30a	$C_{24}H_{27}N_5O_5S$ について 498.05（M+1）/497.57	δ 10.40 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.01 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.43 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.88 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.26-1.08 (m, 5H). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示しており、構造がその nOe 研究からさらに確認される。
30b	$C_{24}H_{27}N_5O_5S$ について 498.05（M+1）/497.57	δ 10.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.25-1.07 (m, 5H). ^{1}H-NMR は、単一の位置異性体を示しており、構造がその nOe 研究からさらに確認される。
31	$C_{23}H_{21}N_5O_6S$ について 495.96（M+1）/495.51	δ 10.21 (brs, 1H), 9.01 (brs, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18-6.92 (m, 3H), 6.82-6.61 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).
32	$C_{22}H_{23}N_5O_7S_2$ について 534.0（M+1）/533.57	δ 10.15 (brs, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 6.82 (2, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (q, J = 10.0,10.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3,77 (2, 3H).
33	$C_{23}H_{25}N_5O_8S_2$ について 563.89（M+1）/563.60	δ 7.74 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63-6.50 (m, 5H), 6.04-5.97 (m, 5H), 5.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
34	$C_{24}H_{23}N_5O_7S$ について 525.93（M+1）/525.54	δ 9.53 (s, 1H), 9.03 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 5.37 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 6H, 統合).
35	$C_{23}H_{21}N_5O_6S$ について 496.20（M+1）/495.51	δ 10.92 (s, 1H), 9.06-9.00 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-6.95 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 10.0, 5.6 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).
36	$C_{24}H_{21}N_5O_7S$ について 524.3（M+1）/523.52	δ 10.38 (br s, 1H), 9.03 (brs, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
37	$C_{23}H_{19}N_5O_7S$ について 510.0（M+1）/509.49	δ 9.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)；^{1}H-NMR は、2 つの交換可能なプロトンを示さなかった。
38	$C_{24}H_{21}N_5O_7S$ について 524.2（M+1）/523.52	δ 9.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13-7.98 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
39	$C_{21}H_{18}FN_3O_6S$ について 459.95（M+1） /459.45	δ 8.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 4H), 6.33-6.26 (m, 1H), 6.12 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H).
40	$C_{24}H_{22}FN_3O_6S$ について 500.04（M+1） /499.51	δ 8.59 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.24-6.96 (m, 5H), 6.61-6.52 (m,1H), 6.13 (dt, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 3.80-3.46 (m, 4H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.18-1.89 (m, 2H).
41	$C_{27}H_{27}FN_4O_4S$ について 523.15（M+1） /522.60	δ 10.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s,1H), 7.87 (s,1H), 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.12 (dd, J = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.91 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 12.0 Hz, 2H).
42	$C_{26}H_{27}FN_4O_5S_2$ について 559.0（M+1） /558.64	δ 10.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.21-6.12 (m, 2H), 3.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.81-2.65 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H).
43	$C_{25}H_{23}N_5O_6S$ について 522.4（M+1） /521.55	δ 10.08 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.12 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.63 (s, 2H).
44	$C_{25}H_{26}N_4O_6S$ について 511.5（M+1） /510.16	δ 10.21(s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.76-3.78 (m, 6H), 3.58 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.40-3.39 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 1.46-1.50 (m, 2H) 0.92-0.90 (m, 2H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
45	$C_{24}H_{23}N_5O_6S$ について 510.1（M+1）/509.14	δ 10.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.59-7.60 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.04 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).
46	$C_{25}H_{24}N_6O_7S$ について 553.1（M+1）/552.14	δ 10.45 (s, 1H), 9.05 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H),
47	$C_{24}H_{25}N_5O_6S$ について 512.1（M+1）/511.15	δ 10.15 (s, 1H), 7.82-7.78(m, 2H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.14 (dd, J = 2.4,2.4 Hz, 2H), 5.68-5.63 (m, 1H), 5.39 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.97-2.86 (s, 3H).
48	$C_{23}H_{24}N_4O_6S$ について 485.1（M+1）/484.14	δ 8.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.06-2.63 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 1H),
49	$C_{24}H_{28}N_4O_6S$ について 501.4（M+1）/500.17	δ 9.99 (brs, 1H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0,8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.23-6.16 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 16.8, 17.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H).
50	$C_{25}H_{28}N_4O_6S$ について 513.2（M+1）/512.17	δ 10.04 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.63-6.50 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 16.4, 16.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.8, 10.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.60 -3.37 (m, 5H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.25-2.54 (m, 2H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
51	$C_{23}H_{23}N_5O_6S$ について 498.5（M+1）/497.14	δ 10.13 (s, 1H), 8.35- 8.30 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.61-6.59 (m, 2H), 6.24-6.17 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 16.8, 16.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).
52	$C_{24}H_{22}N_6O_6S$ について 523.47（M+1）/522.54	δ 11.09 (ブロード s, 1H), 9.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H).
53	C24H23N5O7S について 526.5（M+1）/525.54	δ 10.11 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). -OH プロトンは観察されなかった
54	C25H27N5O7S について 542.38（M+1）/541.58	δ 10.15 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0,8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 4.4,4.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).
55	C25H23N5O5S について 506.1（M+1）/505.55	δ 10.78 (s, 1H), 10.15(s, 1H), 9.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).
56	C29H30N4O7S について 579.4（M+1）/578.64	δ 9.57 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.15-6.12 (m, 1H), 5.71-5.69 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.25 (s, 4H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
57	C24H23N5O6S について 510.1（M+1）/509.54	δ 10.14 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.2 Hz, 1H),7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).
58	C29H30N4O7S について 579.1（M+1）/578.64	δ 9.61 (s, 1H), 7.49- 7.47(m, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 3H), 6.79-6.70 (m, 3H), 6.11 (dd, J = 16.4,16.4 Hz, 1H),5.66 (dd, J = 10.0,10.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.44-3.32 (m, 4H), 2.78-2.32 (m, 4H).
59	$C_{24}H_{28}N_4O_7S_2$ について 548.97（M+1）/548.63	^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.97 (dd, J = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 6.21-6.17 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.30 (m, 2H 統合 (溶媒ピーク中)), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.87-2.86 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.44 (dd, J = 9.6, 9.2 Hz, 2H).
60	C25H24N6O7S について 553.1（M+1）/552.56	δ 10.20 (s, 1H), 8.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J = 6.4 Hz, 2H).
61	C25H26N6O7S について 555.1（M+1）/554.58	δ 10.14 (s, 1H), 8.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.85-6.73 (m, 2H), 6.32-6.25 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 16.8, 17.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 10.0, 10.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.11(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77(t, J = 6.8 Hz, 5H).
62	C22H20N6O6S について 496.90（M+1）/496.50	δ 8.80 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.23 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).
63	C24H27N5O6S について 514.4（M+1）/513.57	δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.09 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.16 (brs, 1H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 4H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
64	C24H26N4O6S について 499.2（M+1）/498.55	10.01(brs, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.19 (d, J =7.2Hz, 3H), 6.79 (s,1H), 4.10 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (brs, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.65-2.49 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.49-1.51 (m, 2H),
65	C24H21N5O8S について 540.2（M+1）/539.52	10.54 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.95 (brs, 1H) 酸プロトンは観察されなかった。
66	C22H21N7O5S について 496.4（M+1）/495.51	9.05 (brs, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.14 (d, J = 5.6Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H) 交換可能なプロトン-NH-NH は観察されなかった。
67	C23H25N5O6S について 500.25（M+1）/499.54	10.05 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.82 (q, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.91 (t, J = 8.4 Hz, 1H) 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.50-2.49 (s, 3H), 1.96 (q, J = 14.0, 14.0 Hz, 2H).
68	C24H22N6O6S について 523.1（M+1）/522.54	9.90 (brs, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.55-7.92 (m, 5H), 6.51-6.52 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.2 3H), 3.81(s, 3H) 2.76 (s, 2H).
69	C25H25N5O6S について 524.3（M+1）/523.56	10.05 (s, 1H), 9.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.11 (d, J =8.4Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H) 5.37 (s, 2H), 7.12 (t, J = 1.6Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.62 (q, J = 15,2, J =15.2 Hz, 2H) 1.23 (t, J = 9.2Hz, 3H)
70	C26H20F5N5O7S2 について 673.76（M+H）/673.59	10.15 (brs, 1H),9.01 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.74 (brs, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.10 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
71	C29H28N4O7S について 577.3（M+1）/576.62	9.60 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H).
72	C28H30N4O8S2 について 615.2（M+1）/614.69	δ 9.59 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 10.0, 16.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.24 - 6.17 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.38 - 3.32 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 4H).
73	C28H29ClN4O7S について 600.14（M+1）/601.07	δ 9.60 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.81 - 3.77 (m, 6H), 3.67 - 3.60 (m, 4H), 3.25 (br d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H).
74	C28H26N4O6S について 546.16（M+1）/546.60	δ 10.20 - 10.07 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 6.52 - 6.51 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.30 (br s, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H).
75	C29H29N3O7S について 564.2（M+1）/563.63	δ 8.97 - 8.91 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.55 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 2H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 6.13 - 6.09 (m, 1H), 5.75 (br d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.66 - 5.64 (m, 1H), 5.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.45 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.40 (br d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.16 (br d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 9H).
76	C23H22N6O5S について 495.0（M+1）/494.53	δ 12.51 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.30 - 9.13 (m, 1H), 9.11 - 8.96 (m, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.32 - 5.29 (m, 2H), 4.13 - 4.09 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
77	C23H28N4O7S2について 537.3（M+1） /536.62	δ 10.18 - 9.92 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.57 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.16 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 1H), 6.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.05 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H).
78	C26H24FN5O7S2について 602.2（M+1） /601.62	δ 10.15 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 3H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.85 (br d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
79	C26H25N5O7S2について 584.5（M+1） /583.63	δ 10.13 (br s, 1H), 7.89 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 3H), 7.63 - 7.47 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 1H), 6.74 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 3H) -NHプロトンは観察されなかった。
80	C26H22F3N5O7S2について 636.0（M-1） /637.61	δ 10.12 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.93 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
81	C24H27N5O7S2について 562.2（M+1） /561.63	δ 7.96 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (br t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 2H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 3H).
82	C27H20F5N5O7S2について 686.5（M+1） /685.60	δ 10.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 3H).
83	C25H23ClN6O7S2について 619.2（M+1） /618.08	δ 10.13 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.95 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
84	C25H23ClN6O7S21について619.1（M+1）/618.08	δ 10.17 - 10.07 (m, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.95 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
85	C25H24N6O7Sについて553.5（M+1）/552.56	δ 9.19 - 8.85 (m, 1H), 8.57 - 8.22 (m, 1H), 8.06 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.33 (br s, 3H), 7.23 - 6.99 (m, 2H), 5.28 (br s, 3H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 3H), 2.75 (br d, J = 3.4 Hz, 3H). アミンプロトンは観察されなかった。
86	C24H21N5O8Sについて540.5（M+1）/539.52	δ 10.73 - 10.47 (m, 1H), 9.04 (br t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 6.98 - 6.65 (m, 2H), 5.52 (s, 3H), 4.23 - 3.96 (m, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 6H). カルボン酸プロトンは観察されなかった。
87	C29H27N3O7Sについて562.6（M+1）/561.61	δ 13.11 - 12.97 (m, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 - 6.58 (m, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 4H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.98 - 3.96 (m, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 6H), 3.77 (br d, J = 11.1 Hz, 2H).
88	C23H25N3O7Sについて488.3（M+1）/487.53	δ 10.15 - 9.88 (m, 1H), 8.85 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
89	C24H27N3O7Sについて502.1（M+1）/501.16	δ 9.97 (s, 1H), 8.85 - 8.61 (m, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
90	C23H29N3O8S2について540.1（M+1）/539.14	δ 10.06 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.80 - 6.57 (m, 2H), 6.05 -5.90 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.73 (quin, J = 6.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
91	C20H17FN6O4Sについて457.3（M+1）/456.45	δ 10.57 - 10.42 (m, 1H), 9.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 2.50 (td, J = 1.8, 3.6 Hz, 3H).
92	C26H23FN4O4Sについて507.4（M+1）/506.14	δ 10.91 - 10.69 (m, 1H), 10.42 (brs,1H), 8.61 (dd, J = 2.3, 4.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.81 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 7.9, 11.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.54 (br d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 1H).
93	C26H30N6O8S2について617.1（M-1）/618.16	δ 8.19 (br t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.71 (m, 2H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.99 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.59 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H). アミンプロトンは観察されなかった。
94	C27H28N6O7Sについて581.1（M+1）/580.17	δ 10.27 - 10.02 (m, 1H), 8.77 (br t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 1H), 7.08 (td, J = 2.3, 4.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.75 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
95	C29H30N6O7Sについて607.2（M+1）/606.19	δ 10.21 - 9.98 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 5H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
96	C28H27N5O7Sについて578.3（M+1）/577.16	δ 9.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 4H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
97	C26H25N5O7S2について584.1（M+1）/583.12	δ 9.58 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 2H).
98	C30H30N4O6Sについて575.3（M+1）/574.19	δ 10.17 - 9.87 (m, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
99	C26H25N5O6Sについて536.1（M+1）/535.15	δ 10.06 (s, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.39 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.41 (br d, J = 19.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 3H).
100	C30H30N4O7Sについて591.3（M+1）/590.18	δ 9.56 (br s, 1H), 7.50 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 3H), 6.86 - 6.74 (m, 3H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 7H), 3.70 (s, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H),1.82 (quin, J = 5.7 Hz, 1H).
101	C30H29N3O7Sについて576.1（M+1）/575.17	δ 9.63 (brs,1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.90 (tt, J = 3.2, 12.1 Hz, 1H), 2.79 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 2H).
102	C26H25N5O7S2について584.1（M+1）/583.12	δ 9.66 (br s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.71 - 3.62 (m, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 2H).

合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
103	C26H24FN5O4Sについて522.2（M+1）/521.15	δ 10.94 - 10.70 (m, 1H), 10.29 (br s, 1H), 8.29 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 4H), 3.57 - 3.46 (m, 4H).
104	C28H29N5O6S2について596.2（M+1）/595.16	δ 10.06 (br s, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.12 (br dd, J = 5.2, 8.1 Hz, 2H), 7.01 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 8H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
105a	C27H27N5O6Sについて550.2（M+1）/549.17	δ 10.01 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.35 (br s, 2H), 4.78 - 4.45 (m, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.85 - 2.55 (m, 6H).
105b	C27H27N5O6Sについて550.2（M+1）/549.17	δ 10.28 - 9.89 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.11 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.35 (br s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.80 - 2.57 (m, 4H), 1.29 - 1.09 (m, 4H).
106	C26H25N5O7S2について584.4（M+1）/583.12	δ 9.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 3.46 - 3.45 (m, 1H),
107	C22H27N3O8S2について526.3（M+1）/525.12	δ 8.15-8.13 (m, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 7.04 - 6.89 (m, 2H), 6.76 - 6.62 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H) 4.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 3H).
108	C23H27N5O8S2について566.1（M+1）/565.13	δ 7.80 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 3.99 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.88 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

合成実施例番号	質量詳細実測値 （m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
109	C25H27N3O7S について 512.1 （M-1）/513.16	δ 9.98 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.21 (tt, J = 2.0, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.17 - 1.90 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 3H).
110	C25H27N3O7S について 514.2 （M+1） /513.16	δ 9.97 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 3.32 (s, 14H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 4H).
111	C27H31N5O5S について 538.3 （M+1） /537.20	δ 9.73 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.34 (br s, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 3H), 1.76 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.48 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 4H).
112	C28H33N5O5S について 552.2 （M+1） /551.22	δ 10.09 - 9.91 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 1H).
113	C28H27N5O7S について 578.25 （M+H） /577.16	δ 10.36 - 10.31 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 2H), 4.63 - (S, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.78 (br s, 6H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H) (2H 統合 (溶媒ピークで))
114	C29H29N5O6S について 576.32 （M+H） /575.18	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ = 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H) (交換可能な NH プロトンは観察されなかった)
115	C29H28N4O8S について 593.20 （M+H） /592.16	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ = 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 3H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H) (NH 及び OH について 2H の交換可能なプロトンは観察されなかった)

合成実施例番号	質量詳細実測値 （m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
116	C23H27N5O7S2について 550.40 （M+H） /549.14	δ 10.02 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.10 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.01 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
117	C28H32N4O5Sについて 537.47 （M+H） /536.21	δ 10.47 - 10.38 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.33 - 0.99 (m, 4H).
118	C26H25N5O7S2について 584.00 （M+H） /583.12	δ 9.73 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 2H).
119	C28H27N5O7Sについて 578.40 （M+H） /577.16	δ 8.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 - 7.37 (m, 4H), 6.89 (dd, J = 2.3, 6.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 2H).
120	C29H28N4O6Sについて 561.40 （M+H） /560.17	δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.44 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 6H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 3H).
121	$C_{20}H_{27}N_5O_3S$について 418.40 （M+1） /417.53	δ 9.46 (ブロード s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 3H), 1.28-1.08 (m, 5H).
122	$C_{19}H_{18}FN_5O_3S$について 416.2 （M+1） /415.44	δ 10.26 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.28 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (ブロード s, 1H), 6.36 (ブロード s, 1H), 6.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

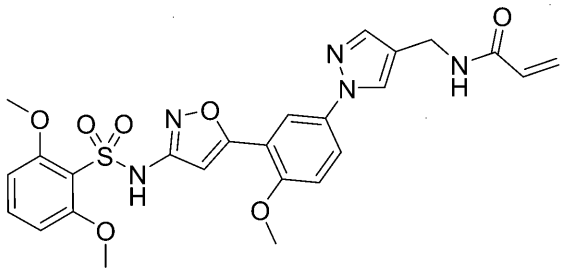
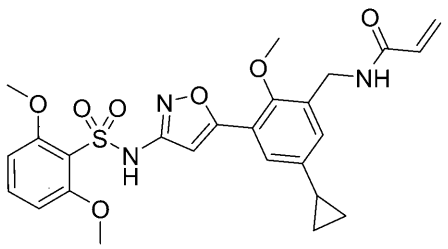
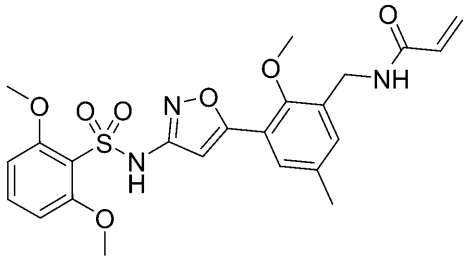
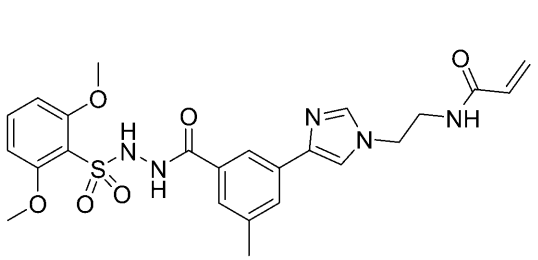
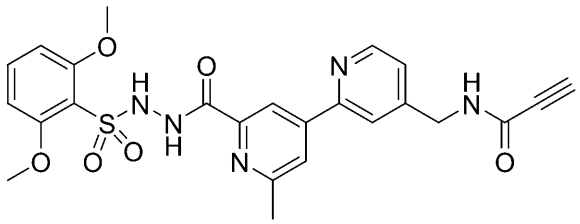
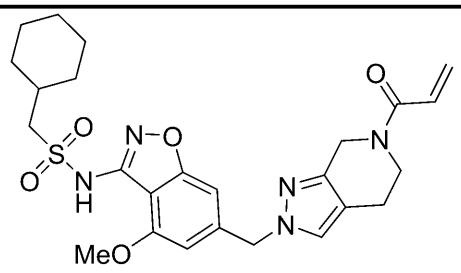
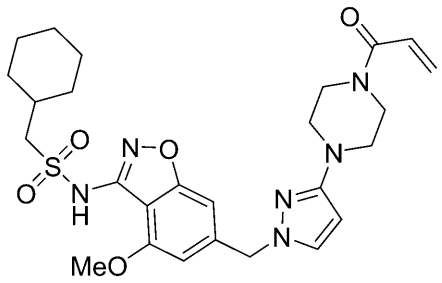
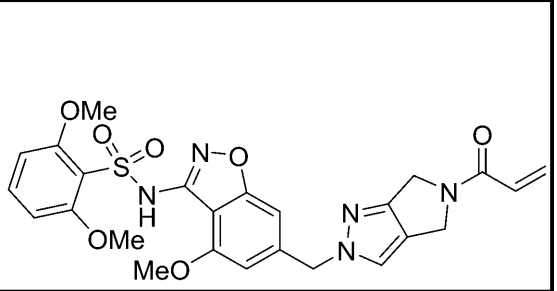
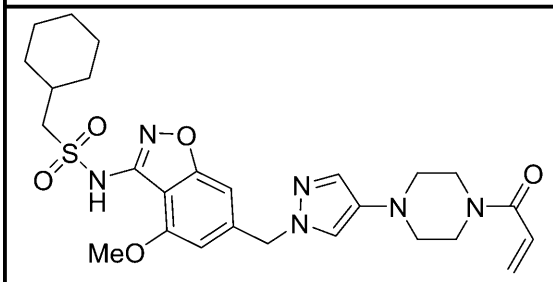
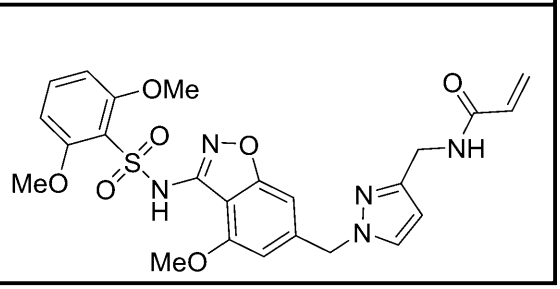
合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
123	$C_{21}H_{23}N_5O_5S$ について 458.2（M+1）/457.51	δ 8.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).
124	C18H16FN5O3S について 402.2（M+1）/401.42	δ 12.71 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31-7.26 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).
125	$C_{20}H_{21}N_5O_5S$ について 444.2（M+1）/443.48	δ 12.38 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).
126	$C_{20}H_{23}N_5O_4S$ 429.50 について 430.2（M+1）/429.50	δ 10.41 (ブロード s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.66-1.53 (m, 3H), 1.28-1.05 (m, 5H).
127	$C_{18}H_{24}N_6O_3S$ について 405.07（M+1）/404.16	(400 MHz, MeOH-d4) δ 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62-6.57 (m, 1H), 6.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.97 (ブロード s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.14 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1,73-1.63 (m, 3H), 1.37-1.07 (m, 6H).
128	$C_{20}H_{27}N_5O_4S$ について 434.55（M+1）/433.53	δ 8.36 (ブロード s, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 3H), 1.24-1.05 (m, 3H), 0.94 (q, J = 11.2 Hz, 2H). NH プロトンは観察されなかった。
129	C23H31N5O5S について 490.10（M+1）/489.59	δ 10.38 (s, 1H), 8.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.29-1.02 (m, 5H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 1H NMR は、単一の異性体を示し、構造がその nOe 研究からさらに確認された

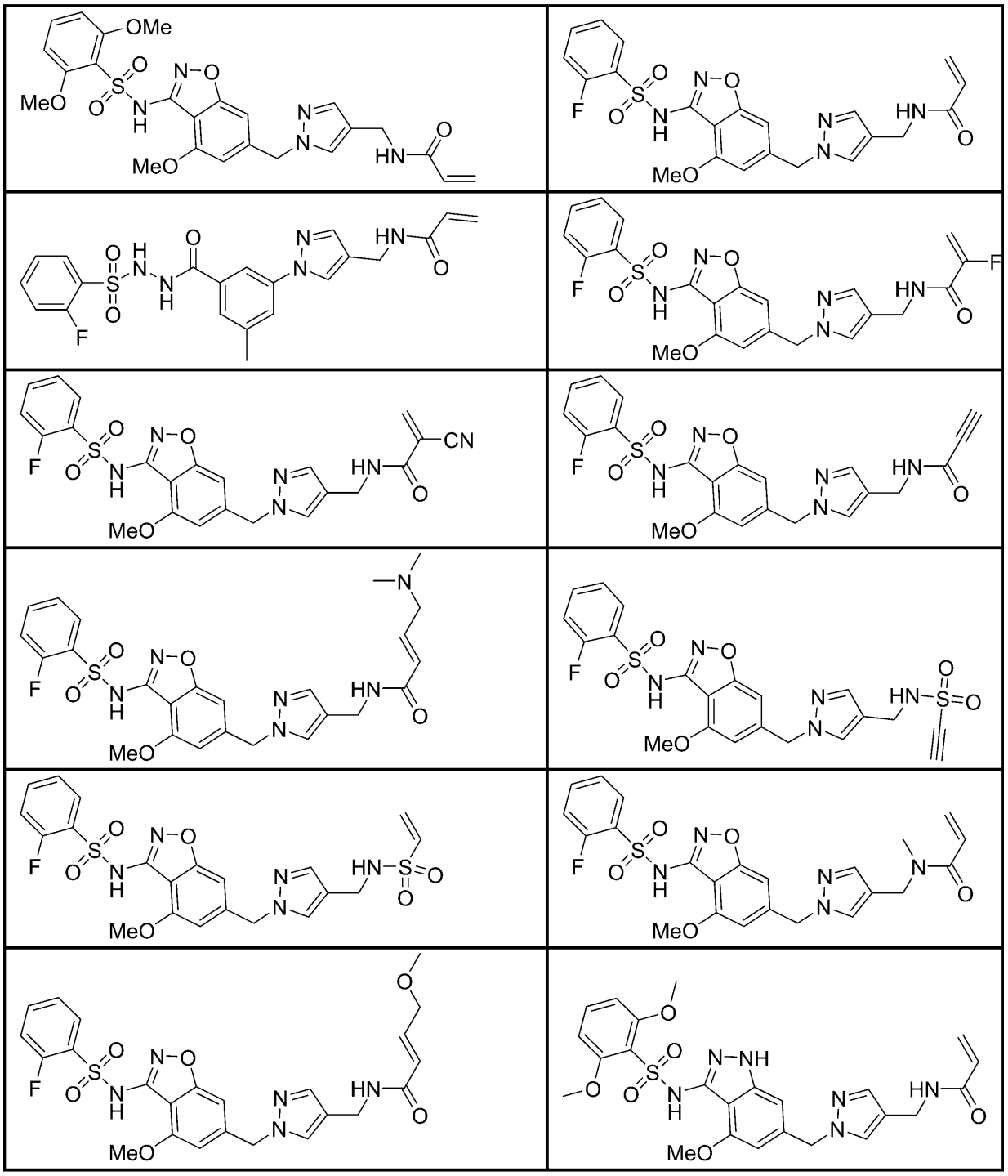
合成実施例番号	質量詳細実測値（m/z）/質量詳細計算値	^{1}H-NMR （別途記述されない限り、400 MHz, DMSO-d6）
130	C20H27N5O4S について 434.15（M+1） /433.53	δ 10.41 (ブロード s, 1H), 7.95 (ブロード s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.91 (統合 s, 5H), 3.37 (統合 d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.29-1.04 (m, 5H).

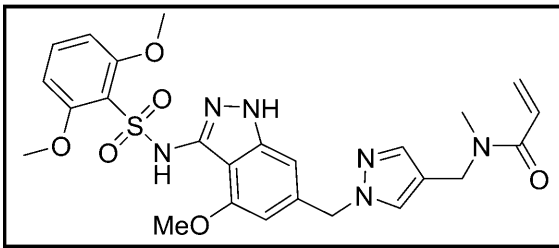
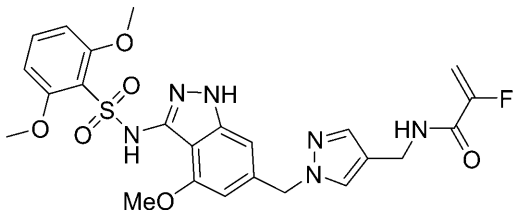
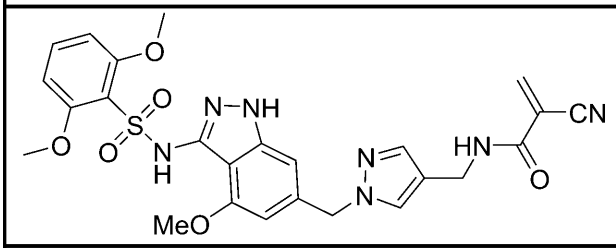
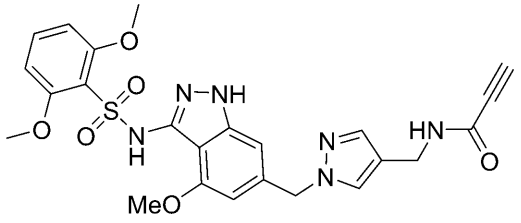
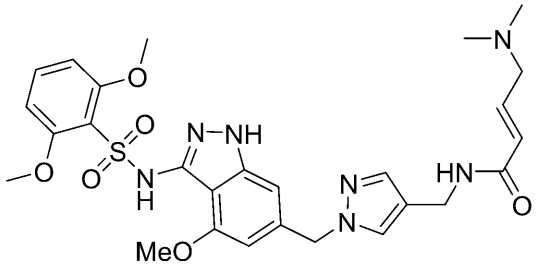
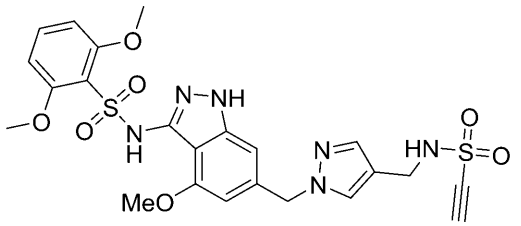
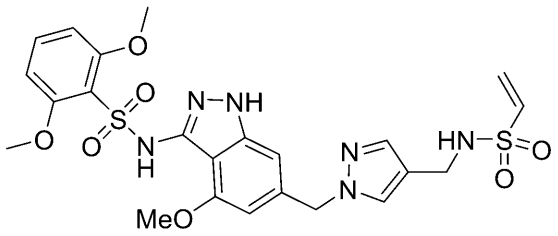
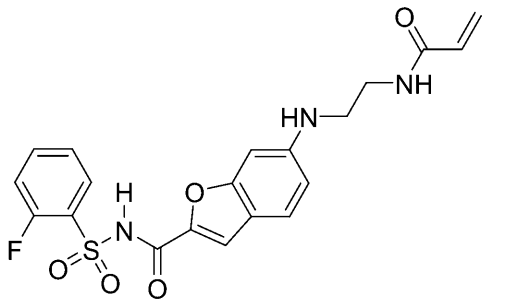
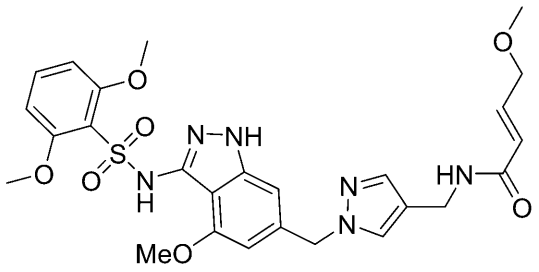
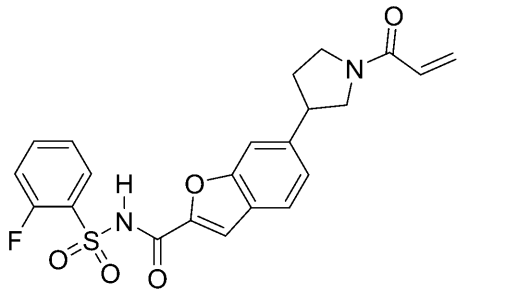
【１２０９】

本明細書に開示される及び当業者に知られている方法を使用して及び容易に入手可能なまたは市販の出発物質を使用して調製され得る追加の化合物には、以下が含まれる：

【化２３９】



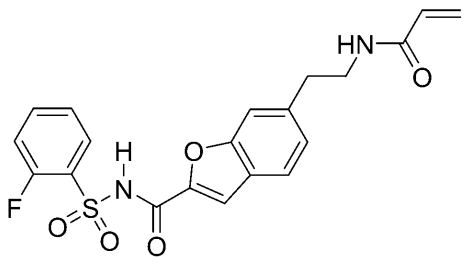
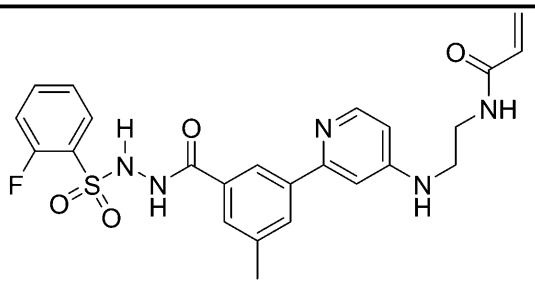
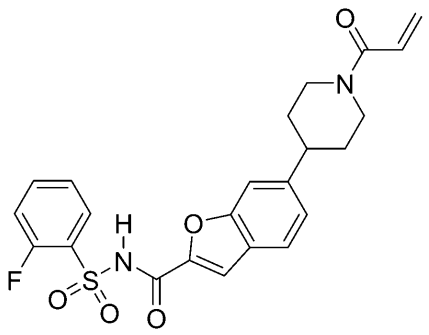
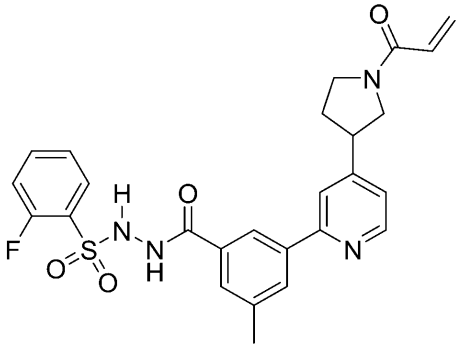
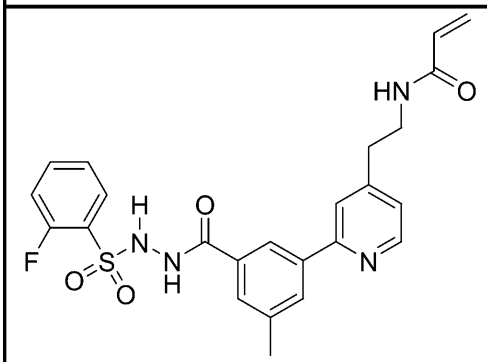
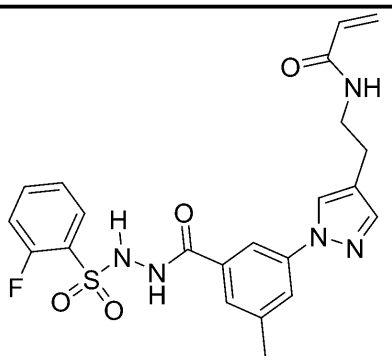
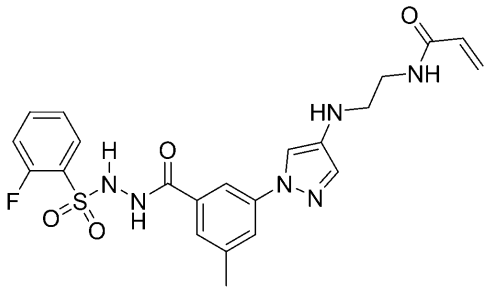
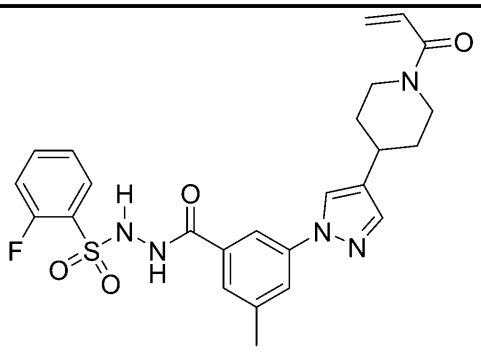
10

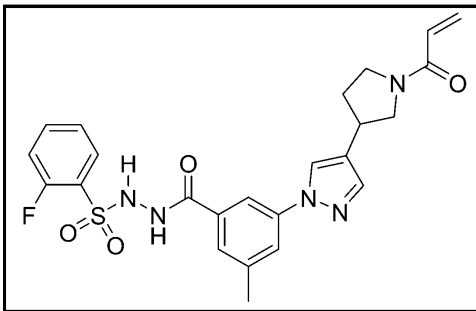
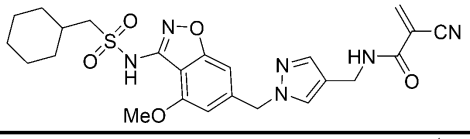
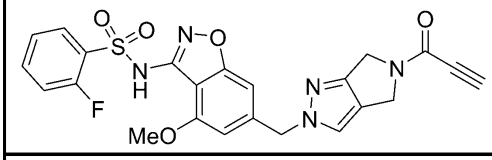
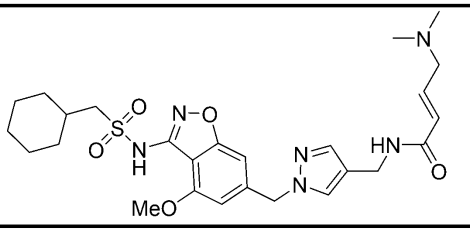
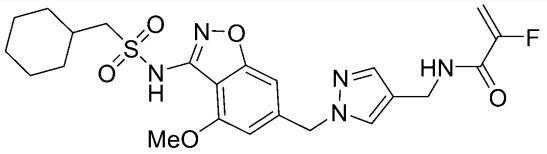
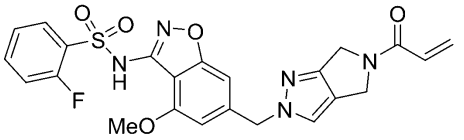
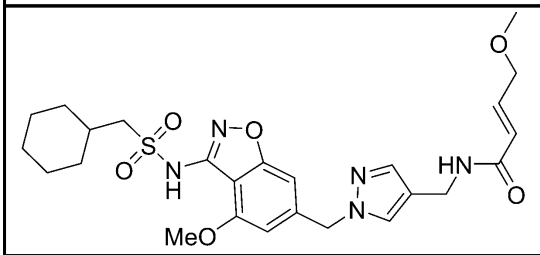
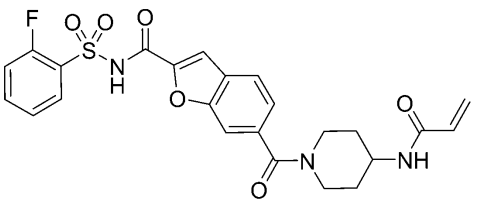
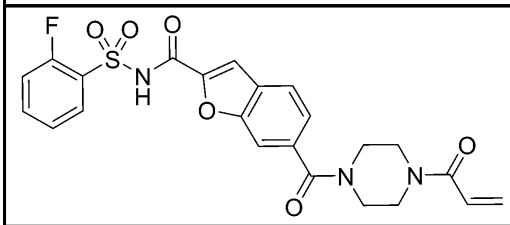
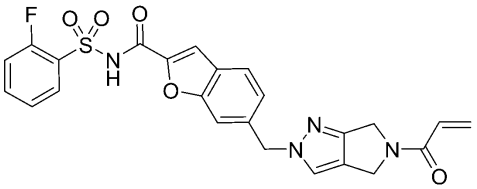
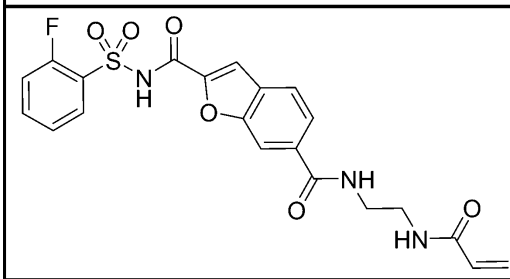
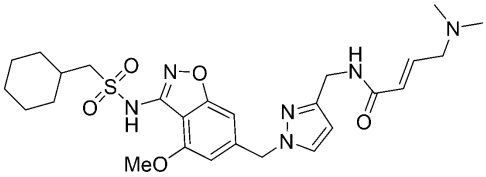
20

30

40

50

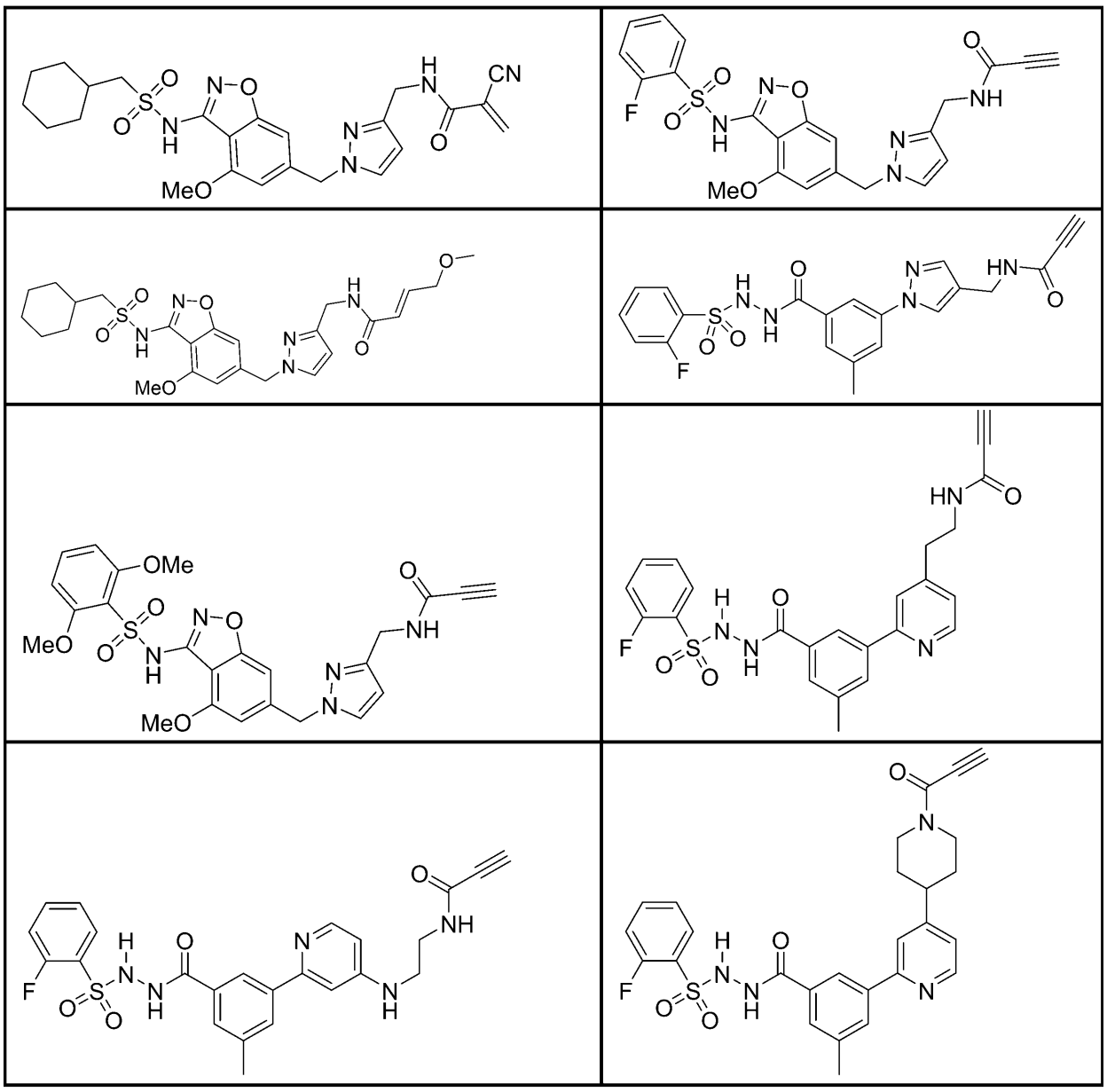
10

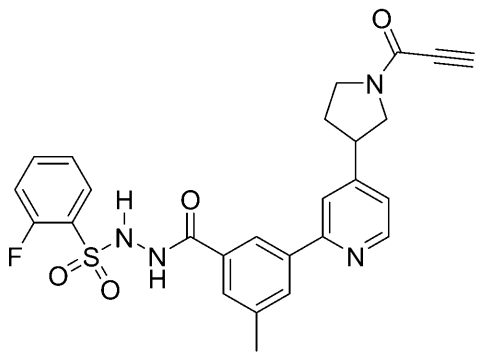
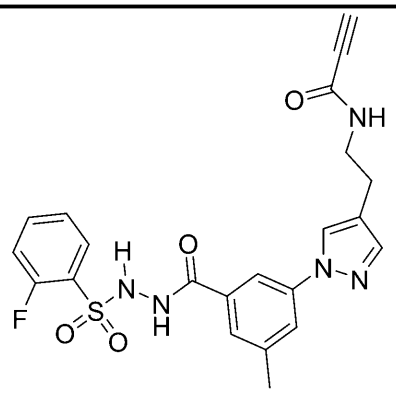
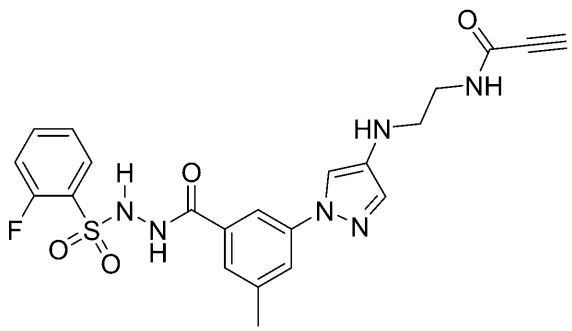
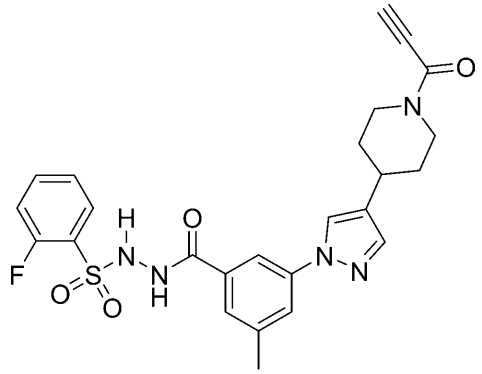
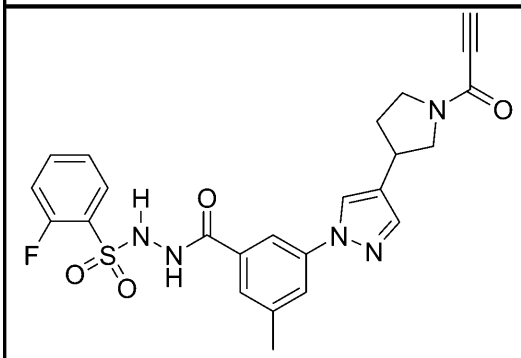
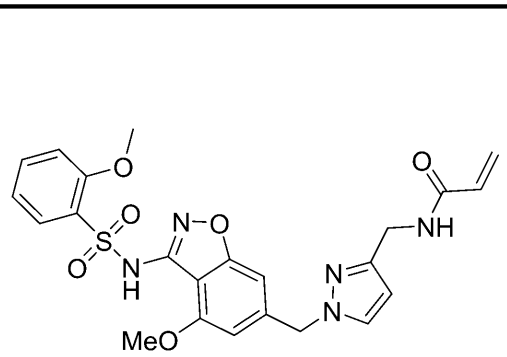
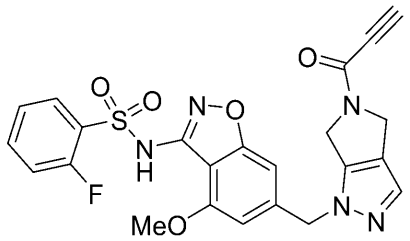
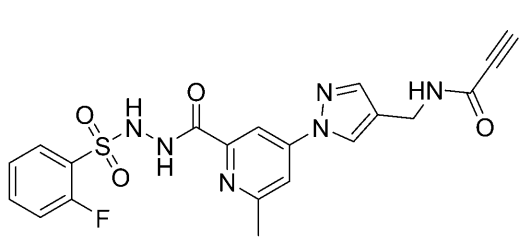
20

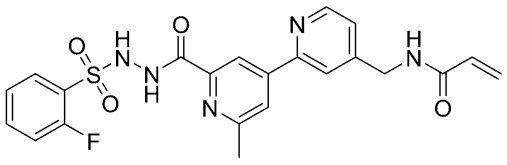
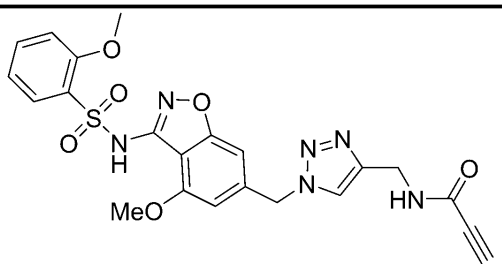
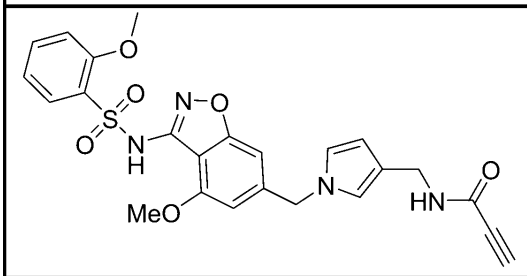
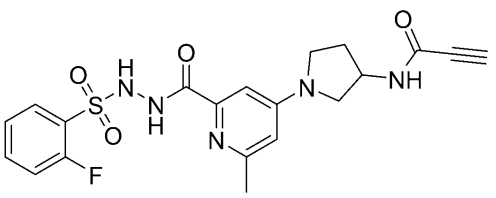
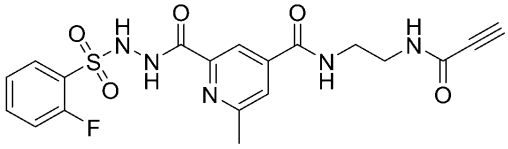
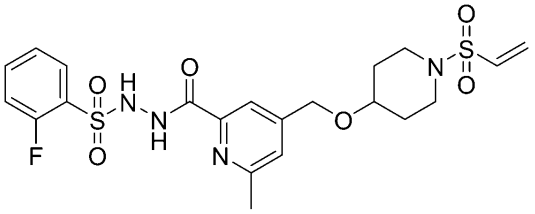
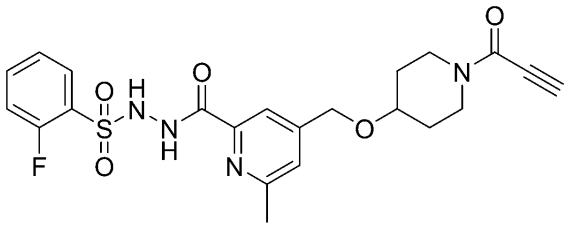
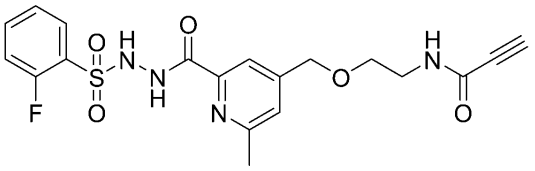
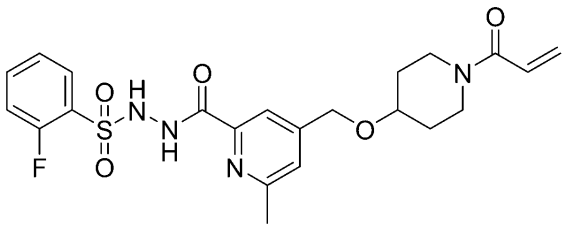
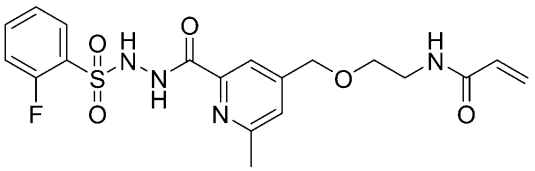
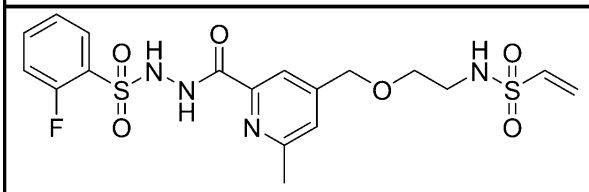
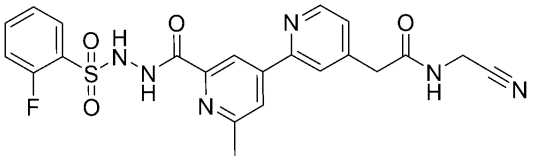
30

40

50



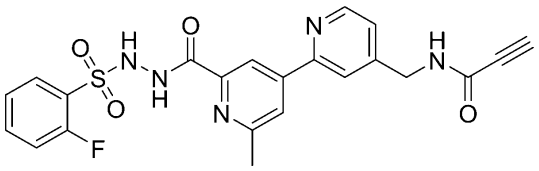
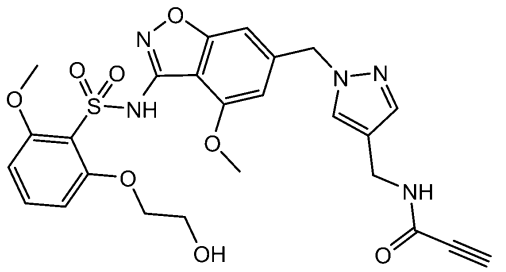
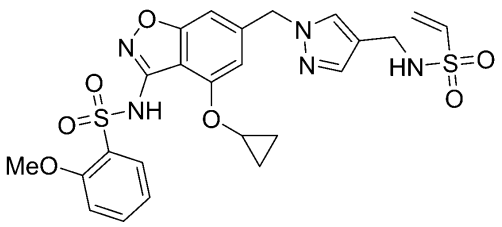
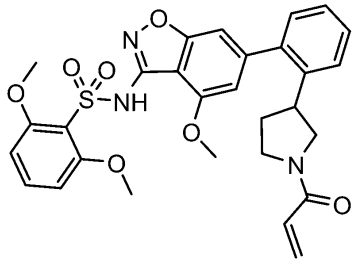
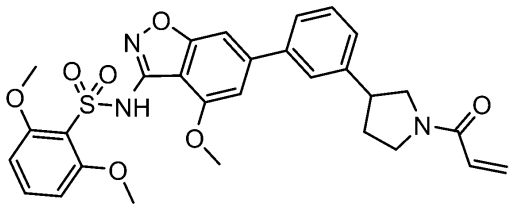
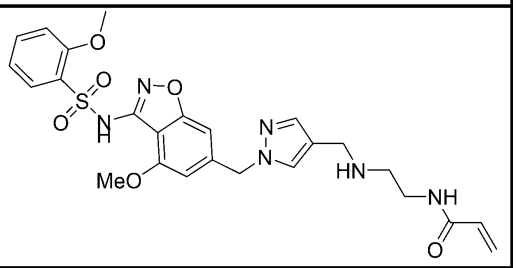
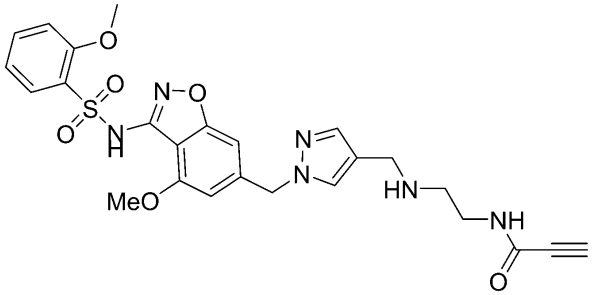
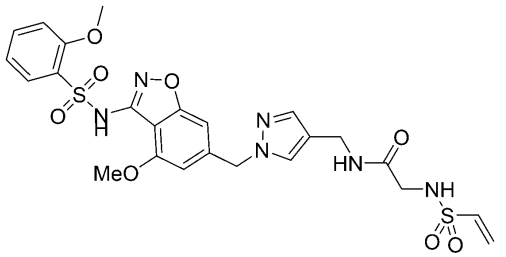
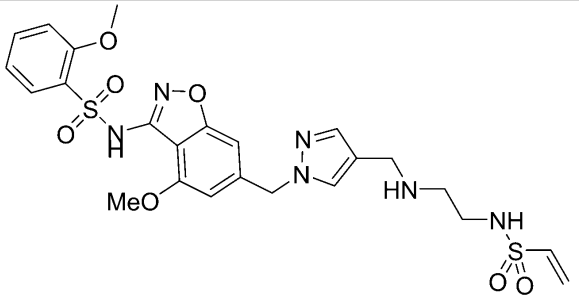
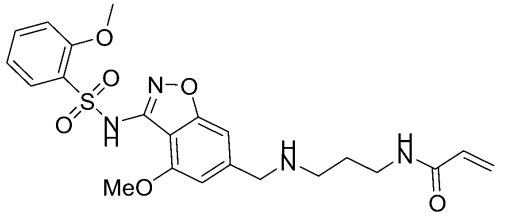
10

20

30

40

50

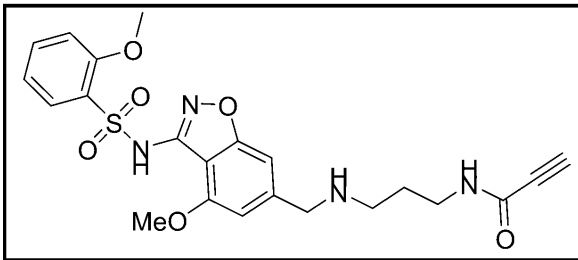
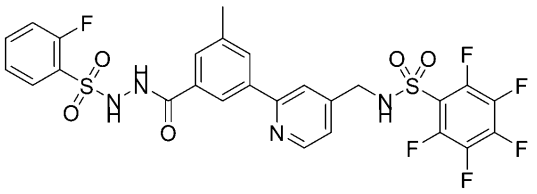
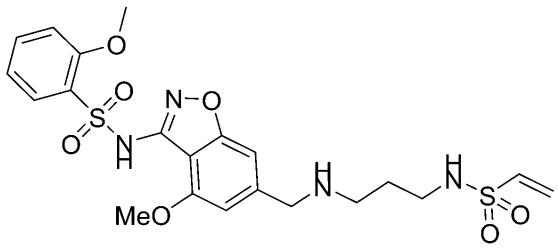
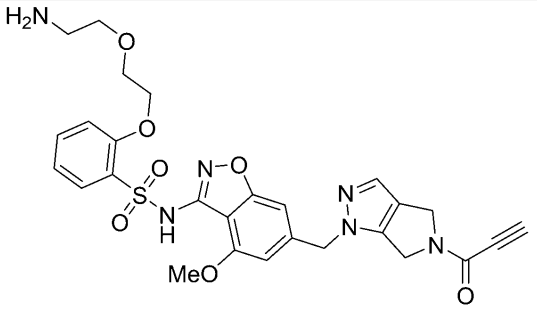
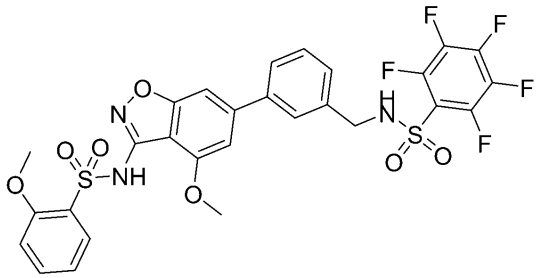
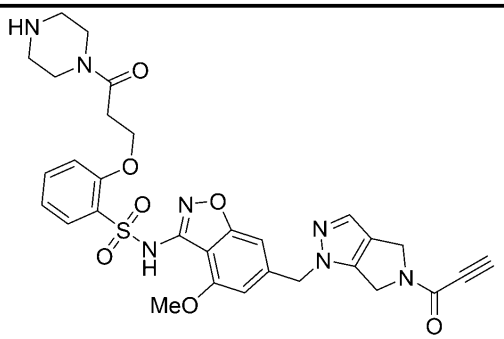
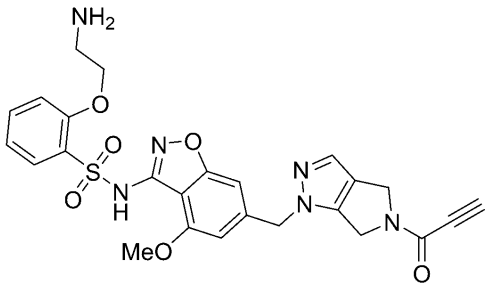
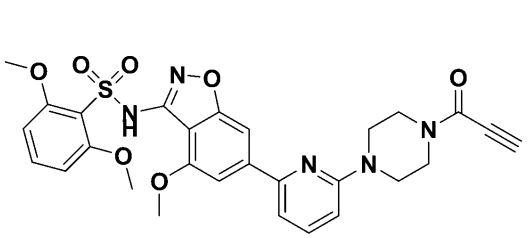
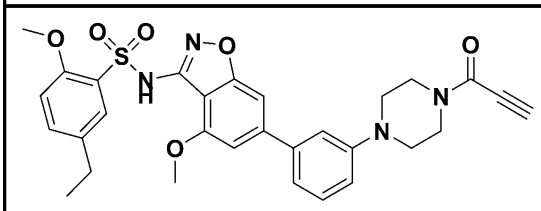
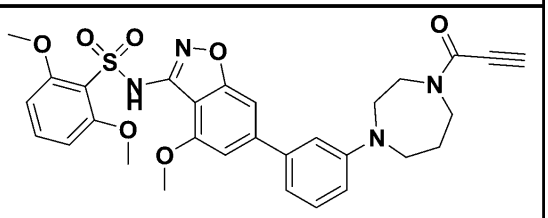
10

20

30

40

50

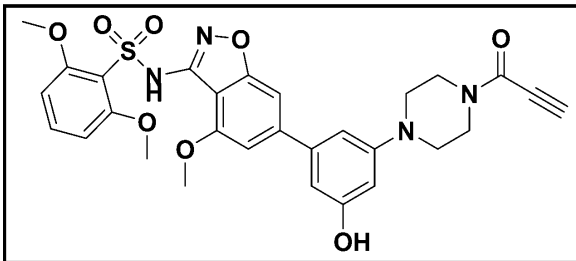
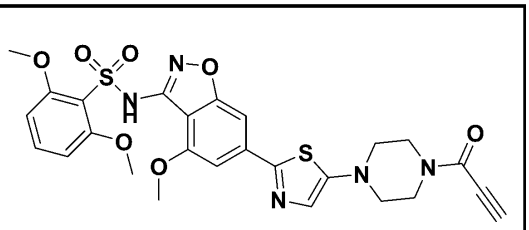
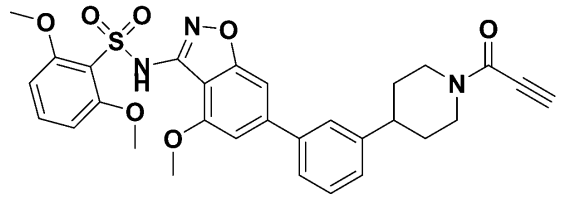
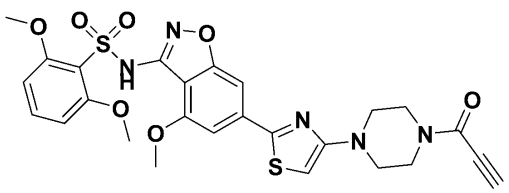
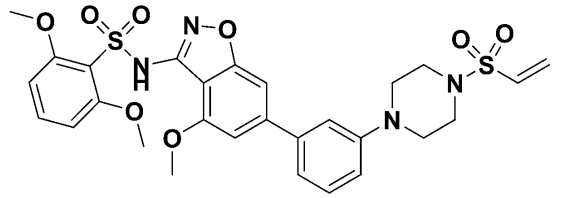
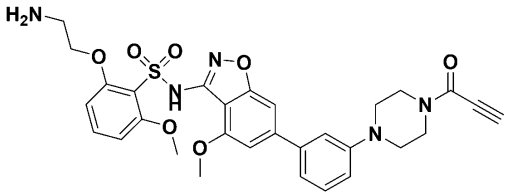
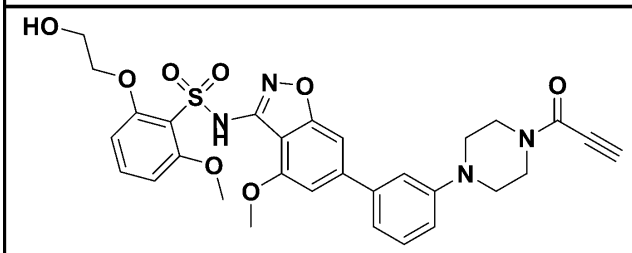
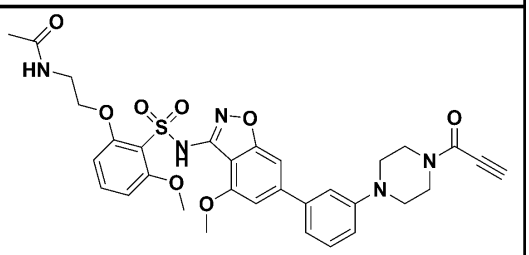
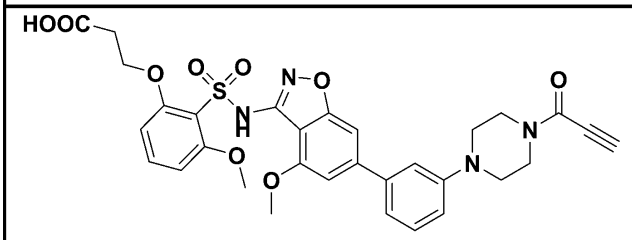
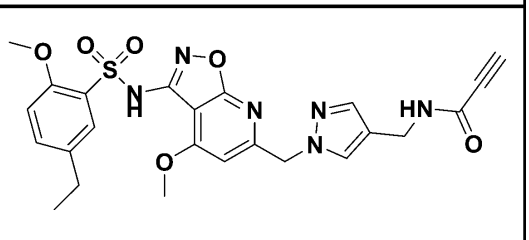
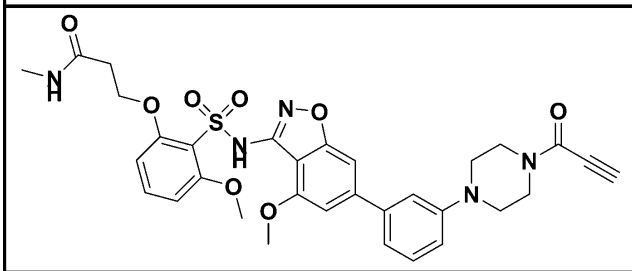
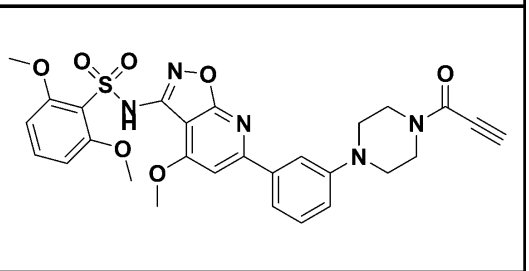
10

20

30

40

50

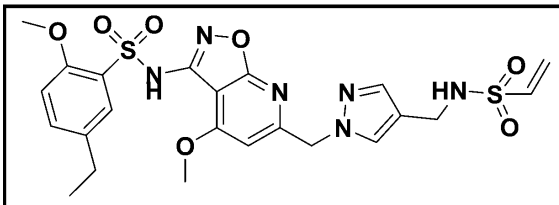
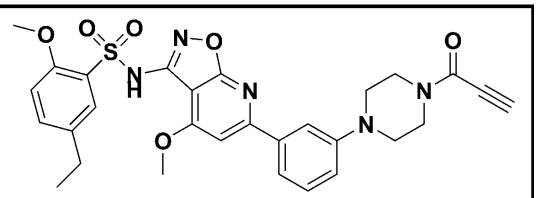
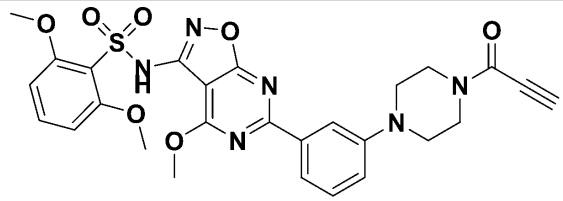
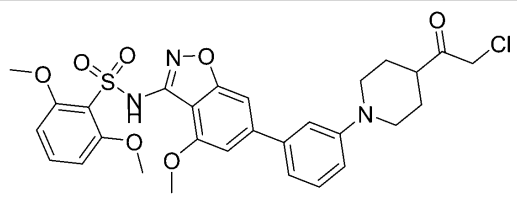
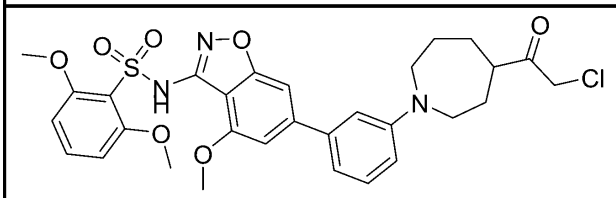
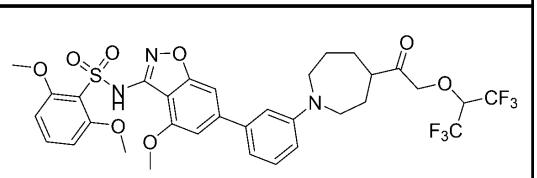
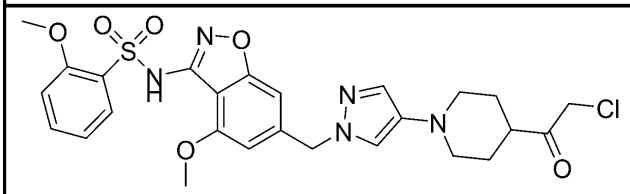
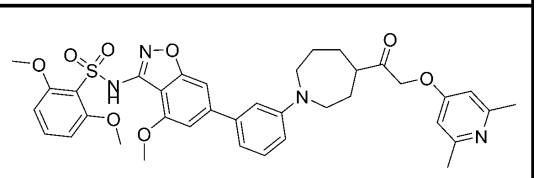
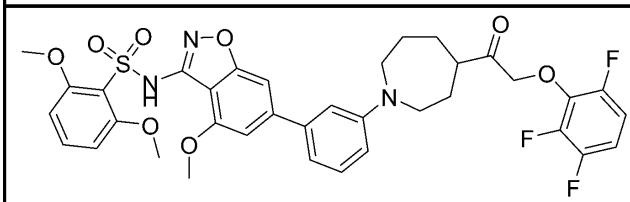
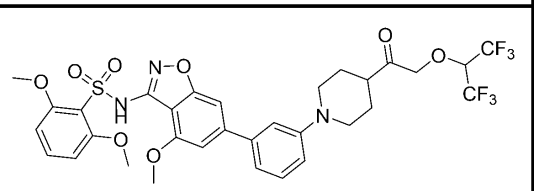
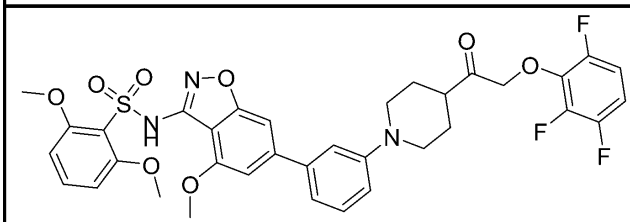
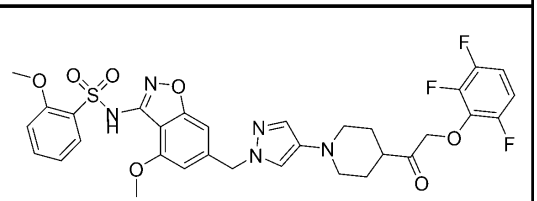
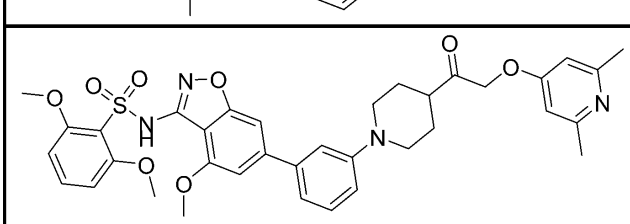
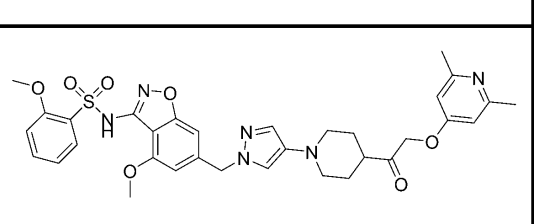
10

20

30

40

50

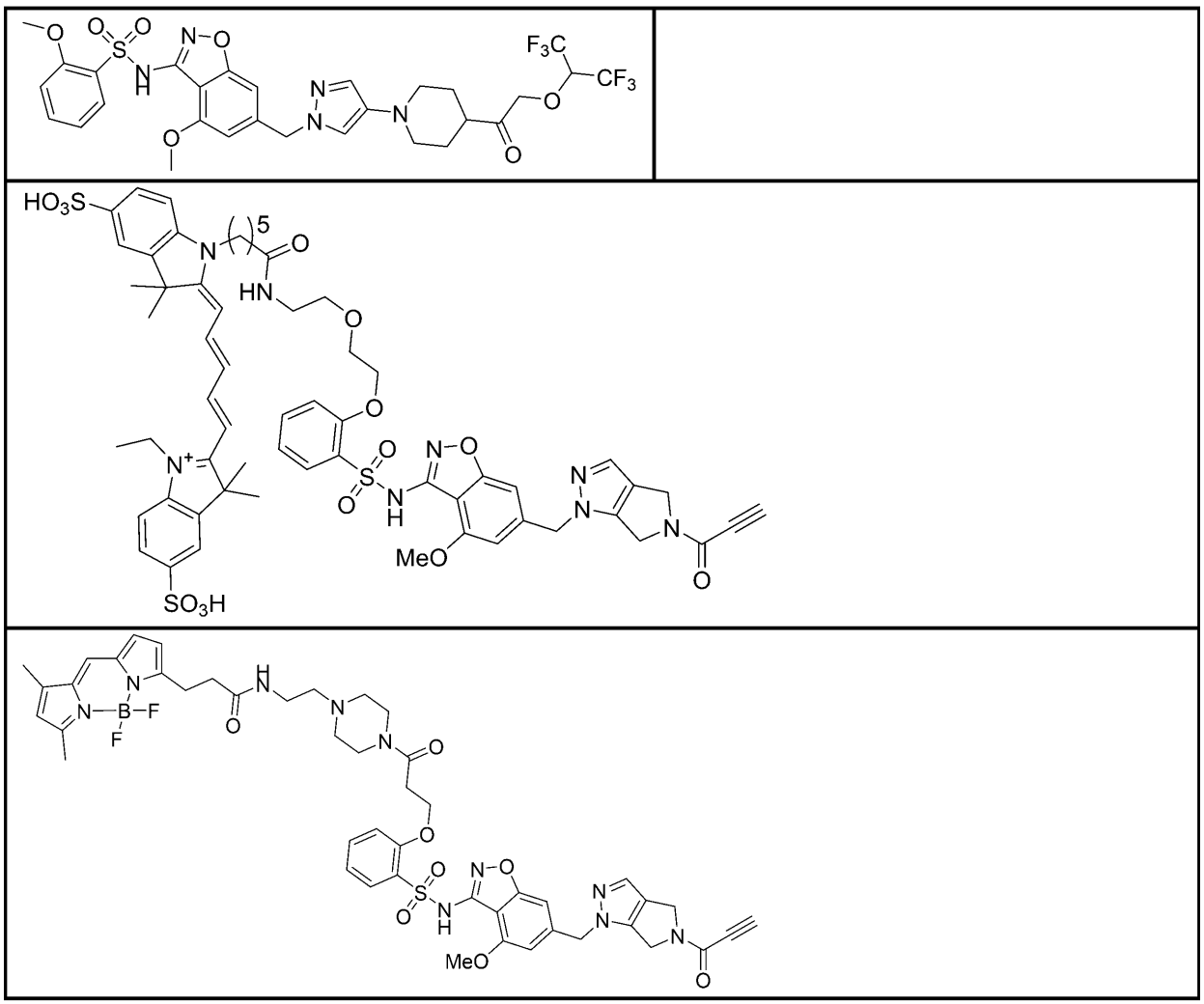
10

20

30

40

50

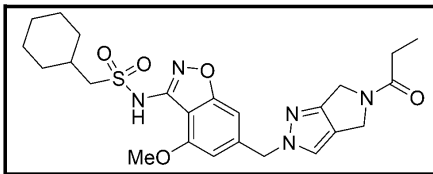
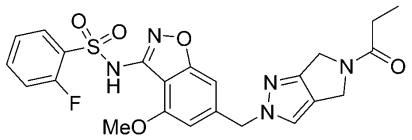
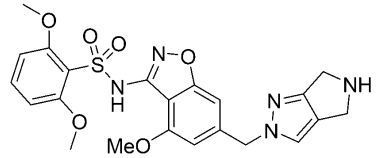
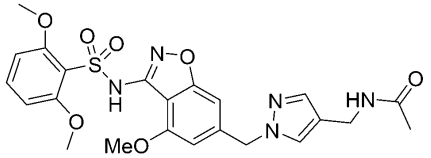
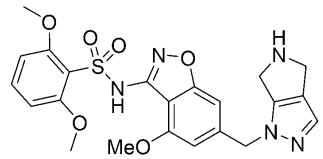
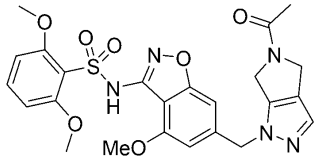
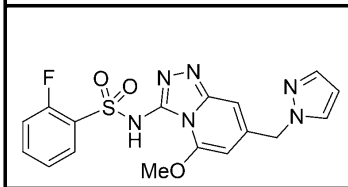
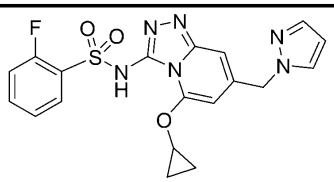
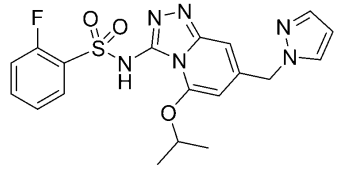
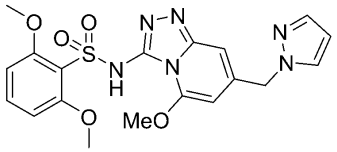
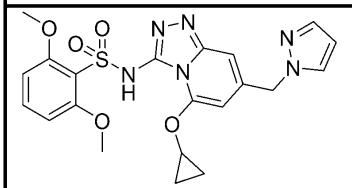
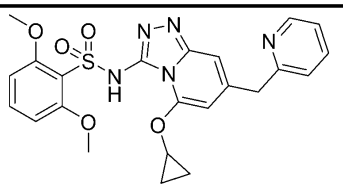
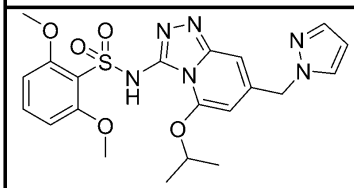
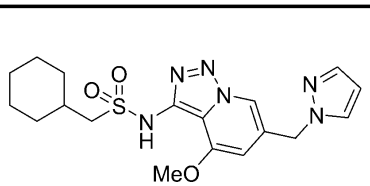
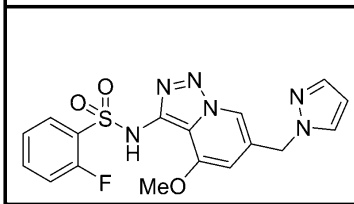
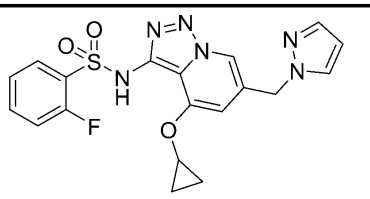


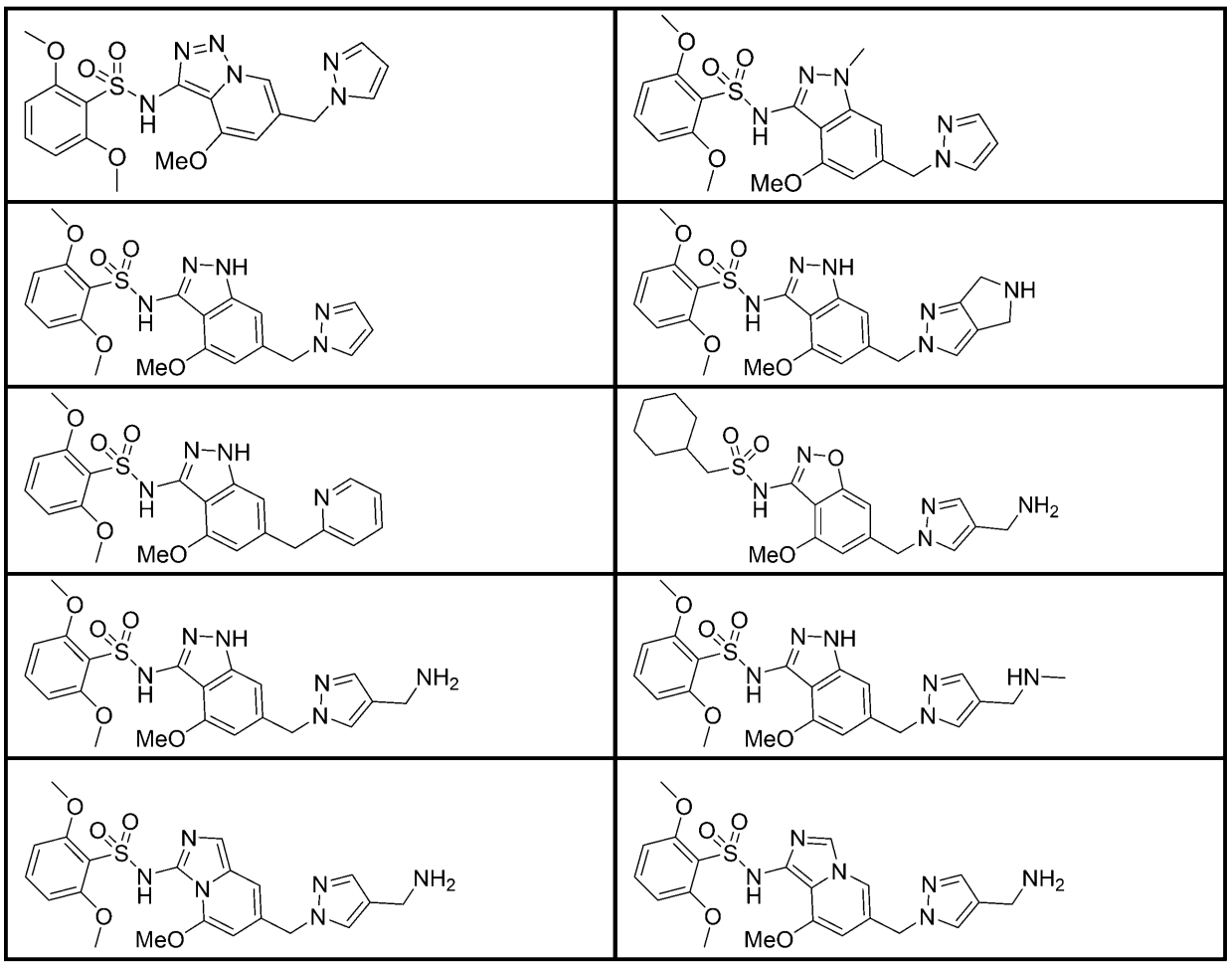
またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩。

【１２１０】

本明細書に開示される及び当業者に知られている方法を使用して及び容易に入手可能なまたは市販の出発物質を使用して調製され得る追加の化合物には、以下が含まれる：

【化２４０】



またはその立体異性体、位置異性体または立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩。

【１２１１】

生物学的実施例１

ＫＡＴ６Ａ　ＡｌｐｈａＬＩＳＡ阻害スクリーニングアッセイ

試験化合物のＫａｔ６ａ阻害活性をアルファスクリーンベースの検出方法を使用して決定した。Ａｌｐｈａ　Ｐｌａｔｅ，Ｗｈｉｔｅ　３８４ウェルプレート（ｃａｔ＃６００８２８０，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）において１０μＬの体積でアッセイ反応を行った。酵素反応をアッセイ緩衝液ｐＨ８．０（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣＩ、０．１ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．０１％　Ｔｗｅｅｎ－２０、１ｍＭ　ジチオスレイトール、０．１％　ＢＳＡ（脂肪酸非含有）及び３３０ｎＭ　ＴＳＡ（トリコスタチンＡ））中で実施した。２５ｎＭの組換えＫＡＴ６Ａ／ＭＯＺ（４８８－７７８）タンパク質（Ａｃｔｉｖｅ　Ｍｏｔｉｆ，カタログ＃８１２２３）、４００ｎＭ　アセチル補酵素Ａ（カタログ＃Ａ２０５６，Ｓｉｇｍａ）、２００ｎＭのヒストンＨ３ペプチド［（アミノ酸１～２１）、ビオチン標識（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，カタログ＃５２０１１，）］からなる１０μＬの反応体積及び試験／ツール化合物についての１０点用量反応曲線を調製した。酵素及び化合物溶液をアッセイプレートにおいて６０または１０分間室温でプレインキュベートし、次いで基質及びアセチル補酵素Ａ溶液をプレートに添加した。添加後、プレートを接着シールで密閉し、１２０分間室温でインキュベートした。

【１２１２】

１２０分のインキュベート後、５μＬ（１０μｇ／ｍＬ）のＡｌｐｈａＬＩＳＡ抗アセ

チル－リジンアクセプタービーズ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、カタログ＃ＡＬ１４３Ｃ）をプレートに添加し、それを６０分間室温でインキュベートした。次いで１０μＬ（１０μｇ／ｍＬ）のアルファストレプトアビジンドナービーズ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、カタログ＃　６７６０００２Ｓ）をプレートに添加し、これを６０分間室温でさらにインキュベートした。インキュベート後、アルファシグナルをＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎマルチモードリーダーを使用することによって記録した。酵素活性の阻害パーセントを陽性対照（１％ＤＭＳＯ）と比べて決定し、IC_{50}値をＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェア（４パラメーター可変スロープ方程式）を使用して計算した。

【１２１３】

生物学的実施例１に従って試験される化合物についてのIC_{50}データが表２に提供される。ＮＡは、化合物が試験される濃度で活性ではなかったことを意味する。Ａは、化合物が≦１０μＭのIC_{50}を提供したことを意味し；Ｂは、化合物が１０μＭを超えるが２０μＭ以下のIC_{50}を提供したことを意味し；Ｃは、２０μＭを超えるが５０μＭ以下のIC_{50}を提供したことを意味する。ＮＴは、試験されていないことを意味する。

【１２１４】

【表２】

表２：選択された化合物の生化学的ＩＣ$_{50}$が以下に提供される。

合成実施例番号	Kat6A 生化学的アッセイ: IC_{50} （μM）	ZR-75-1: EC_{50} （μM）
1	NT	NT
2	A[b]	NT
3	A[b]	NT
4	A[b]	NT
5	A[b]	NT
6	A[b]	A
7	A[b]	NT
8	A[a]	NT
9	A[a]	NT
10	A[a]	NT
11	C[a]	NT
12	A[a]	NT
13	A[a]	NT
14	C[a]	NT
15	A[b]	NT
16	A[b]	NT
17	A[b]	NT
18	A[b]	NT
19	A[b]	NT
20	A[b]	NA> 10
21	A[b]	NA> 10
22	A[b]	NT
23	A[b]	NT
24	A[b]	NT
25a	A[b]	A
25b	A[b]	NA> 10
26a	A[b]	A
26b	A[b]	NT
27a	A[b]	NT
27b	A[b]	A
28a	A[b]	NT
28b	B[b]	NT
29a	A[b]	NT
29b	A[b]	NT
30a	A[b]	A

合成実施例番号	Kat6A 生化学的アッセイ: IC50 （μM）	ZR-75-1: EC50 （μM）
30b	A[b]	A
31	A[b]	A
32	A[b]	A
33	A[b]	A
34	A[b]	
35	A[b]	NT
36	A[b]	A
37	A[b]	A
38	A[b]	NT
39	C[a]	NT
40	NA>100[a]	NT
41	A[b]	NT
42	A[b]	NT
43	A[b]	A
27a	A[b]	NT
27b	A[b]	A
44	A[b]	
45	A[b]	
46	A[b]	
47	A[b]	
48	A[b]	
49	A[b]	
50	A[b]	
51	A[b]	
52	A[b]	
53	A[b]	
54	A[b]	
55	A[b]	
56	A[b]	
57	A[b]	
58	A[b]	
59	A[b]	
60	A[b]	
61	A[b]	
62	A[b]	NT
63	NA[b]>10	NT
64	A[b]	

合成実施例番号	Kat6A 生化学的アッセイ: IC50 （μM）	ZR-75-1: EC50 （μM）
65	A[b]	
66	A[b]	
67	NA[b]>10	
68	A[b]	
69	A[b]	
70	A[b]	
71	A[b]	

a：１０’プレインキュベート
b：６０’プレインキュベート

【１２１５】

【表３】

表３：選択された化合物の生化学的ＩＣ$_{50}$データが以下に提供される。

合成実施例番号	Kat6A 生化学的アッセイ: IC50（μM）		合成実施例番号	Kat6A 生化学的アッセイ: IC50（μM）
72	A[b]		102	A[b]
73	A[b]		103	A[b]
74	A[b]		104	A[b]
75	NA[b]		105a	A[b]
76	A[b]		105b	A[b]
77	A[b]		106	A[b]
78	A[b]		107	A[b]
79	A[b]		108	A[b]
80	A[b]		109	A[b]
81	A[b]		110	A[b]
82	A[b]		111	A[b]
83	A[b]		112	A[b]
84	A[b]		113	A[b]
85	A[b]		114	NA[b]
86	NA[b]		115	A[b]
87	A[b]		116	A[b]
88	A[b]		117	A[b]
89	A[b]		118	A[b]
90	A[b]		119	A[b]
91	A[b]		120	A[b]
92	A[b]		121	B[a]
93	A[b]		122	C[a]
94	A[b]		123	B[a]
95	A[b]		124	C[a]
96	A[b]		125	A[a]
97	A[b]		126	A[a]
98	A[b]		127	A[a]
99	A[b]		128	C[a]
100	A[b]		129	A[a]
101	A[b]		130	A[a]

ａ：１０’プレインキュベート

ｂ：６０’プレインキュベート

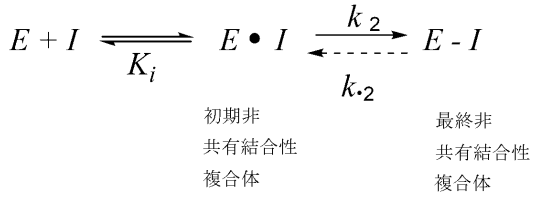
【１２１６】

生物学的実施例２

Ｋａｔ６Ａ　ＡｌｐｈａＬＩＳＡアッセイ：可逆性／不可逆性についての作用研究のメカニズム

化合物は、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、ＭＹＳＴファミリーにおける酵素を可逆的または不可逆的に阻害し得る。以下は、共有結合性阻害剤についての阻害の２工程メカニズムを記載する。

【数１】



上記において、Ｅは、標的酵素であり、Ｉは、阻害剤であり、Ｅ・Ｉは、可逆的結合タンパク質－阻害剤複合体であり、Ｅ－Ｉは、標的酵素と阻害剤との間の共有結合を示す。K_iは、第１の可逆的結合事象の速度を定義する。K_2は、酵素の不活性化の最大潜在的速度を定義する。K_{-2}は、結合事象の不可逆性の潜在的速度を定義する。試験条件に応じて、阻害剤は、可逆的阻害剤、不可逆的阻害剤、または十分な時間が与えられて不可逆的阻害へと進行する阻害剤であり得る。

【１２１７】

以下のプロトコルを使用して、試験された化合物の可逆性／不可逆性を決定した。

【１２１８】

Ｚｅｂａ（商標）Ｓｐｉｎ Ｄｅｓａｌｔｉｎｇ Ｃｏｌｕｍｎｓ，７Ｋ ＭＷＣＯ，０．５ｍＬ（カタログ番号：８９８８２，Ｔｈｅｒｍｏ）をアッセイのために使用した。カラムを、アッセイ緩衝液（５０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、０．１ｍＭ ＥＤＴＡ、０．０１％ Ｔｗｅｅｎ－２０、１ｍＭ ジチオスレイトール、０．３％ ＢＳＡ（脂肪酸非含有）及び３３０ｎＭ ＴＳＡ（トリコスタチンＡ）での５回の洗浄によって平衡化した。

【１２１９】

１００ｎＭの濃度の組換えＫＡＴ６Ａ／ＭＯＺ（４８８－７７８）タンパク質（Ａｃｔｉｖｅ Ｍｏｔｉｆ、＃８１２２３）を単独で及び試験化合物（IC_{50}の２０倍の濃度）と共に６０分間室温でインキュベートし、スピンカラムに添加し、さらに１０分間インキュベートした。別々のチューブを、スピンカラムを通過させなかったこと以外は同じ酵素／試験化合物溶液を用いて調製し、チューブを１０分間インキュベートした。スピンカラムを１５００ｇで遠心分離、フロースルーを収集して活性を評価した。ＷＭ－１１１９は、ＫＡＴ６Ａ阻害剤であり（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２０，６３，４６５５－４６８４）、陽性対照として使用される。

【１２２０】

スピンカラムを通過させたサンプル及びスピンカラムを通過させなかったサンプルについての酵素反応をアッセイ緩衝液中で実施した。５０ｎＭの組換えＫＡＴ６Ａ／ＭＯＺ（４８８－７７８）タンパク質（Ａｃｔｉｖｅ Ｍｏｔｉｆ，＃８１２２３）、４００ｎＭアセチル補酵素Ａ（ｃａｔ＃Ａ２０５６，Ｓｉｇｍａ）、２００ｎＭのビオチン標識ヒストンＨ３ペプチド（１－２１）（Ｃａｔ＃５２０１１，ＢＰＳ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）及び試験化合物からなる１０μＬの反応体積をプレートに添加した。添加後、プレートを接着シールで密閉し、１２０分間室温でインキュベートした。

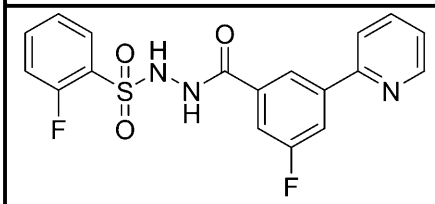
【１２２１】

１２０分のインキュベート後、５μＬ（１０μｇ／ｍＬ）のＡｌｐｈａＬＩＳＡ抗ａｃ－リジンアクセプタービーズ（ｃａｔ＃ＡＬ１４３Ｃ、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）をプレートに添加し、プレートを６０分間室温でインキュベートした。１０μＬ（１０μｇ／ｍＬ）のアルファストレプトアビジンドナービーズ（ｃａｔ＃６７６０００２Ｓ、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）をプレートに添加し、これを６０分間室温でさらにインキュベートした。インキュベート後、アルファシグナルをＰｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ Ｅｎｖｉｓｉｏｎマルチモードリーダーを使用することによって記録した。酵素活性の阻害％を両方のサンプルセットについて陽性対照（酵素のみ）と比べて決定した。

【１２２２】

選択された化合物についてのデータが以下に示される：

【表４】

Kat6a AlphaLISA アッセイ:スピンカラム				
化合物	阻害%			
	カラム前		カラム後	
	N=1	N=2	N=1	N=2
 WM-1119	98	98	14	40
合成実施例 12	99	99	32	53
合成実施例 7	95	96	2	17
合成実施例 5	100	98	102	95
合成実施例 6	94	90	77	69
合成実施例 13	99	98	100	91

【１２２３】
上記及び図１におけるデータは、化合物を試験するために使用される実験条件下でＷＭ－１１１９が可逆的阻害剤であること；合成実施例５、合成実施例６、及び合成実施例１３が共有結合性阻害剤であり、Ｋａｔ６Ａに不可逆的に結合されること；及び合成実施例７及び合成実施例１２が可逆的阻害剤であることを実証している。
【１２２４】
生物学的実施例３
ｉｎ　ｖｉｔｒｏがん細胞アッセイ
ＺＲ－７５－１及びＴ４７Ｄは、高いＫＡＴ６Ａタンパク質発現を含有する乳癌細胞株である。これらの細胞株の増殖は、ＫＡＴ６Ａ阻害剤での処置により阻害される。細胞株ＭＣＦ７を陰性対照として使用する。ＭＣＦ７細胞は、低いＫＡＴ６Ａタンパク質発現を有し、ＫＡＴ６Ａ阻害剤での処置により成長阻害されない。ＷＭ－１１１９を陽性対照として使用する。
【１２２５】
１ウェル当たり１５００個の細胞を播種し、３７℃及び５％CO_2で一晩インキュベートする。２４時間後に細胞を、９～１０個の希釈物及び０．５％の最終ＤＭＳＯ濃度で化合物（ストック溶液、ＤＭＳＯ中に１０ｍＭ）で処理する。ＷＭ－１１１９（１０μＭの最高濃度、９～１０点のＤＲＣ、３倍希釈（二連））を陽性対照として使用する。試験化合物をＷＭ－１１１９のように試験する。プレートを３７℃及び５％CO_2で１０日間インキュベートする。培地を隔日毎に補給する。１０日目に、Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏｗをウェルに添加し、発光を１０分のインキュベート後に記録する。データをＤＭＳＯ対照での１００％に対して正規化し、培地ブランクを差し引く。細胞生存性は、試験化合物のものであり、測定される。
【１２２６】
追加の細胞株、例えば、ＺＲ－７５－１、Ｔ４７Ｄ、ＣＨＡＧＯＫ１及びＫＡＴ６Ａの高発現を有する他の細胞株における活性を決定するために上記手順に従い得る。使用される細胞の数を個々の細胞株の成長速度に基づいて最適化する。

【１２２７】
生物学的実施例４
肝臓ミクロソーム安定性アッセイ
ミクロソーム混合物（ミクロソーム及びＫｐｈｏｓ緩衝液）を２ｍＬチューブ内で１．４２８ｍｇ／ｍＬの濃度で調製する。このミクロソーム混合物に１．６μＬ（１ｍＭ）の試験化合物及び陽性対照をスパイクし；この混合物から、７０μＬを９６ウェルプレートに移し、３７℃で５分間プレインキュベートする。プレインキュベート後、０分時点反応を、内部標準を含有する１００μＬの氷冷アセトニトリルを使用して停止させ、μＬのＮＡＤＰＨ（Ｋｐｈｏｓ緩衝液中に３．３３ｍＭ）を添加する。４５分時点反応を、３０μＬのＮＡＤＰＨ（Ｋｐｈｏｓ緩衝液中に３．３３ｍＭ）の添加によって開始させ、３７℃で１５分間及び４５分間インキュベートする。０、１５、及び４５分でのＮＡＤＰＨを有しない反応物及び緩衝液対照（ＮＡＤＰＨ非含有）もまたインキュベートして、非ＮＡＤＰＨ代謝またはインキュベート緩衝液中の化学的不安定性を除外した。インキュベート反応を内部標準を含有する１００μＬの氷冷アセトニトリルで停止させた。プレートを４０００ＲＰＭで１５分間遠心分離し、１００μＬのアリコートをＬＣ－ＭＳ／ＭＳによる分析のために提供した。（ヒト肝臓ミクロソーム（ＨＬＭ）及びラット肝臓ミクロソーム（ＲＬＭ）ではベラパミルを陽性対照として使用した。マウス肝臓ミクロソーム（ＭＬＭ）ではイミプラミンを陽性対照として使用した）。サンプルをＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用してＭＲＭモード（多重反応モニタリング）において親化合物消失についてモニタリングした。分析物対内部標準のピーク面積比を使用して、ＮＡＤＰＨの存在下で４５分の終了時の残存％を計算した。

【１２２８】
生物学的実施例５
ｉｎ　ｖｉｖｏモデル
このモデルを使用して、１５～２０ｇの体重を有し、ＺＲ－７５－１ヒト乳腺癌異種移植片を保有する５～６週齢の雌ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ（ＮＯＤ．ＳＣＩＤ）マウスであるＮＯＤ／ＭａｒｋＢｏｍＴａｃ－Ｐｒｋｄｃ^{ｓｃｉｄ}において試験化合物の抗がん潜在性を評価する。動物を１９～２５℃の温度、３０～７０％の湿度で飼育し、絶食期間を除き、自由に水を摂取させ、自由に餌を摂取させる。雌ＮＯＤ．ＳＣＩＤ（未経産の妊娠していない雌）を研究開始前に１～７日間順応させる。この期間中に、マウスを臨床的兆候、死亡率及び罹患率について少なくとも１日１回毎日観察する。任意の異常または健康障害または不十分な身体的状態を有するマウスを処分する。腫瘍を保有する雌ＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスを既定の腫瘍サイズに基づいて無作為化する。約１００～２００ｍｍ^{3}の平均腫瘍体積を有する各群を最終研究において選択し、無作為化する。

【１２２９】
用量製剤物を用量投与前に１日毎に新しく調製する。試験化合物を溶媒、例えば、ＤＭＳＯに好適な濃度及び１０ｍＬ／ｋｇの用量体積で溶解する。試験／参照化合物懸濁液製剤を試験群に経口で投与する。

【１２３０】
ＺＲ－７５－１（ヒト乳腺癌細胞株）を１０％ＦＢＳが補充されたＲＰＭＩ１６４０培地中で空気雰囲気（５％ＣＯ２を有する）内で維持する。対数期で成長する細胞を１ＸＰＢＳで２回洗浄し、トリプシン処理によって収穫し、次いで必要とされる体積の無血清培地に懸濁する。細胞生存性をトリパンブルー除外試験によって決定する。無血清細胞培地中に５０×１０^{6}個のＭＣＦ７細胞／ｍｌを含有する細胞懸濁液のアリコートを調製し、等体積のマトリゲルで希釈して２５×１０^{6}／ｍＬの細胞懸濁液を得、氷上に配置して生存性を維持する。

【１２３１】
すべての雌ＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスに、ＺＲ－７５－１細胞摂取の３～６日前に１７－βエストラジオールペレット（０．７２ｍｇ－６０日の放出）を皮下注射（ＳＣ）する。次いでマウスに、０．２ｍＬの５．０×１０^{6}個の細胞懸濁無血清培地：マトリゲル；１

：１の比）を右脇腹領域に皮下注射（ＳＣ）する。腫瘍発達後、腫瘍成長をデジタルバーニヤキャリパーによって測定する。さらに、腫瘍体積を式：腫瘍体積（mm^3）＝（長さ×$幅^2$）／２によって計算する。腫瘍体積が約１００～２００mm^3に到達した動物を実験のために選択し、腫瘍体積（ＴＶ）に基づいて異なる群Ｇ１～Ｇ６に無作為化する。

【１２３２】

臨床的兆候／死亡率を毎日観察する。体重及び腫瘍サイズ（デジタルキャリパーを用いる）を無作為化時及び実験の終了まで１週間に３回測定する。各マウスについての体重の変化パーセンテージを所与の式に従って計算する：

【数２】

$$体重変化\% = \frac{x日目の体重 - 初期体重}{初期体重} \quad X\ 100$$

【１２３３】

研究の最後に、すべての動物を最後の用量後に人道的に犠牲にし、腫瘍を慎重に切除し、計量した。腫瘍の一部をウエスタンブロットのために瞬間凍結し、別の部分を－８０℃でＩＨＣ（任意）のためにホルマリン中で保存する。平均腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）は、以下の式に従って腫瘍体積データから計算される。

【数３】

$$\frac{(x日目のビヒクル対照の平均ＴＶ - x日目の試験群の平均ＴＶ)}{x日目のビヒクル対照の平均ＴＶ} \quad X\ 100$$

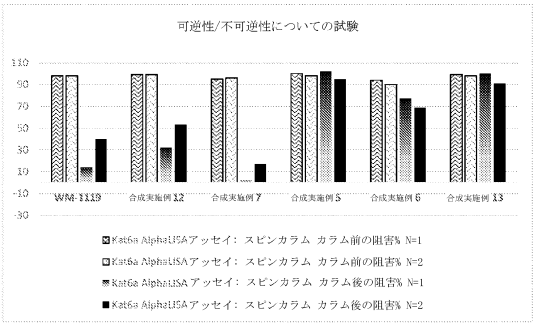
【１２３４】

すべての個々の動物データを群の観点からまとめて平均及び標準誤差（平均±ＳＥＭ）を得る。各パラメータについてのデータをＧｒａｐｈＰａｄ　ｐｒｉｓｍを使用することによって統計的に分析し、表及び／または図形式で表す。すべての分析及び比較は、５％レベル、すなわち、Ｐ≦０．０５で評価される。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ統計ソフトウェア及びボンフェローニの事後検定を用いる二元配置ＡＮＯＶＡまたはテューキー／ダネットの事後検定を用いる一元配置ＡＮＯＶＡを使用して統計的分析を実施する。

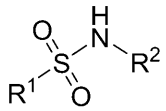
【１２３５】

本明細書で引用されるすべての刊行物、特許、及び特許出願は、各々の個々の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。請求される主題は、様々な実施形態の観点から記載されているが、当業者は、その趣旨から逸脱することなく様々な修飾、置換、省略、及び変更がなされ得ることを理解するであろう。したがって、請求される主題の範囲は、以下の特許請求の範囲（その均等物を含む）の範囲によってのみ制限されることが意図される。

【図面】
【図１】

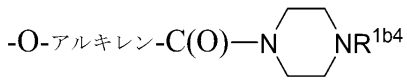

可逆性/不可逆性についての試験
110
90
70
50
30
10
-10
-30
WM-1119
合成実施例12
合成実施例7
合成実施例5
合成実施例6
合成実施例13
Kat6a AlphaLISAアッセイ：スピンカラム カラム前の阻害% N=1
Kat6a AlphaLISAアッセイ：スピンカラム カラム前の阻害% N=2
Kat6a AlphaLISAアッセイ：スピンカラム カラム後の阻害% N=1
Kat6a AlphaLISAアッセイ：スピンカラム カラム後の阻害% N=2

【手続補正書】
【提出日】令和６年１１月２８日(２０２４.１１.２８)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】

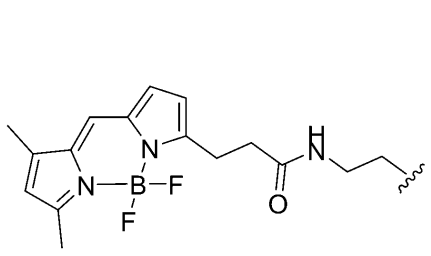


（Ｉ）

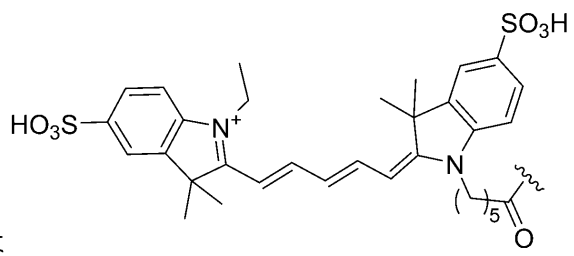
R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3-C_8－シクロアルキル；C_3-C_8－シクロアルキル－C_1-C_6アルキルであって、前記C_3-C_8－シクロアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3-C_8－シクロアルキル－C_1-C_6アルキル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニル－C_1-C_6アルキル；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチル；または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；
各R^{1a}は、水素、ハロ、C_1-C_6アルコキシ、及びC_3-C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；
各R^{1b}は、水素、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、－Ｏ－アルキレン－Ｃ（Ｏ）OR^{1b1}、－Ｏ－アルキレン－Ｏ－アルキレン－$NR^{1b1}R^{1b4}$、
【化２】



、シアノ、－$(CH_2)_{0-2}$Ｃ（Ｏ）－OR^{1b1}、－$(CH_2)_{0-2}$Ｃ（Ｏ）$NR^{1b1}R^{1b2}$、－$(CH_2)_{0-2}NR^{1b1}$Ｃ（Ｏ）R^{1b3}、－$(CH_2)_{0-2}$ＯＨ、及びC_3-C_8－シクロアルキルオキシから独立して選択され；
R^{1b1}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；R^{1b2}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；R^{1b3}は、水素またはC_1-C_6アルキルであり；R^{1b4}は、水素、
【化３】

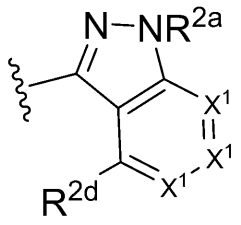
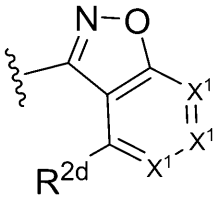
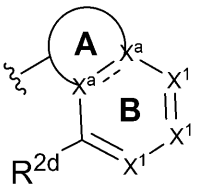
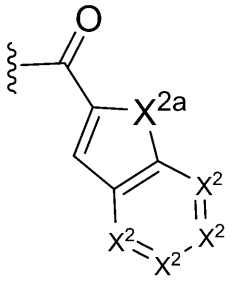
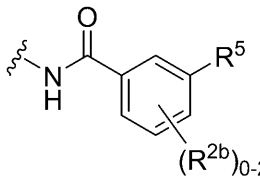
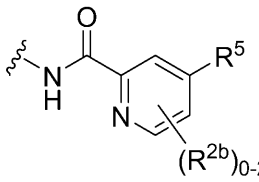
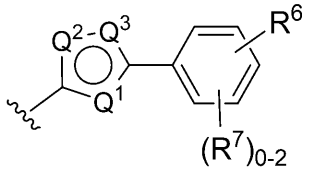


、または



であり；
R^2は、

【化４】


（ａ）、

（ｂ）、

（ｃ）、

（ｄ）、

（ｅ）、

（ｆ）、及び

（ｇ）

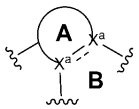
からなる群から選択され；

Ｒ^{2a}は、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；

各Ｒ^{2b}は、独立して、水素、ハロ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、シクロプロピル、シアノ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、またはＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルオキシであり；

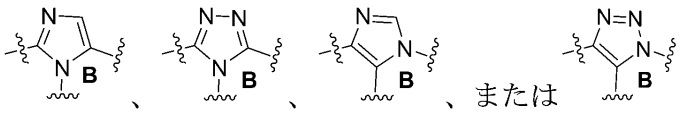
各Ｒ^{2e}は、独立して、水素、－ＯＨ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルオキシであり；

【化５】



は、

【化６】



であり；

環（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）について、

Ｒ^{2d}に対してメタ位にあるＸ^{1}は、ＣＲ^{3}であり、他のＸ^{1}は、Ｎ及びＣＲ^{2b}から独立して選択され；

Ｒ^{2d}は、水素、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＣ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキルオキシであり；

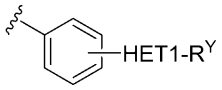
Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｙまたは－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－Ｌ－Ｙであり；

Ｌは、－Ｌ^1－Ｌ^2－Ｌ^3－であり、Ｌ^1、Ｌ^{2}及びＬ^{3}は、それぞれ独立して、結合、－ＣＲＲ－、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$、Ｃ（Ｏ）またはＮＲであり、各Ｒは、独立して、

Ｈまたはアルキルであり；

Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された６員単環式アリールまたはヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｙは、

【化７】



であり；Ｙは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｒ^{Y}であり；またはＹは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Y}であり；

Ｒ^{Y}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{3b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3b}Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル；－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}であり、

Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}は、（ｉ）、（ｉｉ）または（ｉｉｉ）から選択され：

（ｉ）Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；フルオロアルコキシで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されている）で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル；フルオロピラジニル；クロロピリミジニル；フルオロピリミジニル；ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル、ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；または

（ｉｉ）Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの１つは、群ａ）：水素；Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されている）で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；または

（ｉｉｉ）R^{3a}、R^{3b}及びR^{3b1}は、それぞれ独立して、水素またはC_1-C_6アルキルであり；

R^{3c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{3d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{3c}及びR^{3d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

環（ｄ）について、

X^{2a}は、ＯまたはＳであり；

１つのX^2は、CR^4であり、他のX^2は、Ｎ及びCR^{2b}から独立して選択され；

R^4は、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$、$-C(O)R^{4a}$、$-C(O)NR^{4b}R^{4a}$、$-NR^{4b}$（$C_1-C_6$アルキレン）$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$（$C_1-C_6$アルキレン）$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)NR^{4b}$（$C_1-C_6$アルキレン）$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$、$-C(O)-HET1-NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$、$-C(O)R^{4a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル（好ましくは前記$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルは、$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；または$-(CH_2)_{0-2}HET2-C(O)R^{4a}$であり；

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}は、（ｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたアルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；$-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；$C_3-C_8$シクロアルケニル；$-C(O)-C_3-C_8$シクロアルキル；$C_2-C_6$アルキニル；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$CH\equiv CH-CH_2-OH$；$CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；

（ｉｉ）R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの１つは、群ａ）：水素；アルキル；C_2-C_6アルケニル；C_3-C_8シクロアルケニル；$-C(O)-C_3-C_8$シクロアルキル；C_2-C_6アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピラジニル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；または

（ｉｉｉ）R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}は、それぞれ独立して、水素またはC_1-C_6アルキルであり；

R^{4c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{4d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{4c}及びR^{4d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

ＨＥＴ２は、１または２個のR^{2e}で任意に置換された８、９または１０員二環式複素環式であり；

環（ｅ）及び（ｆ）について、

R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、$-C(O)N(R^{5b})Z$であり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；R^5は、$-(CH_2)_{0-2}O-HE$

Ｔ１－Ｚであり；
Ｒ^{5}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｏ－Ｚであり；
Ｚは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{5b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{5b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5b}Ｒ^{5a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{5b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{5b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5a}、－ＮＲ^{5b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{5a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}及びＲ^{5b1}は、（ｉ）、（ｉｉ）または（ｉｉｉ）から選択され：
（ｉ）Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}及びＲ^{5b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}及びＲ^{5b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；
（ｉｉ）Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}及びＲ^{5b1}のうちの１つは、群ａ）：水素；Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピラジニル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}及びＲ^{5b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；または
（ｉｉｉ）Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}及びＲ^{5b1}は、それぞれ独立して、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；
各Ｒ^{5c}は、独立して、水素、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ^{5d}は、水素、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；またはＲ^{5c}及びＲ^{5d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；
ＨＥＴ１は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルであり；
環（ｇ）について、
Ｑ^{1}は、ＣＲ^{Q1}であり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｏであり；またはＱ^{1}は、ＣＲ^{Q1}であり、Ｑ^{2}は、Ｏであり、Ｑ^{3}は、Ｎであり；またはＱ^{1}は、Ｓであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｎであり；またはＱ^{1}は、Ｎであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｏであり；またはＱ^{1}は、Ｏであり、Ｑ^{2}は、Ｎであり、Ｑ^{3}は、Ｎであり；Ｒ^{Q1}は、水素、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣｌであり；
Ｒ^{6}は、Ｑで置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールであり；またはＲ^{6}は、Ｑであり；
Ｑは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{6b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{6b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6b}Ｒ^{6a}、または－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}は、（ｉ）、（ｉｉ）または（ｉｉｉ）から選択され：
（ｉ）Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル；アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{6c}Ｒ^{6d}；ＣＨΞＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ；ＣＨΞＣＨ－

ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル、フルオロピリジル、クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルから選択され；

（ｉｉ）Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}のうちの１つは、群ａ）：Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル；Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル；アルキニル；スピロシクロアルキル；ピリジル；ピラジニル；ピリミジニル；及びフェニルから選択され；Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルから選択され；または

（ｉｉｉ）Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}は、それぞれ独立して、水素、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；

Ｒ^{6c}は、水素、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、Ｒ^{6d}は、水素、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；またはＲ^{6c}及びＲ^{6d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

各Ｒ^{7}は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルである）；

またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

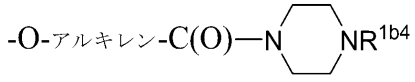
【請求項２】

Ｒ^{1}は、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキル；Ｃ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキル－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであって、前記Ｃ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキルは、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されている、前記Ｃ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキル－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニル－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたナフチル；または１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；

各Ｒ^{1a}は、水素、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、及びＣ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

各Ｒ^{1b}は、水素、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、－Ｏ－アルキレン－ＮＲ^{1b1}Ｒ^{1b4}、－Ｏ－アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1b1}、－Ｏ－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＮＲ^{1b1}Ｒ^{1b4}、

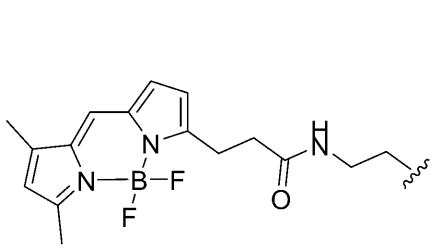
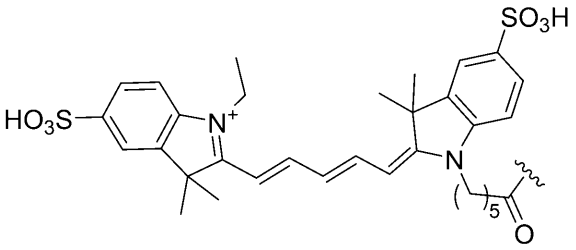
【化８】



、シアノ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1b1}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{1b2}Ｒ^{1b3}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＨ、及びＣ$_3$－Ｃ$_8$－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

Ｒ^{1b1}は、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；Ｒ^{1b2}は、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；Ｒ^{1b3}は、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；Ｒ^{1b4}は、水素、

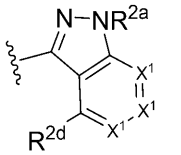
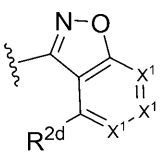
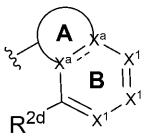
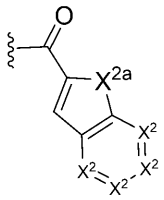
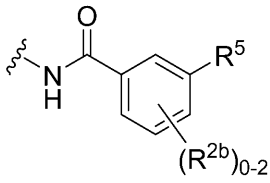
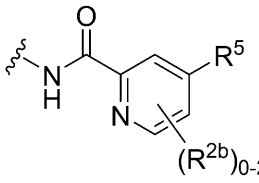
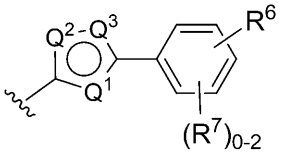
【化９】


、または


であり；

R^2は、

【化１０】


（ａ）、

（ｂ）、

（ｃ）、

（ｄ）、

（ｅ）、

（ｆ）、及び

（ｇ）

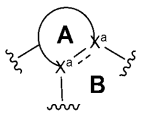
からなる群から選択され；

R^{2a}は、水素またはC_1－C_6アルキルであり；

各R^{2b}は、独立して、水素、ハロ、－（CH_2）$_{0-2}$OH、C_1－C_3アルキル、シクロプロピル、シアノ、－CHF_2、－CF_3、C_1－C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、－OCF_3、またはC_3－C_8シクロアルキルオキシであり；

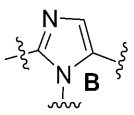
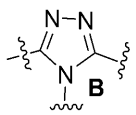
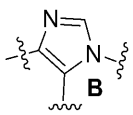
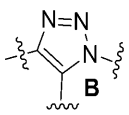
各R^{2e}は、独立して、水素、ハロ、－OH、C_1－C_6アルキル、ハロ－C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロ－C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_8シクロアルキルオキシであり；

【化１１】



は、

【化１２】


、

、

、または


であり；

環（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）について、

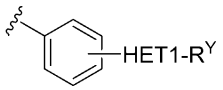
１つのX^1は、CR^3であり、他のX^1は、N及びCR^{2b}から独立して選択され；

R^{2d}は、水素、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_8－シクロアルキルオキシであり；

R^3は、－（CH_2）$_{0-2}$Yであり；

Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつＲ^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１、２、または３個のＲ^{2e}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｙは、Ｒ^{Y}で置換され、かつ１または２個のＲ^{2e}で任意に置換された４～９員単環式または二環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｙは、

【化１３】



であり；Ｙは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｒ^{Y}であり；またはＹは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{Y}であり；

Ｒ^{Y}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{3b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3b}Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{3b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{3b1}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{3a}、またはＣ（Ｏ）Ｒ^{3a}で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；フルオロアルコキシで置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ（これらの各々は、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換されている）で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；ハロで置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル；フルオロピラジニル；クロロピリミジニル；フルオロピリミジニル；ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}及びＲ^{3b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；

Ｒ^{3c}は、水素、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ^{3d}は、水素、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；またはＲ^{3c}及びＲ^{3d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルであり；

環（ｄ）について、

Ｘ^{2a}は、ＯまたはＳであり；

１つのＸ^{2}は、ＣＲ^{4}であり、他のＸ^{2}は、Ｎ及びＣＲ^{2b}から独立して選択され；

Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{4b}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ^{4b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{4a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4b}Ｒ^{4a}、－ＮＲ^{4b}（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＲ^{4b1}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＲ^{4b}Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ

$_6$アルキレン）$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)NR^{4b}$（C_1-C_6アルキレン）$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$、$-C(O)-HET1-NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$、$-C(O)R^{4a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル（好ましくは前記$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルは、$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；または$-(CH_2)_{0-2}HET2-C(O)R^{4a}$であり；

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたアルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；$-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；$C_3-C_8$シクロアルケニル；$-C(O)-C_3-C_8$シクロアルキル；$C_2-C_6$アルキニル；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$CH\equiv CH-CH_2-OH$；$CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；

R^{4c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{4d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{4c}及びR^{4d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

ＨＥＴ２は、１または２個のR^{2e}で任意に置換された８、９または１０員二環式複素環式であり；

環（ｅ）及び（ｆ）について、

R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^5は、$-C(O)N(R^{5b})Z$であり；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；R^5は、$-(CH_2)_{0-2}O-HET1-Z$であり；

R^5は、$-(CH_2)_{0-2}O-Z$であり；

Ｚは、$-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{5b}S(O)_2R^{5a}$、$-C(O)R^{5a}$、$-S(O)_2R^{5a}$、$-(CH_2)_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}$（$C_1-C_6$アルキレン）$NR^{5b1}C(O)R^{5a}$、$-NR^{5b}C(O)R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル、$-S(O)_2R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキル、または$-C(O)R^{5a}$で置換された$C_3-C_8$ヘテロシクロアルキルであり；

R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたC_1-C_6アルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；$-CH=CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；$C_3-C_8$シクロアルケニル；$-C(O)-C_3-C_8$シクロアルキル；$C_2-C_6$アルキニル；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$；$CH\equiv CH-CH_2-OH$；$CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

R^{5a}、R^{5b}及びR^{5b1}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；

各R^{5c}は、独立して、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{5d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{5c}及びR^{5d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

ＨＥＴ１は、C_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

環（ｇ）について、

Q^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏであり；またはQ^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｏであり、Q^3は、Ｎであり；またはQ^1は、Ｓであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｎであり；またはQ^1は、Ｎであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏであり；またはQ^1は、Ｏであり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｎであり；R^{Q1}は、水素、Ｃ（Ｏ）C_1-C_6アルキル、またはＣｌであり；

R^6は、Ｑで置換され、かつR^{2e}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールであり；またはR^6は、Ｑであり；

Ｑは、－（CH_2）$_{0-3}NR^{6b}C$（Ｏ）R^{6a}、－（CH_2）$_{0-2}NR^{6b}S$（Ｏ）$_2R^{6a}$、－Ｃ（Ｏ）R^{6a}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{6b}R^{6a}$、または－Ｃ（Ｏ）R^{6a}で置換されたC_3-C_8ヘテロシクロアルキルであり；

R^{6a}及びR^{6b}のうちの１つは、群ａ）：独立して選択される１または２個のハロで置換されたC_1-C_6アルキル；シアノで置換されたC_1-C_6アルキル；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_6アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_6アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－$CH_2-NR^{6c}R^{6d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－$CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；C_3-C_8シクロアルケニル；－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル；アルキニル；－ＣＨΞＣＨ－$CH_2-NR^{6c}R^{6d}$；ＣＨΞＣＨ－CH_2－ＯＨ；ＣＨΞＣＨ－$CH_2-O-C_1-C_6$アルキル；シアノで置換されたスピロシクロアルキル；クロロピリジル；フルオロピリジル；クロロピラジニル、フルオロピラジニル、クロロピリミジニル、フルオロピリミジニル、ペンタフルオロフェニル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；ジフルオロフェニル；及びモノフルオロフェニルから選択され；

R^{6a}及びR^{6b}のうちの他のものは、群ｂ）：水素、及びC_1-C_6アルキルから選択され；

R^{6c}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、R^{6d}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり；またはR^{6c}及びR^{6d}は、それらが結合した窒素と一緒に３～８員飽和環を形成し、他の２～７環員は、炭素であり；

各R^7は、独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルである、

請求項１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項３】

R^1は、C_3-C_8－シクロアルキルアルキルであって、前記C_3-C_8－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3-C_8－シクロアルキルアルキル、または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

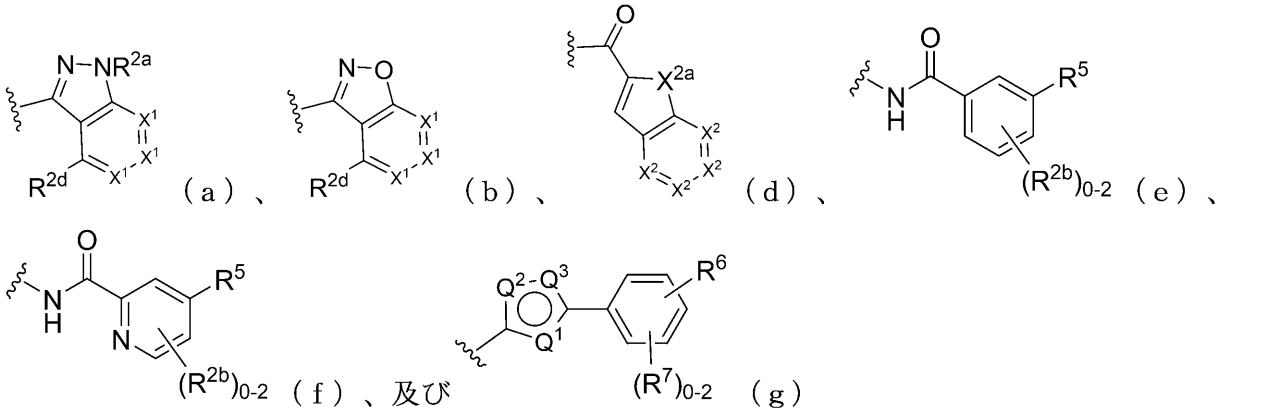
【請求項４】

R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3-C_8－シクロアルキルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項５】

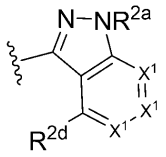
R^1は、C_3-C_8－シクロアルキルアルキルであって、前記C_3-C_8－シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3-C_8－シクロアルキルアルキルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可

能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６】
Ｒ^{1}は、１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項７】
Ｒ^{1}は、１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項８】
Ｒ^{1}は、１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたナフチルである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項９】
Ｒ^{1}は、１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールである、請求項２に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項１０】
各Ｒ^{1a}は、独立して、水素である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項１１】
各Ｒ^{1b}は、水素、ハロ（いくつかの実施形態では、フルオロ）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）（ＯＣＨ$_{3}$）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（いくつかの実施形態では、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはイソプロピル）、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択される、請求項２、３及び６～９のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項１２】
Ｒ^{2}は、
【化１４】



からなる群から選択される、請求項２～１１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項１３】
Ｒ^{2}は、

【化１５】



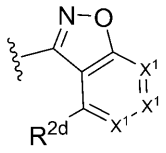
（ａ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項１４】

Ｒ^{2}は、

【化１６】



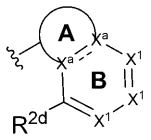
（ｂ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項１５】

Ｒ^{2}は、

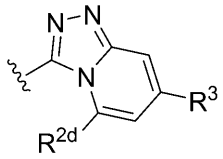
【化１７】



（ｃ）

（いくつかの実施形態では、

【化１８】



）である、請求項２～１１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項１６】

Ｒ^{2a}は、水素である、請求項２～１３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

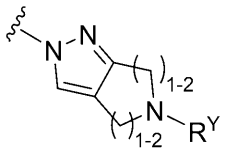
【請求項１７】

Ｒ^{2d}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ（任意にメトキシ）である、請求項２～１６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

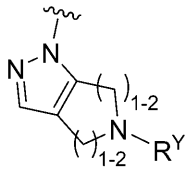
【請求項１８】

各Ｒ^{2b}は、水素である、請求項２～１７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項１９】
前記R^{2d}に対してメタ位にあるX^1は、CR^3であり、１つのX^1は、Ｎであり、他のX^1は、CR^{2b}（いくつかの実施形態では、ＣＨ）である、請求項２～１８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２０】
前記R^{2d}に対してメタ位にあるX^1は、CR^3であり、他のX^1は、ＣＨである、請求項２～１８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２１】
R^3は、－（CH_2）－Ｙである、請求項２～２０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２２】
R^3は、－（CH_2）－Ｌ－Ｙである、請求項２～２０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２３】
Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換されたピラゾリルであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、
【化１９】



である、請求項２～２２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２４】
Ｙは、R^Yで置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｙは、R^Yで置換されたピラゾリルであり；Ｙは、R^Yで置換された８または９員二環式複素環式であり；またはＹは、
【化２０】



である、請求項２～２２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２５】
各R^{3b}及びR^{3b1}は、水素である、請求項２～２４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項２６】
R^Yは、－（CH_2）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）R^{3a}、－（CH_2）$_{0-2}$ＮＨＳ（Ｏ）$_2R^{3a}$、－Ｃ（Ｏ）R^{3a}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$、－（CH_2）$_{0-3}$ＮＨ（C_1－C_6アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）R^{3a}、－（CH_2）$_{0-3}$ＮＨ（C_1－C_6アルキレン）ＮＨＳ（

Ｏ）$_2$Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{3a}、または－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキルであり；Ｒ^{3a}は、群ａ）から選択される、請求項２～２４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

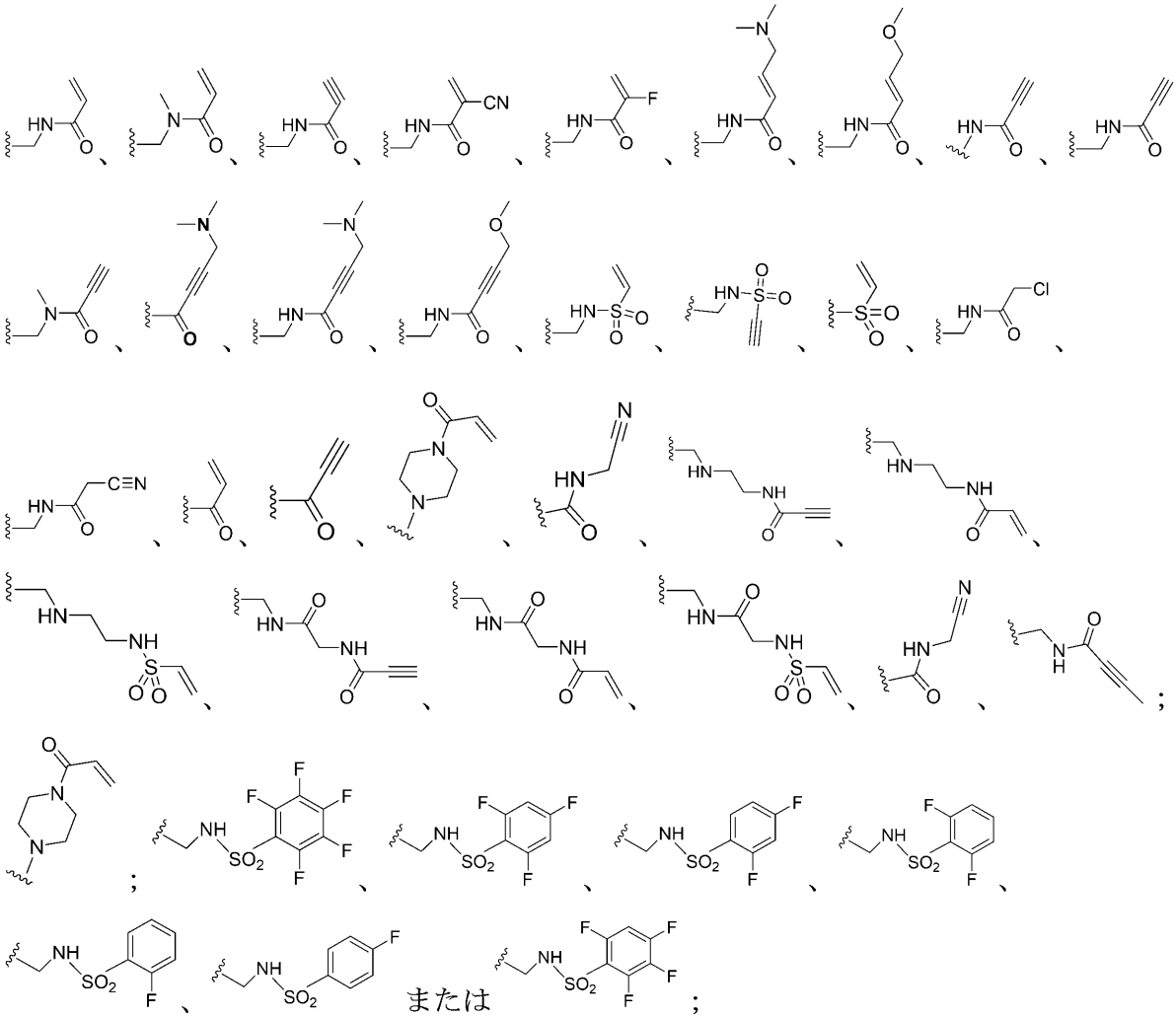
【請求項２７】

Ｒ^{3a}は、－ＣＨ$_2$（ハロ）；－（ＣＨ$_2$）$_{1-2}$ＣＮ；－ＣＨ$_2$ＯＣＨ（ＣＦ$_3$）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｏ（トリフルオロフェニル）；－ＣＨ$_2$Ｏ（テトラフルオロフェニル）；ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換された－ＣＨ$_2$Ｏ（イソキサゾリル）；ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換された－ＣＨ$_2$Ｏ（ピリミジニル）；ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換された－ＣＨ$_2$Ｏ（ピリジル）；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル；シアノで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル（いくつかの実施形態では、－Ｃ（ＣＮ）（＝ＣＨ$_2$））；ハロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル（いくつかの実施形態では、フルオロで置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル）；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}；または－ＣＨ≡ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項２～２６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項２８】

Ｒ^{Y}は、

【化２１】



である、請求項２～２７のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

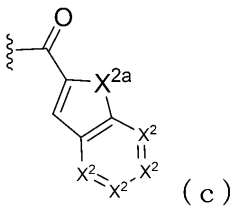
【請求項２９】

各Ｒ^{2e}は、水素である、請求項２～２８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項３０】

Ｒ^{2}は、

【化２２】



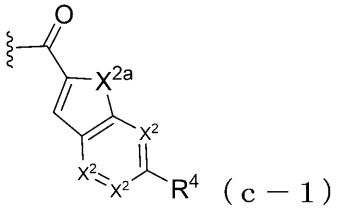
（ｃ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項３１】

各Ｒ^{2b}は、水素である、請求項２～１２及び３０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異

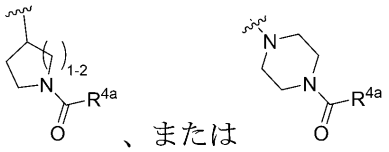
性体の混合物。
【請求項３２】
１つのＸ^{2}は、ＣＲ^{4}であり、１つのＸ^{2}は、Ｎであり、他のＸ^{2}は、ＣＲ^{2b}である、請求項２～１２、３０、及び３１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３３】
１つのＸ^{2}は、ＣＲ^{4}であり、他のＸ^{2}は、ＣＨである、請求項２～１２及び３０～３２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３４】
Ｒ^{2}は、
【化２３】



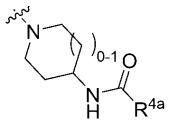
（ｃ－１）

である、請求項２～１２及び３０～３３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３５】
Ｘ^{2a}は、Ｏである、請求項２～１２及び３０～３４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３６】
Ｒ^{4b}及びＲ^{3b}は、それぞれ水素である、請求項２～１２及び３０～３４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３７】
Ｒ^{4}は、
－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；
－ＮＨ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$－アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；
Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルにおける窒素環原子で－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}で置換された前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル（好ましくは、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキルは、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$ヘテロシクロアルキル環における炭素を介して環（ｄ）に結合されている）；
－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}（式中、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}は、ＨＥＴ１における窒素環原子に結合されている）；
－Ｃ（Ｏ）－ＨＥＴ１－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}（式中、－Ｃ（Ｏ）－は、ＨＥＴ１における窒素環原子に結合されている）；
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；
－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＨＥＴ２－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}（式中、ＨＥＴ２は、５員単環式ヘテロアリールであり、または８または９員二環式複素環式であり、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}は、ＨＥＴ２における窒素環原子を介してＨＥＴ２に結合されている）；
－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4a}；または
－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）－ＨＥＴ１－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4a}であり；
Ｒ^{4a}は、群ａ）から選択される、

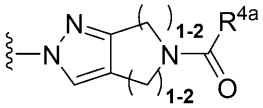
請求項２～１２及び３０～３６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３８】
R^{4a}は、CH_2（ハロ）；－（CH_2）$_{1-2}$CN；C_2－C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2－C_4アルケニル；ハロで置換されたC_2－C_4アルケニル；－CH＝CH－CH_2－$NR^{4c}R^{4d}$；－CH＝CH－CH_2－O－C_1－C_6アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；C_2－C_6アルキニル；－CHΞCH－CH_2－$NR^{4c}R^{4d}$；または－CHΞCH－CH_2－O－C_1－C_6アルキルである、請求項２～１２及び３０～３７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項３９】
HET１－C（O）R^{4a}は、
【化２４】



であり；HET１－NHC（O）R^{4a}は、
【化２５】

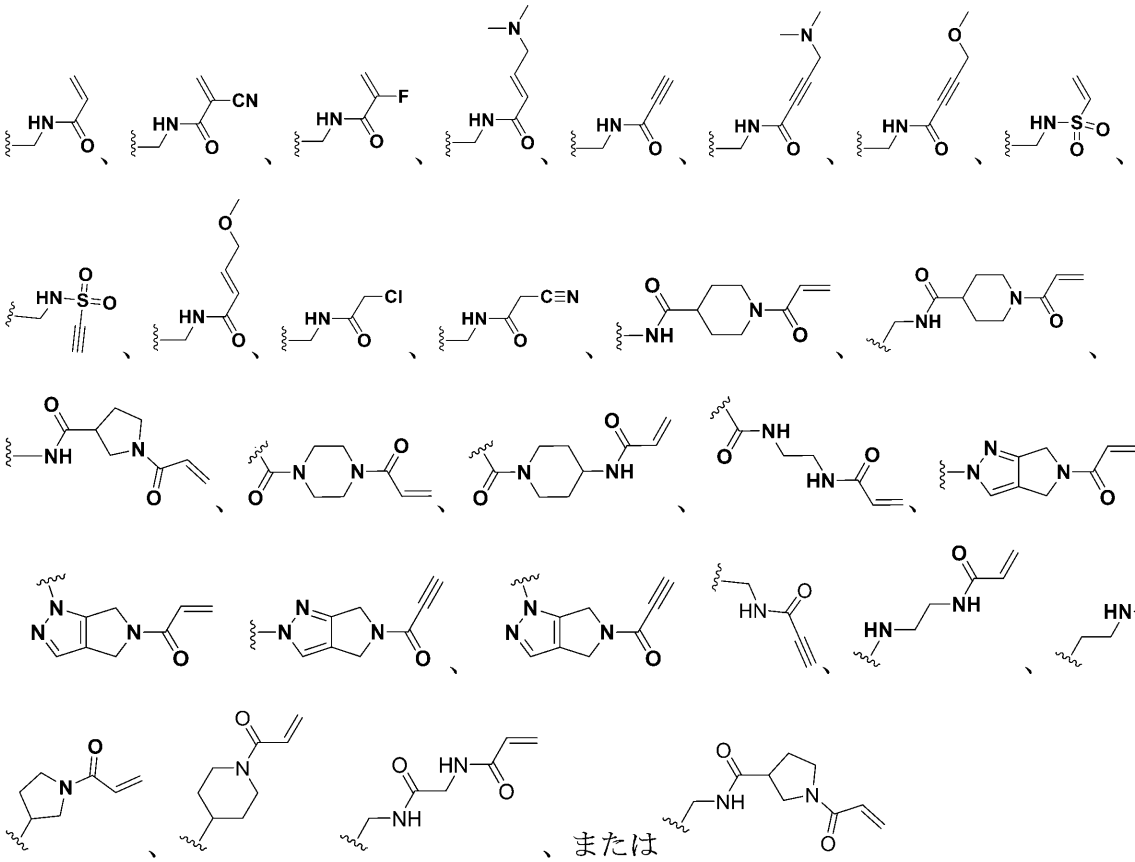


であり；HET２－C（O）R^{4a}は、
【化２６】



であり；R^{4a}は、群ａ）から選択される、
請求項２～１２及び３０～３８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４０】
R^4は、

【化２７】

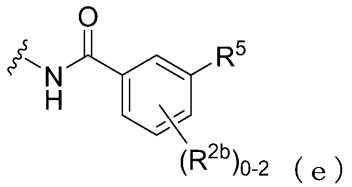


である、請求項２～１２及び３０～３６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項４１】

Ｒ２は、

【化２８】



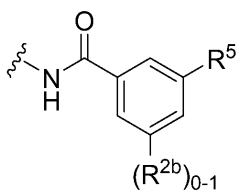
（ｅ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項４２】

Ｒ２は、

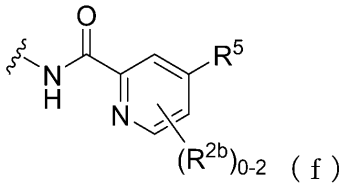
【化２９】



（ｅ－１）

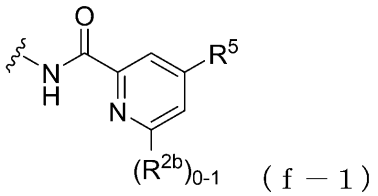
である、請求項２～１２及び４１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許

容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４３】
R^2は、
【化３０】



（ｆ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４４】
R^2は、
【化３１】



（ｆ－１）

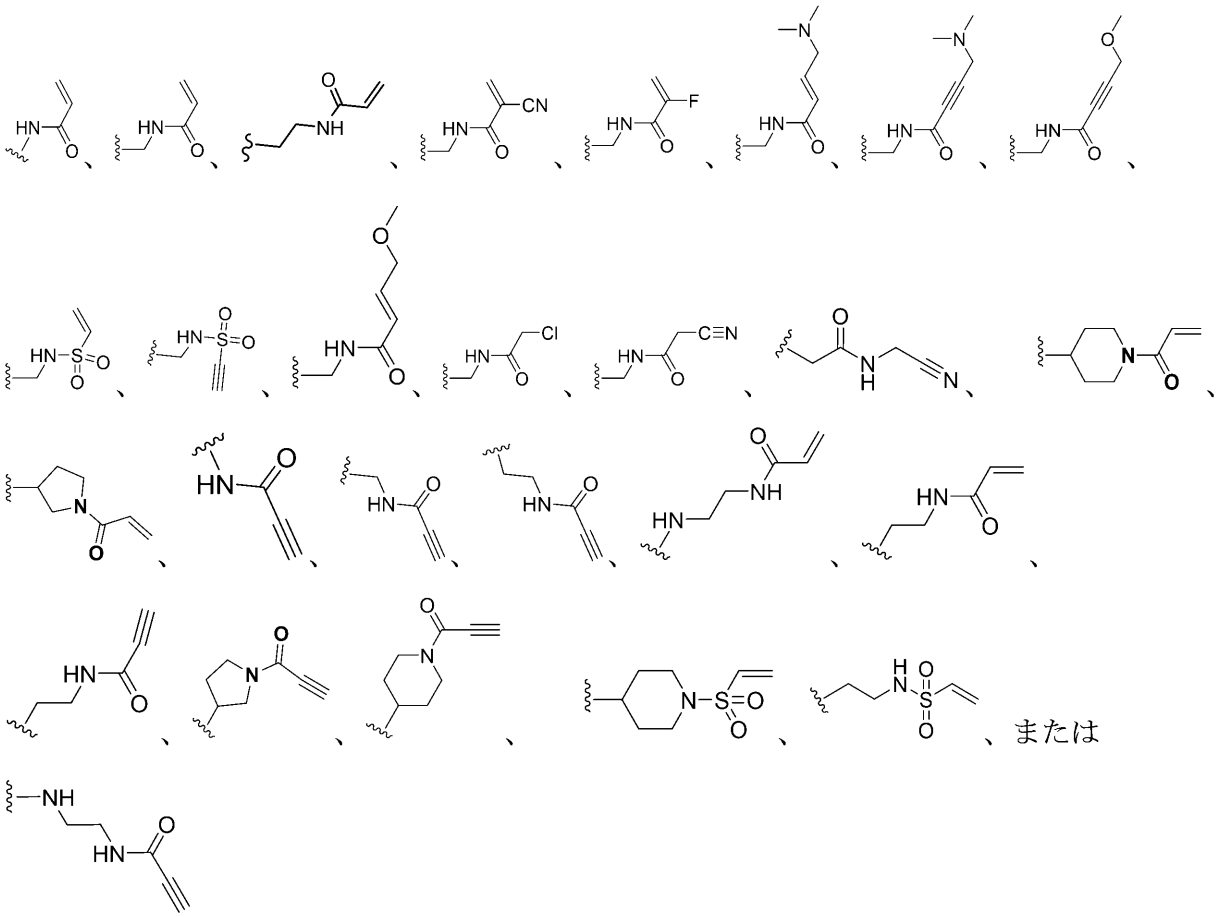
である、請求項２～１２及び４３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４５】
各R^{2b}は、独立して、水素またはC_1-C_3アルキルである、請求項２～１２及び４１～４４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４６】
R^5は、ピリジニル、ピラゾリル、またはイミダゾリルであり；これらの各々は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されており；またはR^5は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{5b}）Ｚであり、R^{5b}は、群ｂ）から選択され；R^5は、Ｚで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたヘテロシクロアルキル（いくつかの実施形態では、ピロリジニル）であり；R^5は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｏ－ＨＥＴ１－Ｚであり；またはR^5は、－（CH_2）$_{0-2}$Ｏ－Ｚである、請求項２～１２及び４１～４５のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４７】
R^{5a}は、－CH_2（ハロ）；－（CH_2）$_{1-2}$ＣＮ；C_2-C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2-C_4アルケニル；ハロで置換されたC_2-C_4アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｎ$R^{5c}R^{5d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1-C_6アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；C_2-C_6アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－Ｎ$R^{5c}R^{5d}$；または－ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1-C_6アルキルである、請求項２～１２及び４１～４６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４８】
各R^{5b}は、水素である、請求項２～１２及び４１～４７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項４９】

Ｚは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{5a}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{5a}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5a}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{5a}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{5a}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{5a}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル、またはＣ（Ｏ）Ｒ^{5a}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキルであり；Ｒ^{5a}は、群ａ）から選択される、請求項２～１２及び４１～４８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項５０】

Ｚは、

【化３２】

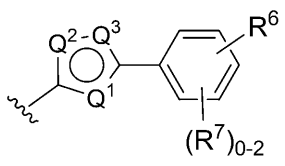


である、請求項２～１２及び４１～４６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項５１】

Ｒ^{2}は、

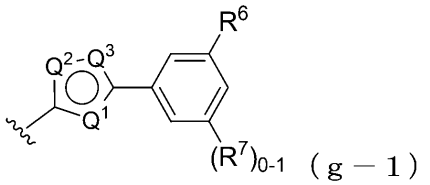
【化３３】



（ｇ）

である、請求項２～１２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

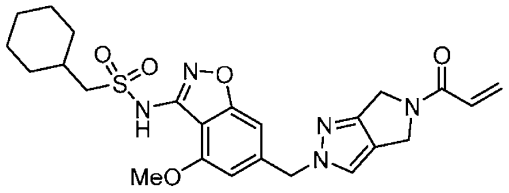
【請求項５２】
R^2は、
【化３４】

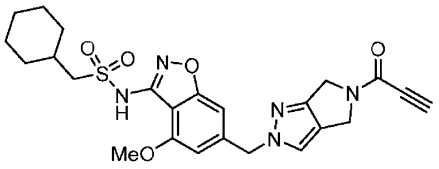


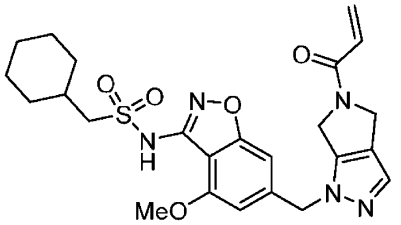
（ｇ－１）

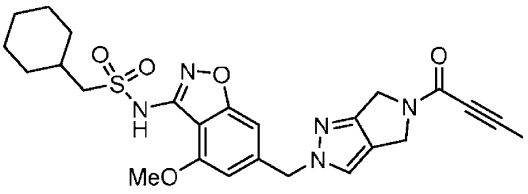
である、請求項２～１２及び５１のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５３】
Q^1は、CR^{Q1}であり、Q^2は、Ｎであり、Q^3は、Ｏである、請求項２～１２及び５１～５２のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５４】
R^{Q1}は、水素である、請求項２～１２及び５１～５３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５５】
R^6は、Ｑで置換され、かつR^{2e}で任意に置換されたピラゾリルであり；またはR^6は、－（CH_2）$_{0-3}$ＮＨＣ（Ｏ）R^{6a}である、請求項２～１２及び５１～５４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５６】
R^{6a}は、－CH_2（ハロ）；－（CH_2）$_{1-2}$ＣＮ；C_2－C_6アルケニル；シアノで置換されたC_2－C_4アルケニル；ハロで置換されたC_2－C_4アルケニル；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－$NR^{3c}R^{3d}$；－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキル；テトラフルオロフェニル；トリフルオロフェニル；C_2－C_6アルキニル；－ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－$NR^{3c}R^{3d}$；または－ＣＨ≡ＣＨ－CH_2－Ｏ－C_1－C_6アルキルである、請求項２～１２及び５１～５５のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５７】
R^{6b}は、水素である、請求項２～１２及び５１～５４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５８】
１つのR^7は、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、またはC_3－C_8シクロアルキルである、請求項２～１２及び５１～５７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項５９】
R^{3c}、R^{3d}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5c}、R^{5d}、R^{6c}、及びR^{6d}は、それぞれ独立して、水素またはC_1－C_3アルキルであり；またはR^{3c}及びR^{3d}、R^{4c}及びR^{4d}、R^{5c}及びR^{5d}、ならびにR^{6c}及びR^{6d}の各対は、それらが結合した窒素と一緒に、ピロリジニルまたはピペリジニルを形成する、請求項１～５８のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。
【請求項６０】

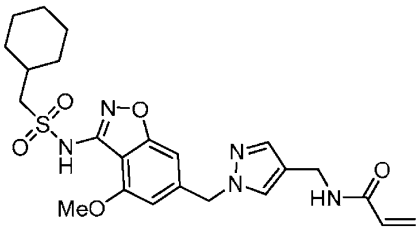
【化３５】

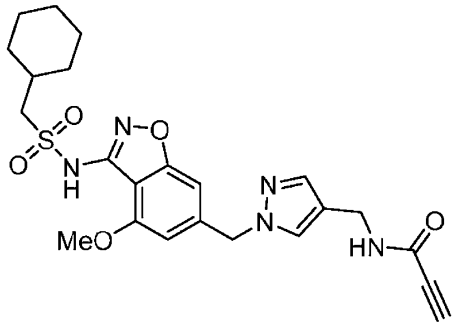


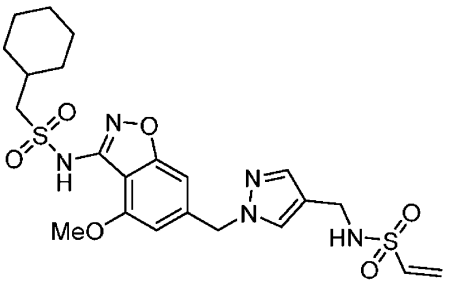


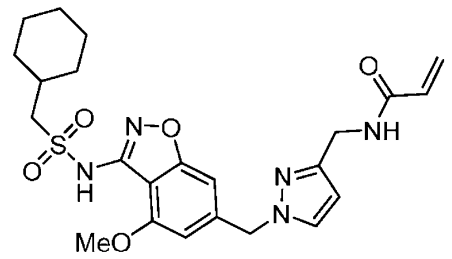


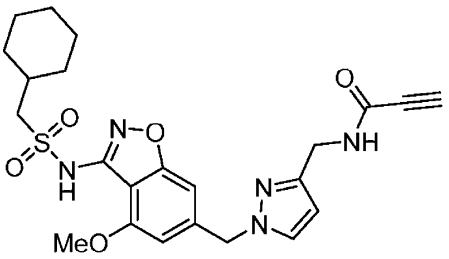


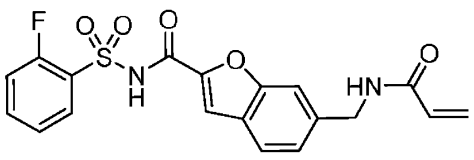


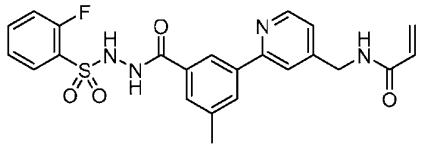


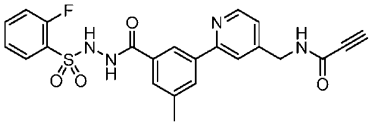


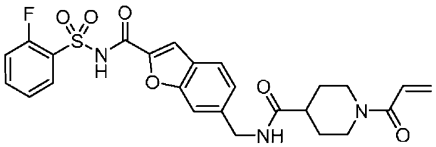


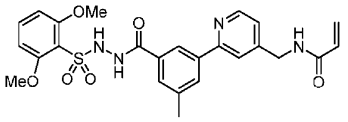


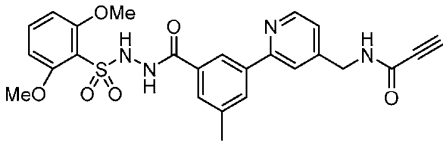


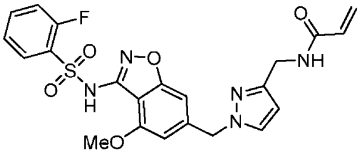


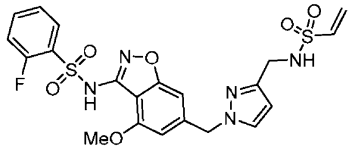


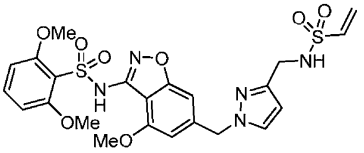


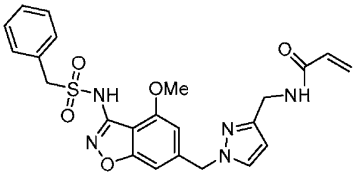


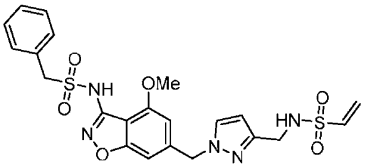


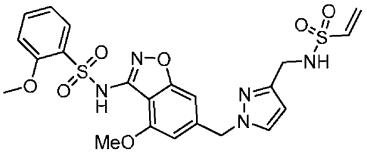


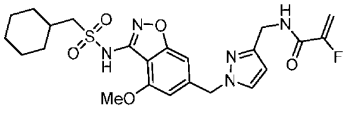


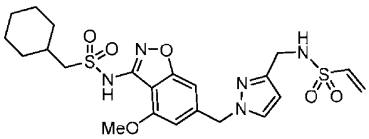


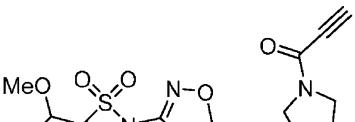


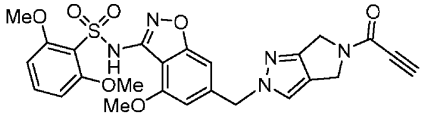


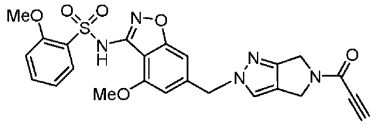


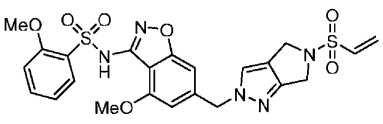


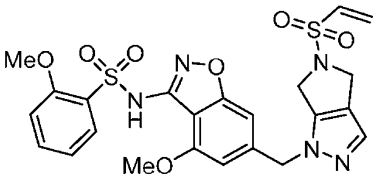


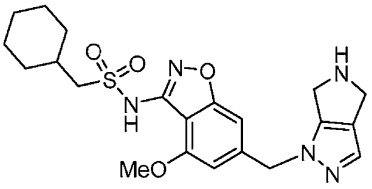


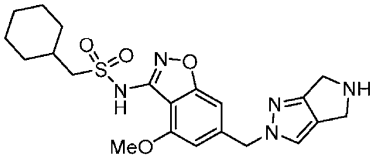


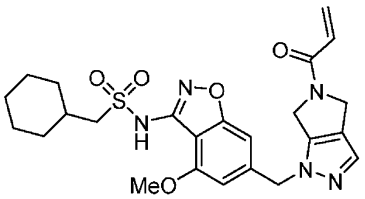


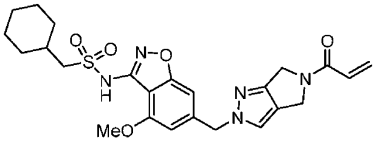


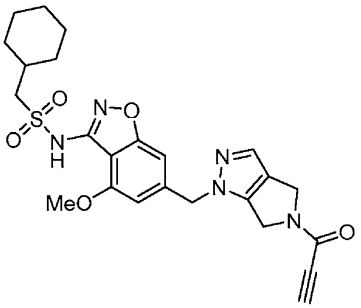


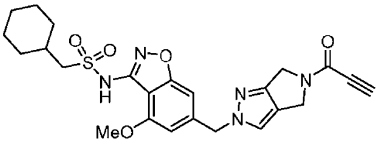


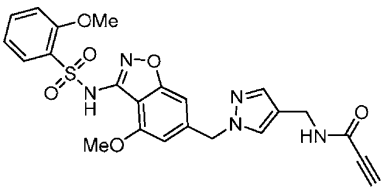


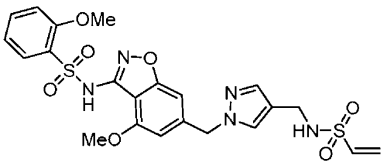


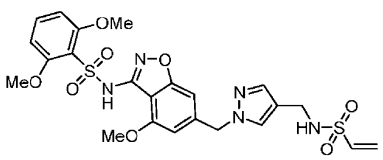


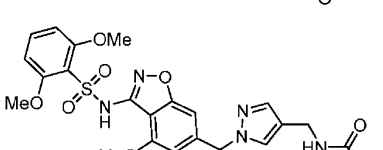


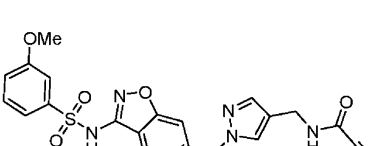


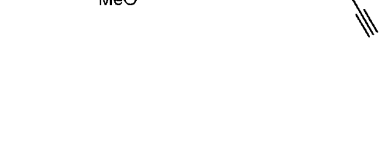


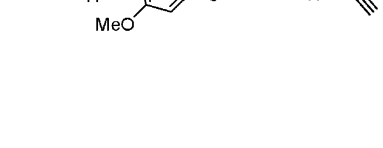


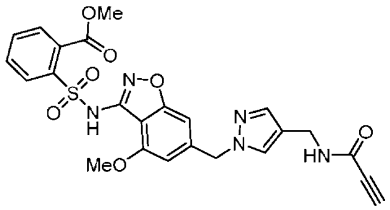


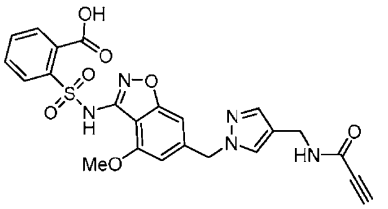


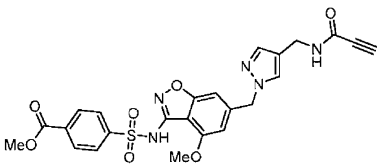


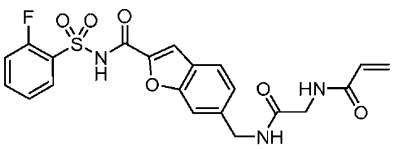


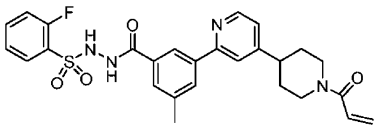


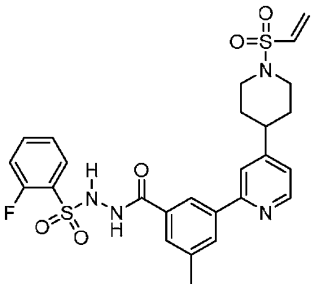


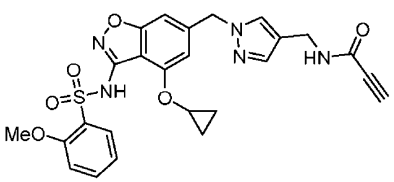


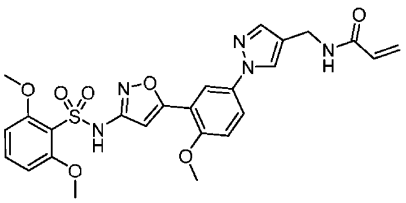


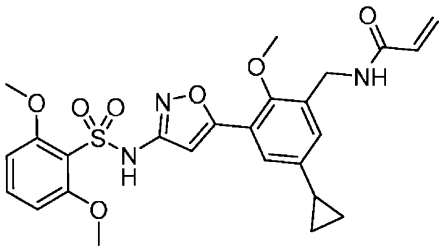


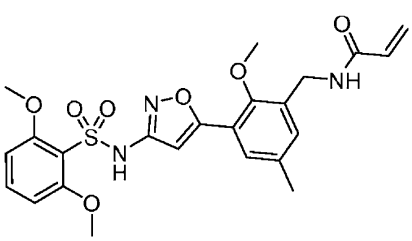


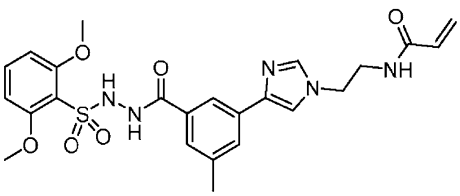


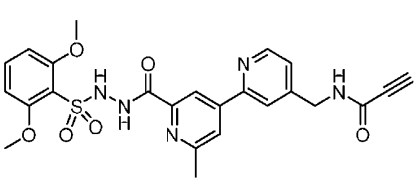


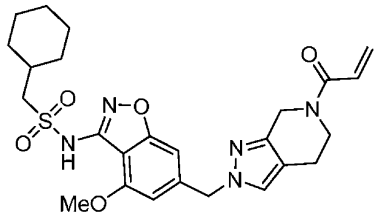


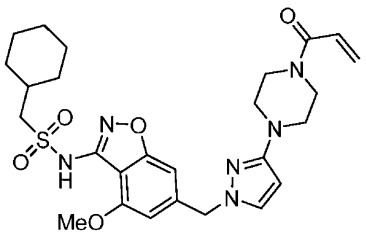


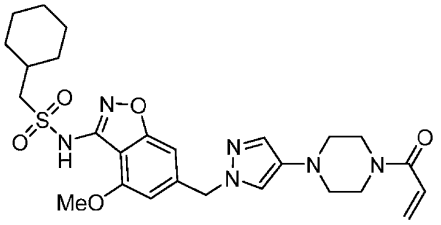


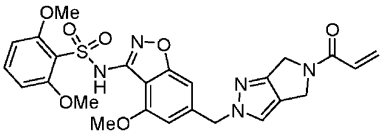


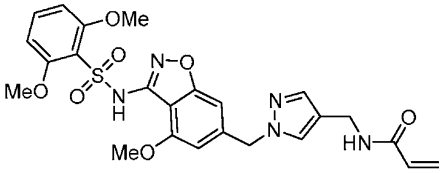


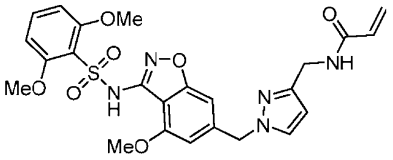


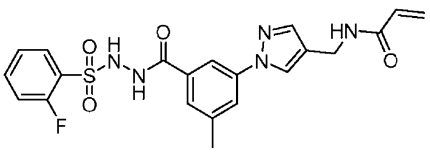


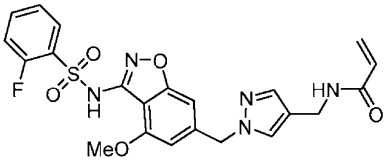


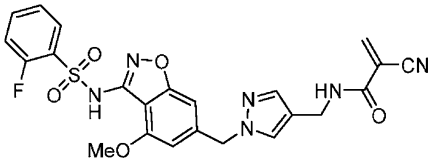


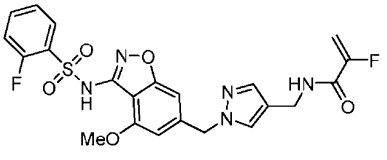


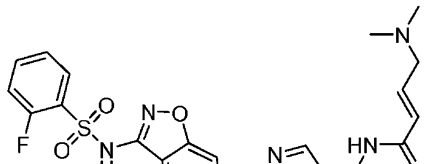


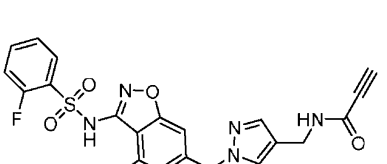


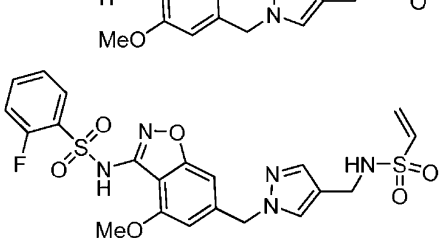


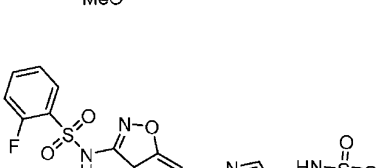


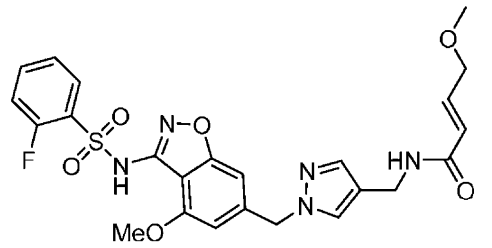


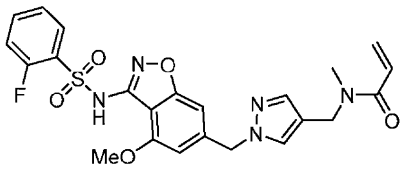


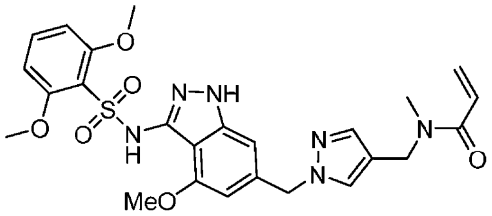


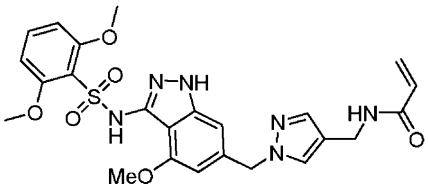


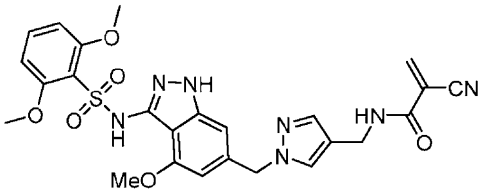


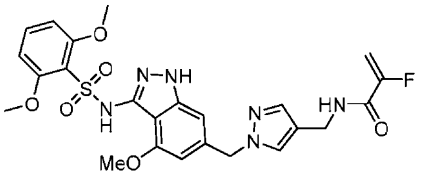


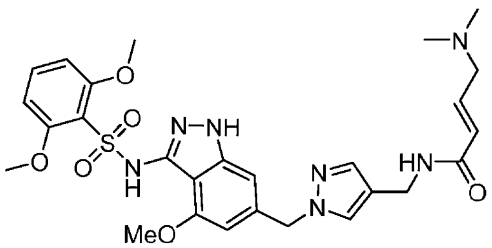


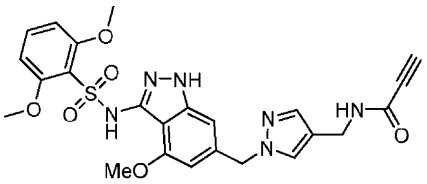


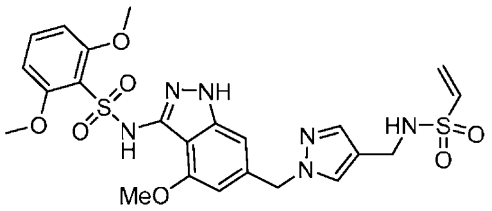


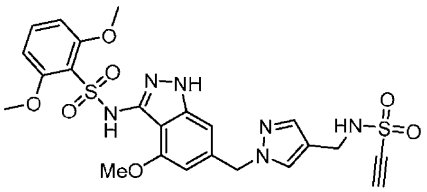


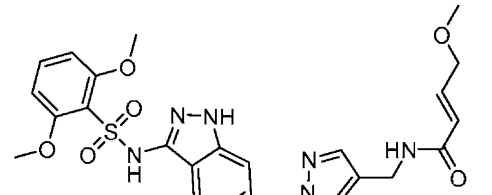


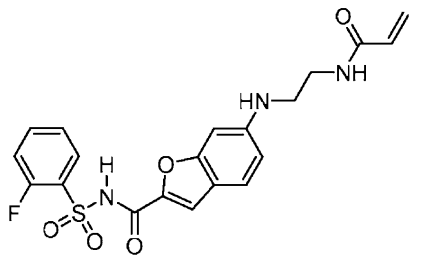


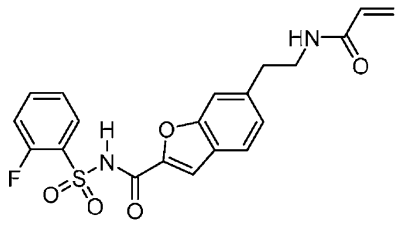


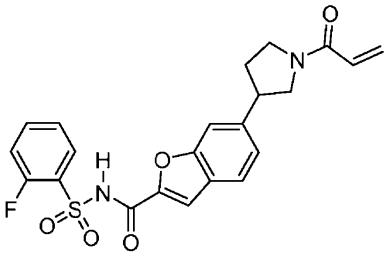


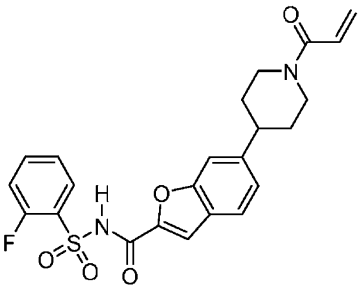


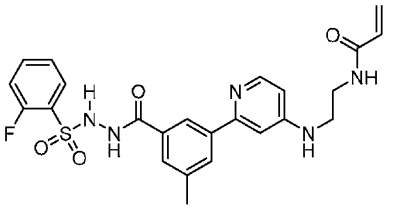


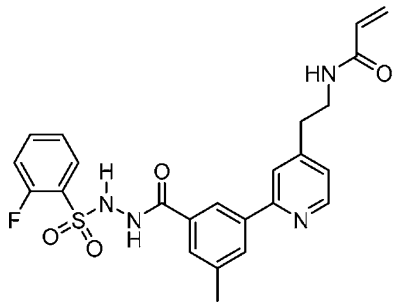


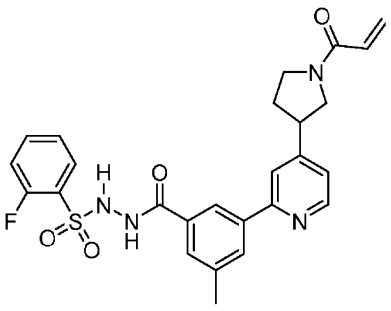


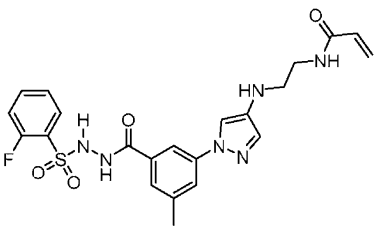


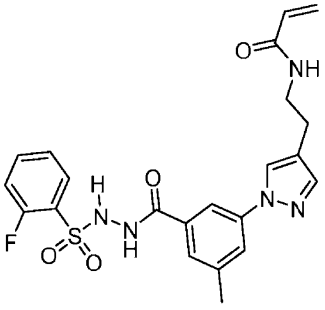


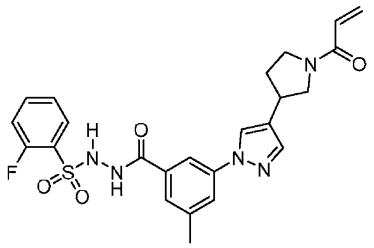


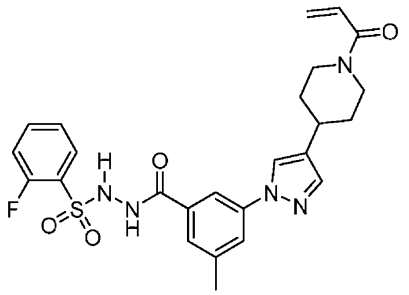


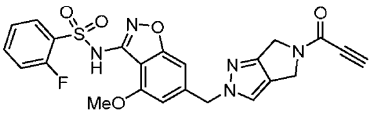


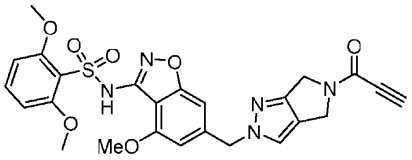


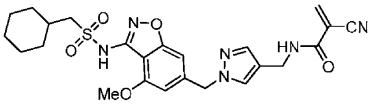


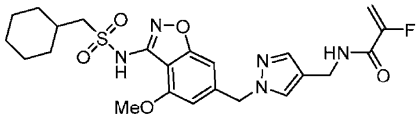


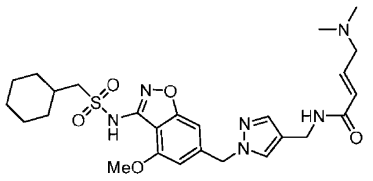


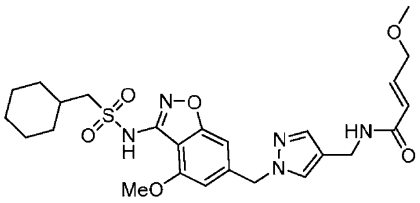


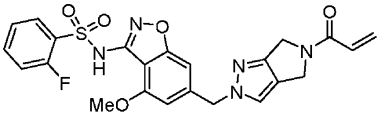


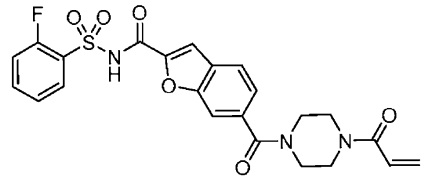


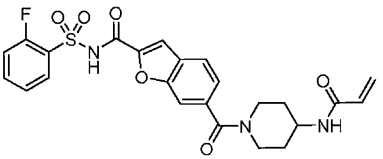


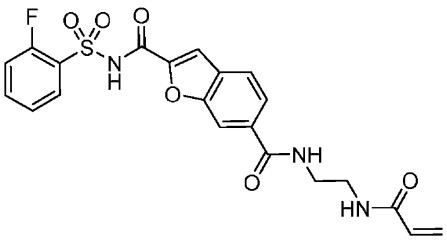


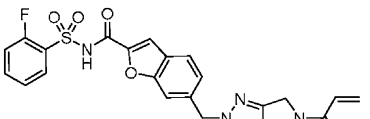


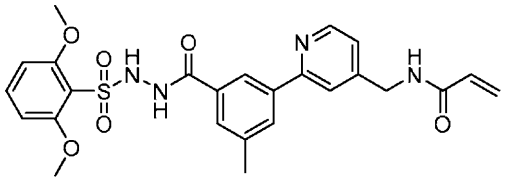


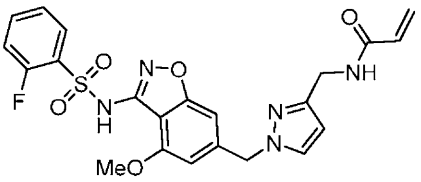


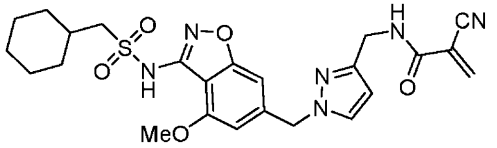


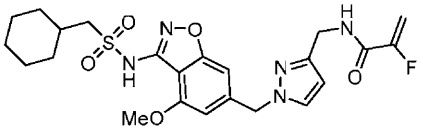


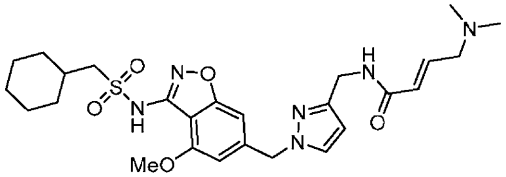


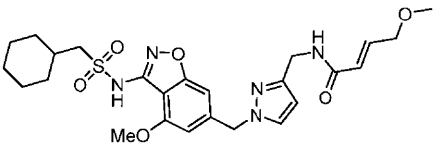


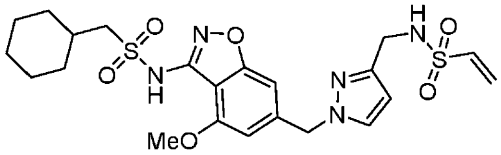


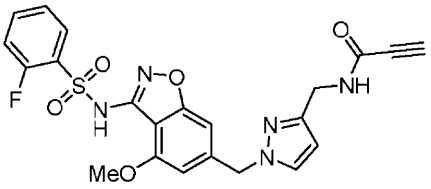


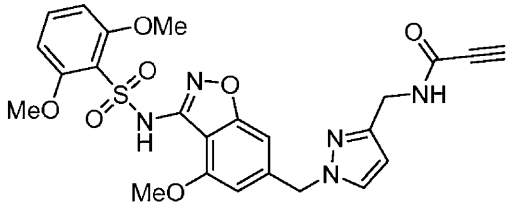


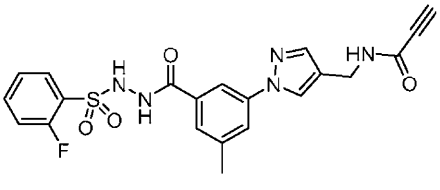


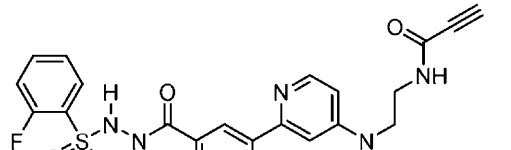


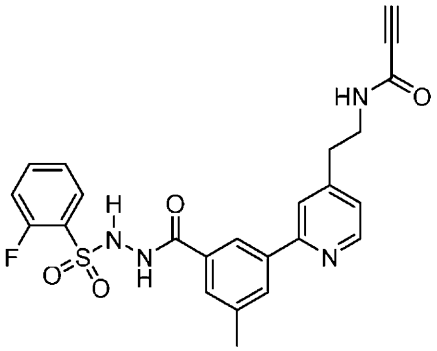


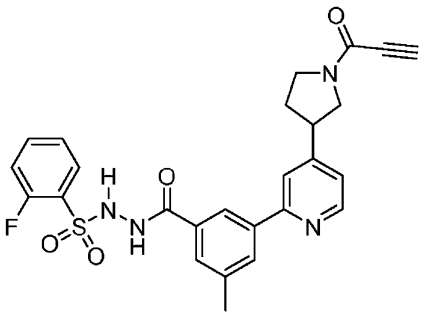


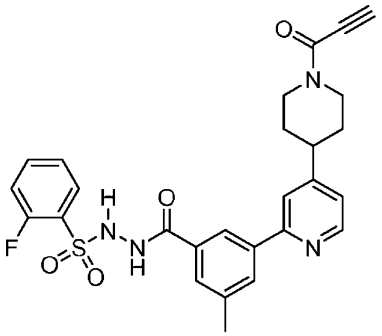


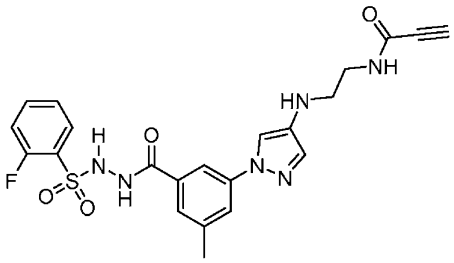


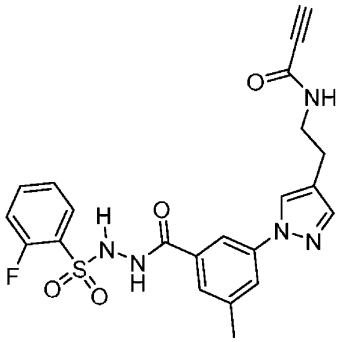


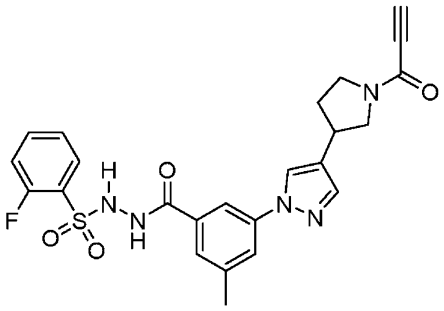


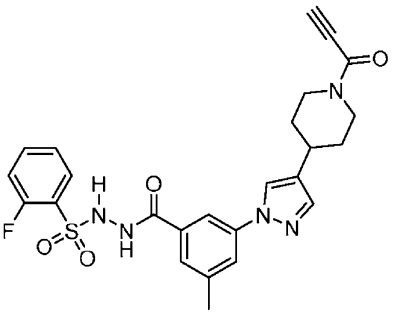


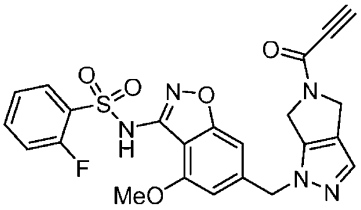


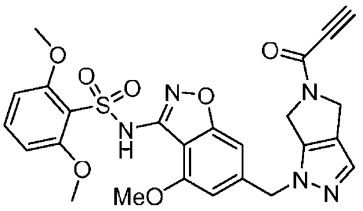


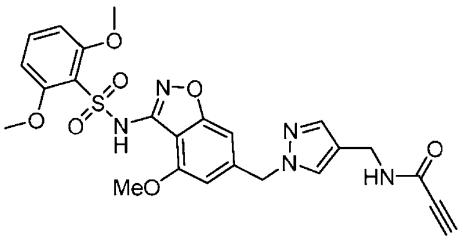


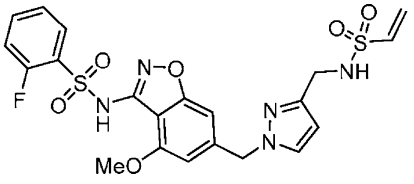


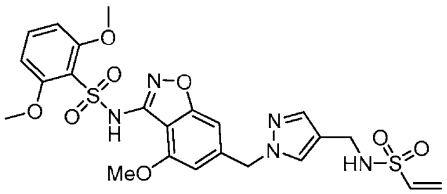


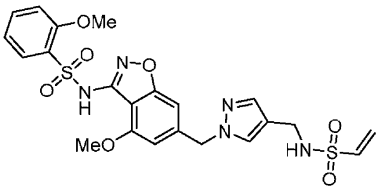


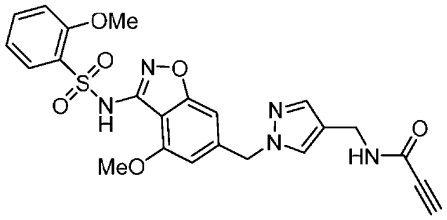


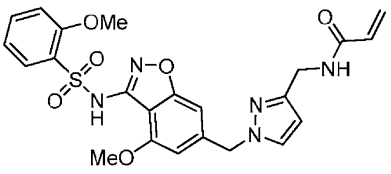


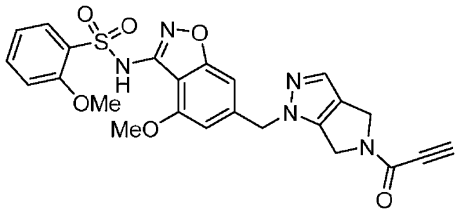


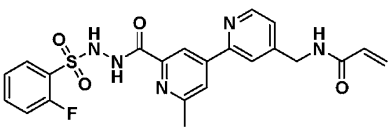


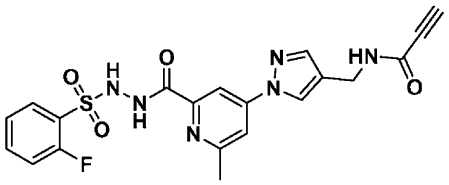


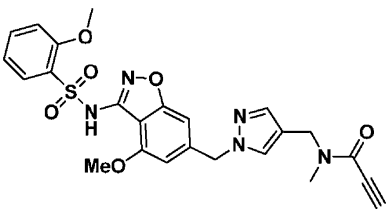


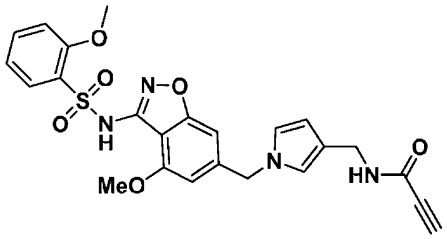


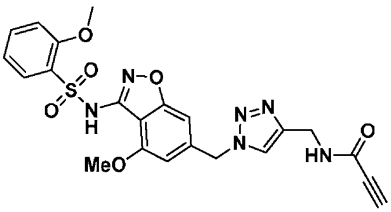


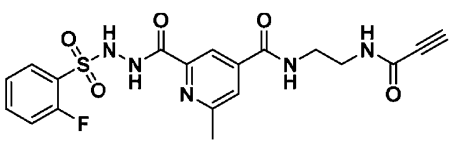


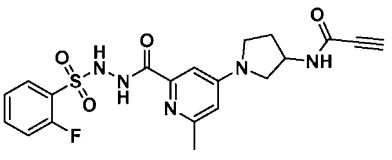


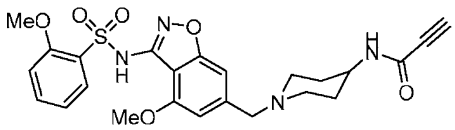


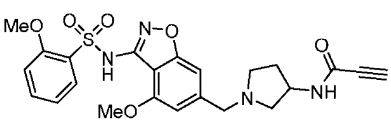


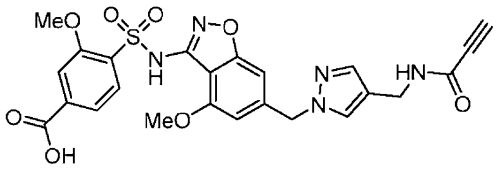


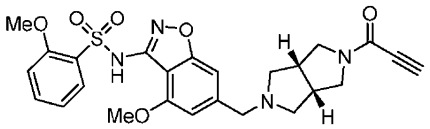


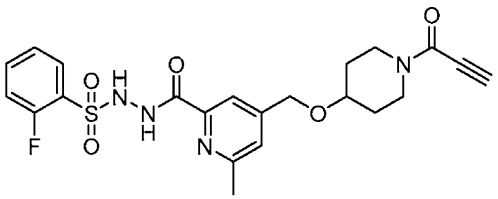


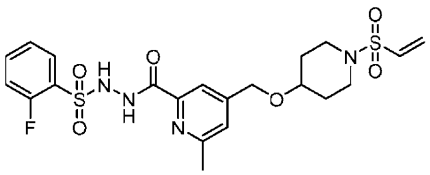


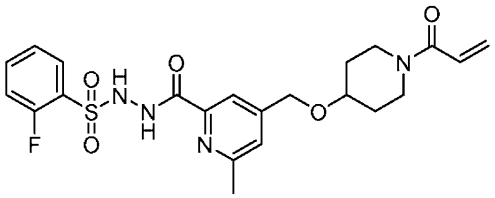


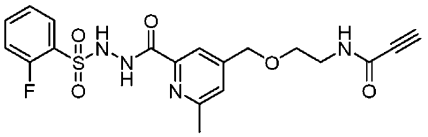


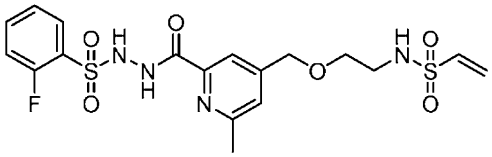


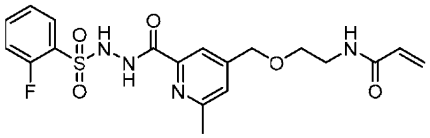


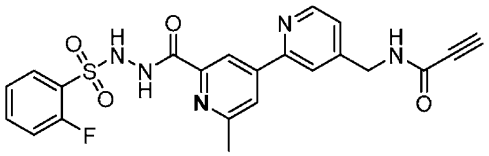


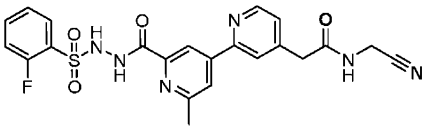


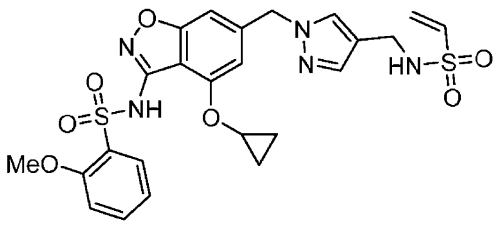


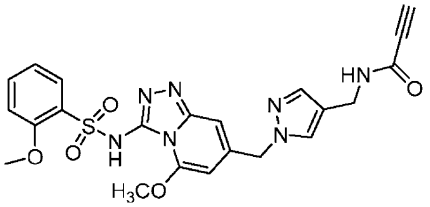


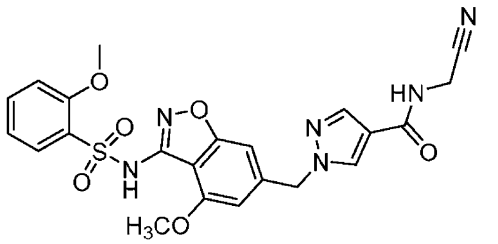


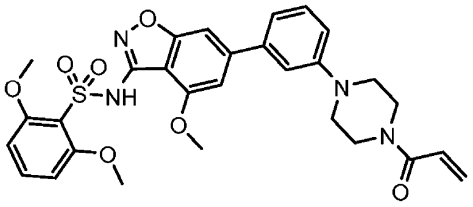


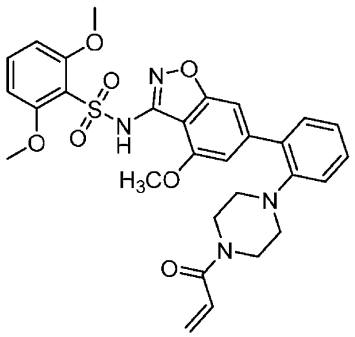


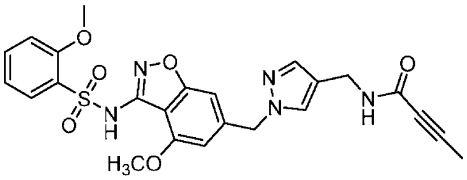


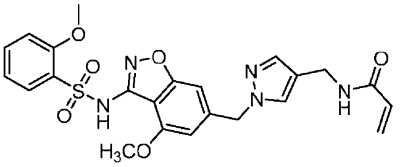


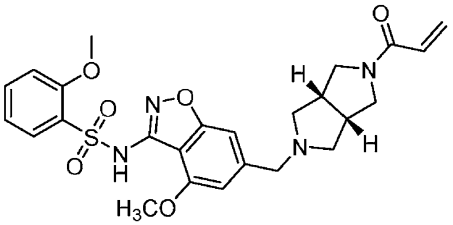


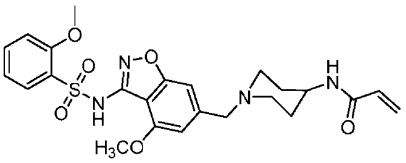


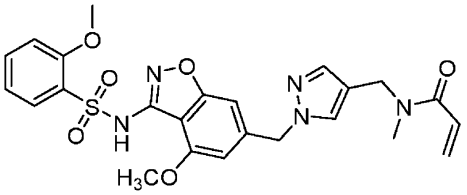


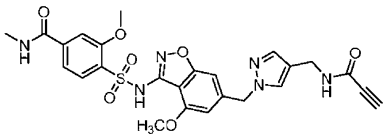


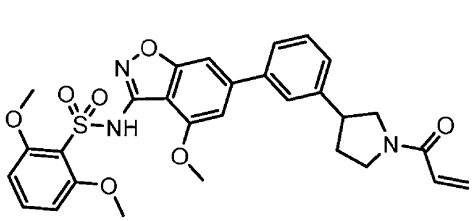


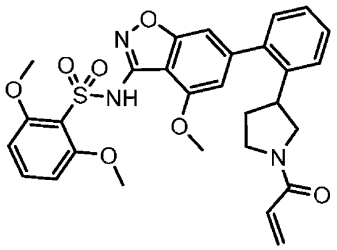


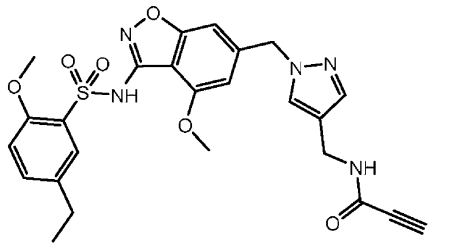


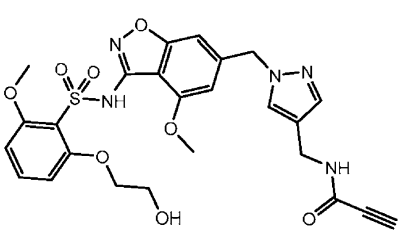


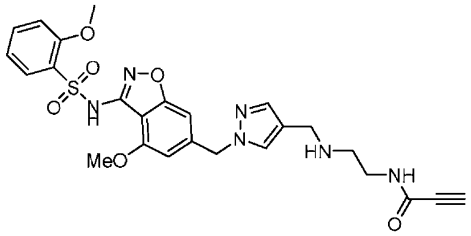


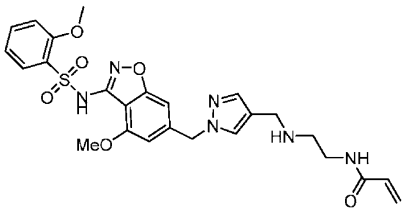


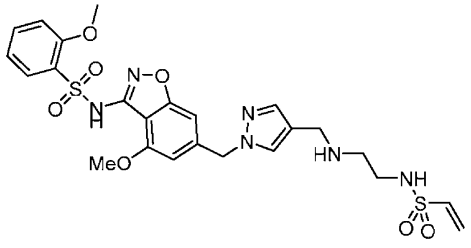


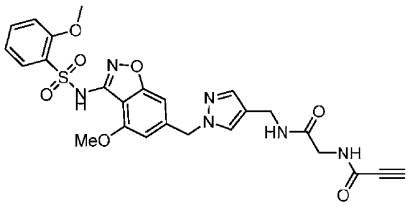


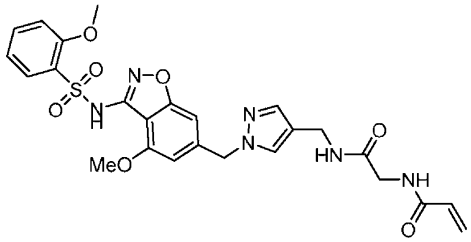


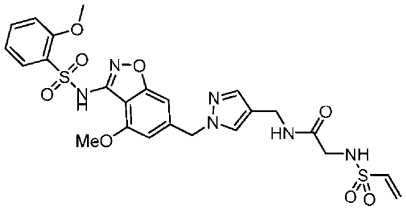


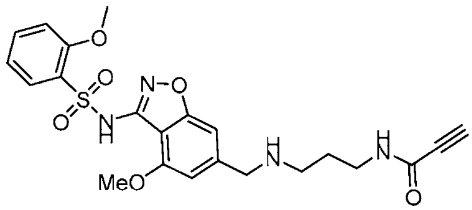


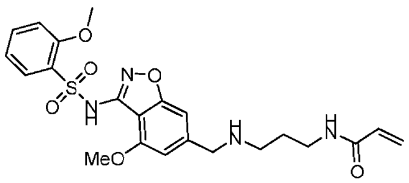


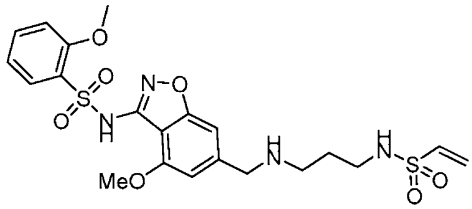


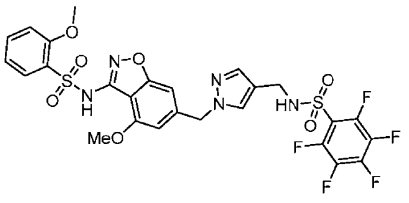


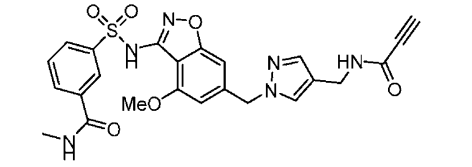


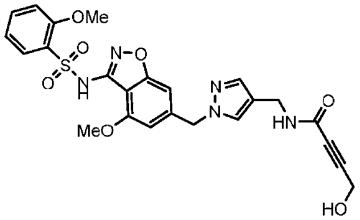




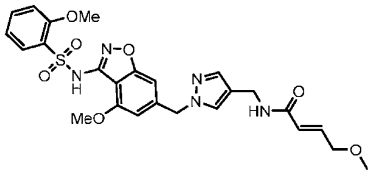


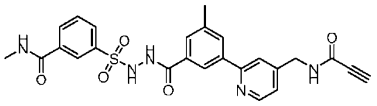


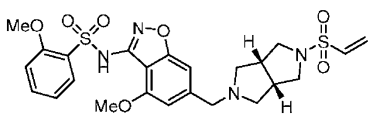


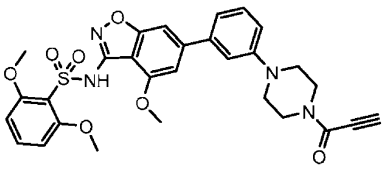


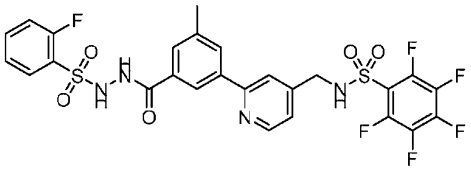
50

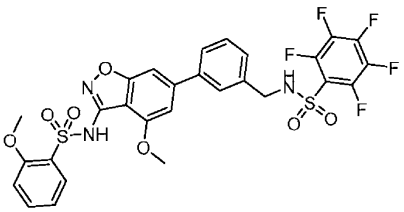


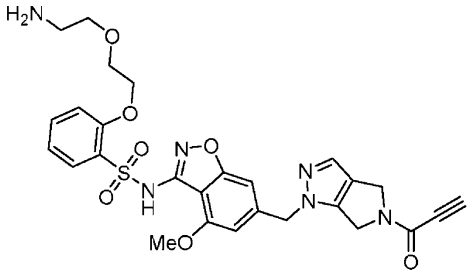


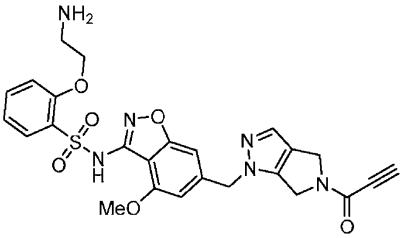


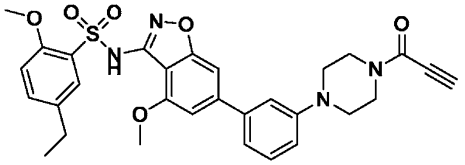


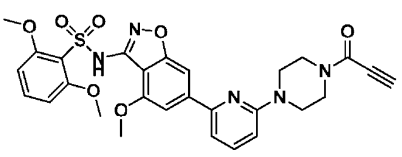


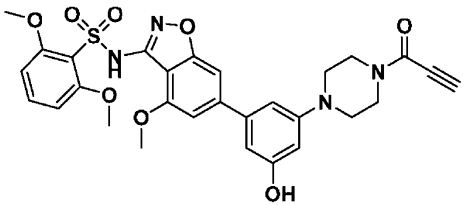


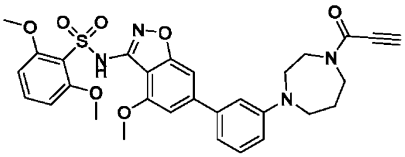


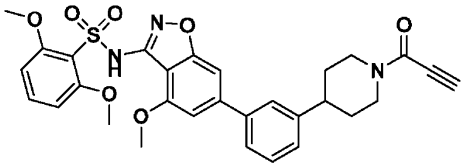


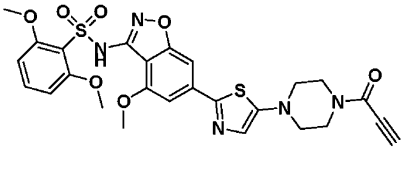


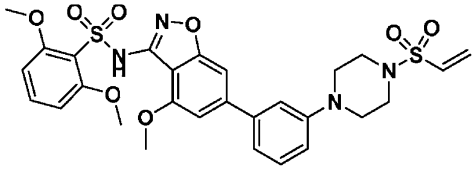


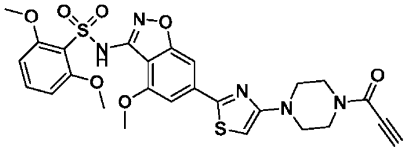


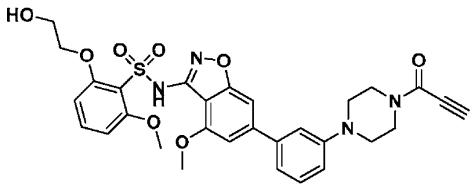


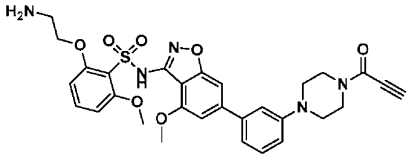


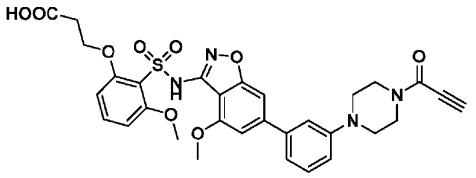


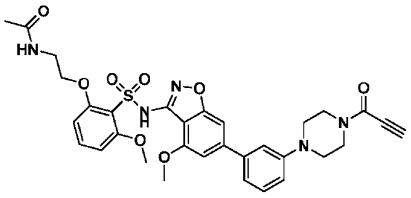


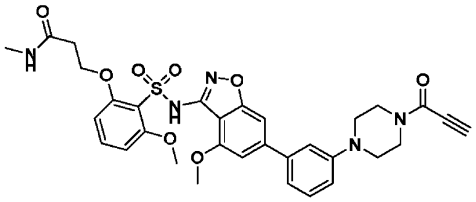


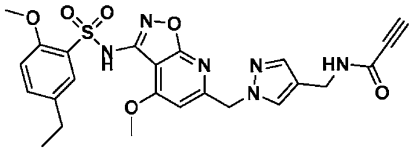


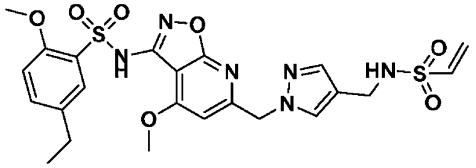


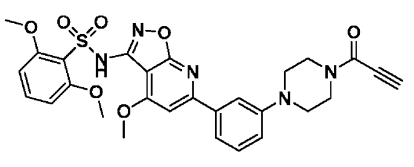


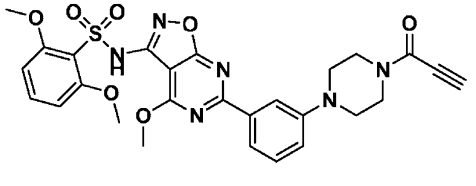


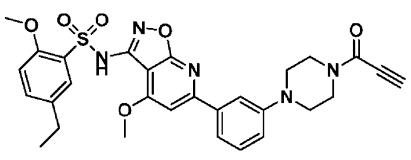


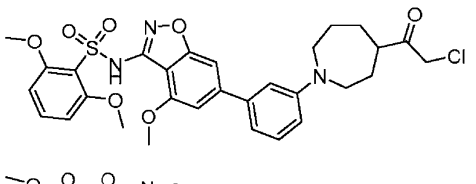


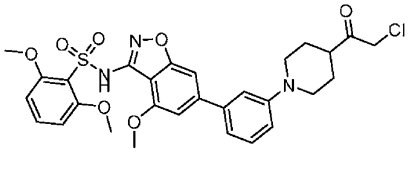


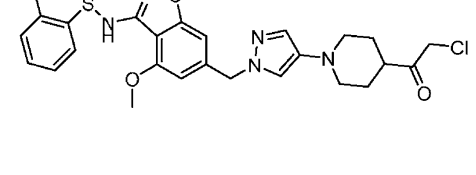


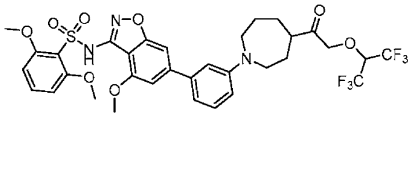


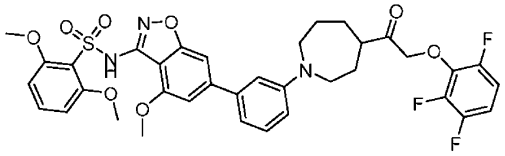


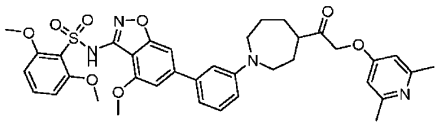


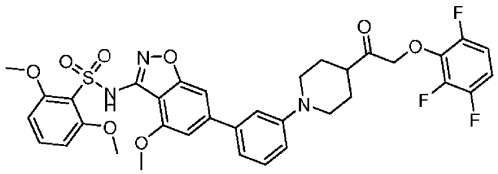


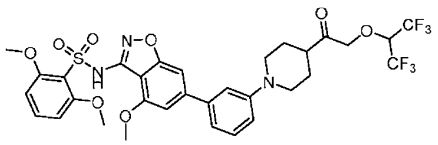


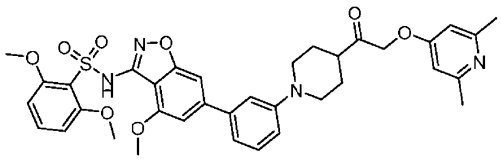


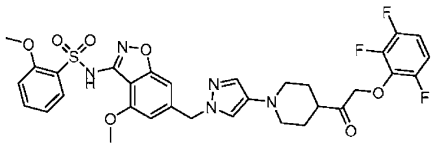


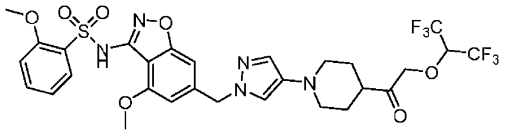


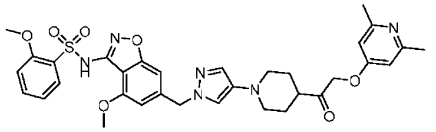


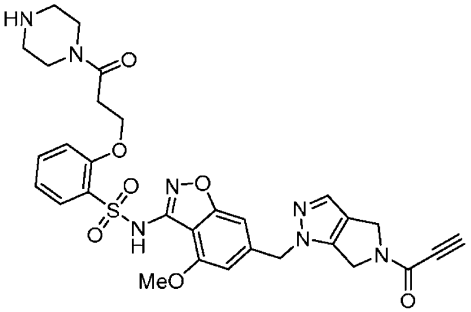


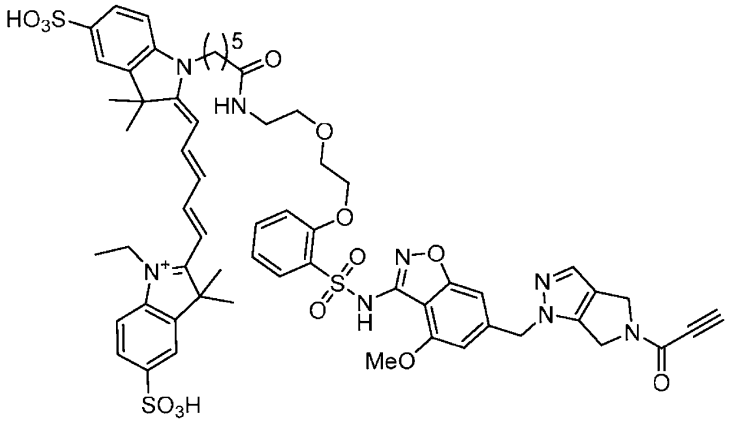


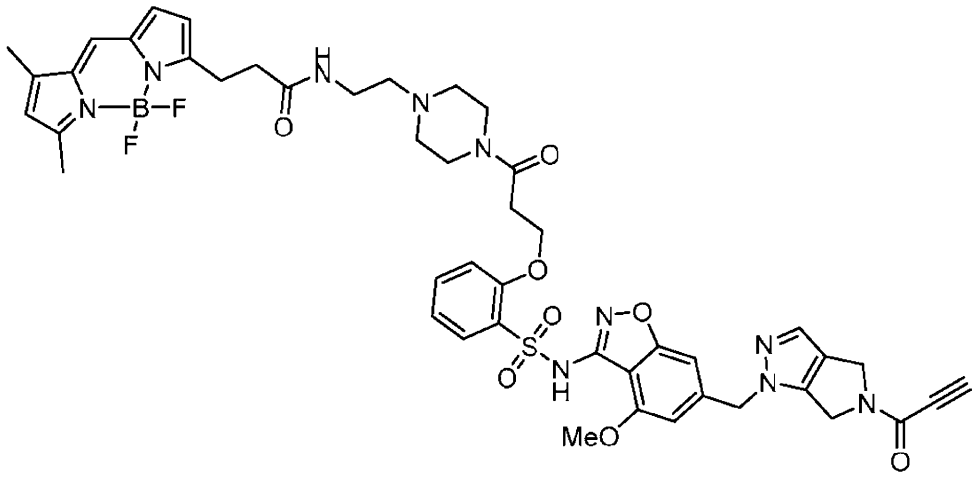












から選択される、請求項１に記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩。

【請求項６１】

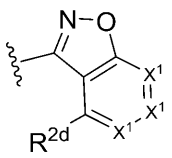
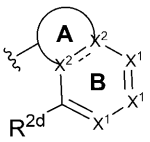
Ｒ^{1}は、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキル；Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキルであって、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルは、１、２、または３個のＲ^{1a}で任意に置換されている、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたフェニル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換されたナフチル；１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリール；または１、２、または３個のＲ^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールであり；

各Ｒ^{1a}は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

各Ｒ^{1b}は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、シアノ及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$－シクロアルキルオキシから独立して選択され；

Ｒ^{2}は、

【化３６】


（ａ）、

（ｂ）、及び

（ｃ）

からなる群から選択され；

環（ａ）について、

Ｒ^{2b}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；

１つのＸ^{1}は、Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）であり、他の２つのＸ^{1}は、Ｎ及びＣＲ^{2e}から独立して選択され；

Ｃ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{2c}）は、Ｒ^{2d}に対してメタ位にあり；

Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｒ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；Ｒ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはＲ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換

された１０員二環式ヘテロアリールであり；

各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、－$(CH_2)_{0-1}NH_2$、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

環（ｂ）について、

１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、Ｎ及びCR^{2e}から独立して選択され；

R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；

R^{2c2}は、C_1-C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、－CH_2NH_2、C_1-C_6アルコキシ、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－$CH_2NHC(O)R^{2f}$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

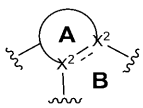
R^{2c3}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8シクロアルキルオキシであり；

各R^{2c1}は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、－ＣＮ、－CH_2NH_2、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－$CH_2NHC(O)R^{2f}$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

環（ｃ）について、

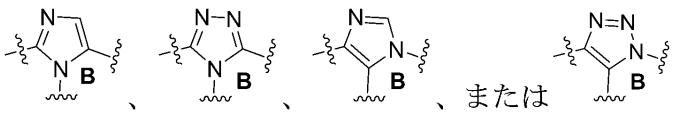
１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、Ｎ及びCR^{2e}から独立して選択され；

【化３７】



は、

【化３８】



、または

であり；

R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであ

り；R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールであり；R^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された９員二環式ヘテロアリールであり；またはR^{2c}は、１、２、または３個のR^{2c1}で任意に置換された１０員二環式ヘテロアリールであり；

各R^{2c1}は、独立して、H、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルカルボニル、－CN、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、$-CH_2NH_2$、－NH（C_1-C_6アルキル）、－N（C_1-C_6アルキル）$_2$、$-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、５または６員単環式ヘテロアリール、または９または１０員二環式ヘテロアリールであり；R^{2f}は、C_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、またはC_3-C_6シクロアルキルC_1-C_3アルキルであり；

R^{2d}は、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはC_3-C_8-シクロアルキルオキシであり；

各R^{2e}は、独立して、水素、ハロ、C_1-C_3アルキル、シクロプロピル、$-CHF_2$、$-CF_3$、C_1-C_4アルコキシ、$-OCHF_2$、または$-OCF_3$である、

請求項１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項６２】

R^1は、C_3-C_8-シクロアルキルアルキルであって、前記C_3-C_8-シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3-C_8-シクロアルキルアルキル、または１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項６３】

R^1は、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されたC_3-C_8-シクロアルキルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項６４】

R^1は、C_3-C_8-シクロアルキルアルキルであって、前記C_3-C_8-シクロアルキルアルキルは、１、２、または３個のR^{1a}で任意に置換されている、前記C_3-C_8-シクロアルキルアルキルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項６５】

R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたフェニルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項６６】

R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換されたナフチルである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項６７】

R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された５または６員単環式ヘテロアリールである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項６８】

R^1は、１、２、または３個のR^{1b}で任意に置換された８～１０員二環式ヘテロアリールである、請求項６１に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項６９】

各R^{1a}は、独立して、Ｈである、請求項６１～６４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項７０】

各R^{1b}は、Ｈ、ハロ、及びC_1－C_6アルコキシから独立して選択される、請求項６１、６２、及び６５～６７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項７１】

R^{2d}は、ハロ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3アルコキシ、またはC_3－シクロアルキルオキシである、請求項６１～７０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項７２】

R^{2d}は、C_1－C_6アルコキシ、好ましくはC_1－C_3アルコキシ、好ましくはメトキシである、請求項６１～７０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項７３】

R^{2e}は、独立して、水素、フルオロ、C_1－C_3アルキル、シクロプロピル、－CHF_2、－CF_3、C_1－C_4アルコキシ、－$OCHF_2$、または－OCF_3である、請求項６１～７２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項７４】

１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、それぞれCR^{2e}であり、好ましくはそれぞれがＣＨである、請求項６１～７３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項７５】

１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、２つ目のX^1は、Ｎであり、３つ目のX^1は、CR^{2e}、好ましくはＣＨである、請求項６１～７４のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

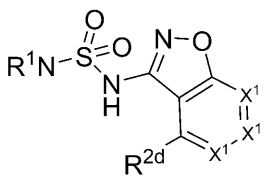
【請求項７６】

１つのX^1は、Ｃ（CH_2R^{2c}）であり、他の２つのX^1は、それぞれＮである、請求項６１～７３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項７７】

前記式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｉ）：

【化３９】



（Ｉｉ）

による、請求項６１～７６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項７８】

R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリール；１または２個のR^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式；R^{2c}

^{2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された８または９員二環式複素環式；R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、請求項６１～７７のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項７９】

R^{2c}は、８または９員二環式複素環式、好ましくは、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基（好ましくはピラゾリル）であり、R^{2c}は、１または２個のR^{2c1}で任意に置換されている、請求項７８に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項８０】

R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリール、好ましくはピラゾリルである、請求項７８に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項８１】

R^{2c}は、８または９員二環式複素環式、好ましくは、非芳香族環式基に縮合された５員ヘテロアリール基（好ましくはピラゾリル）であり、R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつR^{2c3}で任意に置換されている、請求項７８に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項８２】

R^{2c}は、R^{2c2}で置換され、かつ１または２個のR^{2c3}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリール、好ましくはピリジニルである、請求項７８に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項８３】

R^{2c2}は、C_1－C_6アルキルカルボニル、－ＣＮ、－CH_2NH_2、または－$CH_2NHC(O)R^{2f}$、－$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$であり；$R^{2f}$は、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、または$C_3$－$C_6$シクロアルキル$C_1$－$C_3$アルキルである、請求項７８及び８０～８２のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

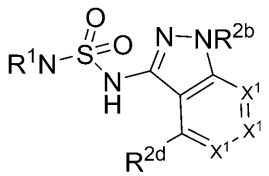
【請求項８４】

各R^{2c3}は、水素である、請求項７８及び８０～８３のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項８５】

前記式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｈ）：

【化４０】



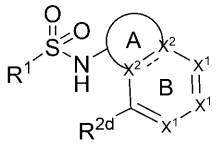
（Ｉｈ）

である、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項８６】

前記式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｊ）：

【化４１】



（Ｉｊ）

である、請求項６１～７６のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項８７】

Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールであり；Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式であり；Ｒ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、請求項８５または８６に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項８８】

Ｒ^{2c}は、１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された５員単環式ヘテロアリールである、請求項８５または８６に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項８９】

１または２個のＲ^{2c1}で任意に置換された８または９員二環式複素環式、請求項８５または８６に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項９０】

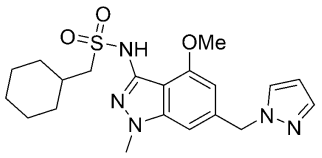
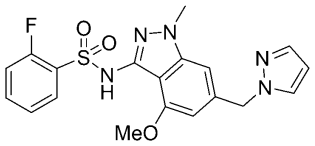
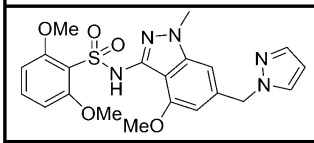
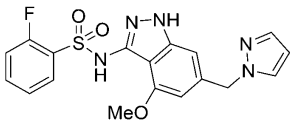
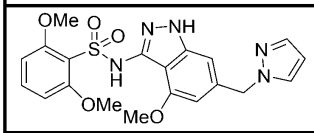
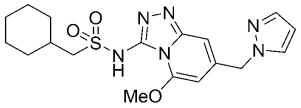
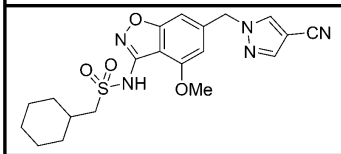
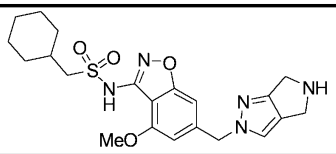
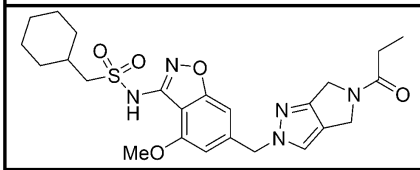
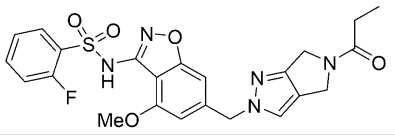
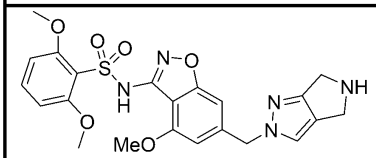
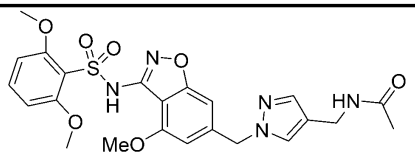
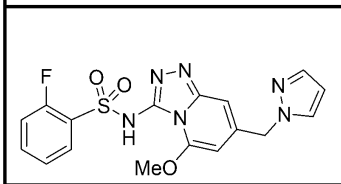
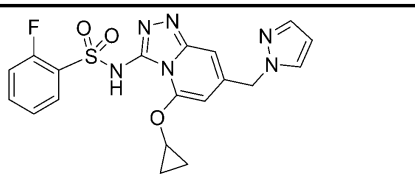
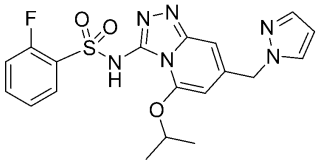
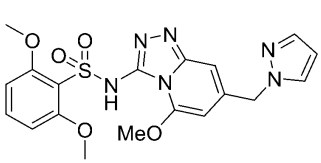
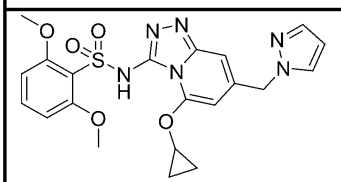
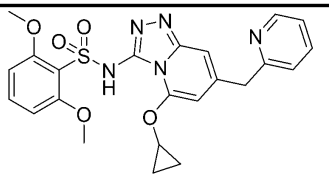
Ｒ^{2c}は、１、２、または３個のＲ^{2c1}で任意に置換された６員単環式ヘテロアリールである、請求項８５または８６に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項９１】

各Ｒ^{2c1}は、水素であり；または１つのＲ^{2c1}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルカルボニル、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、及び－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{2f}、－（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ^{2f}から選択され、Ｒ^{2f}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、またはＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；他の１または２つのＲ^{2c1}は、それぞれ水素であり；または１つのＲ^{2c1}は、－ＣＮであり、他の１または２つのＲ^{2c1}は、それぞれ水素である、請求項６１～７９及び８５～９０のいずれか１項に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩（複数可）；及び／またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項９２】

【化４２】

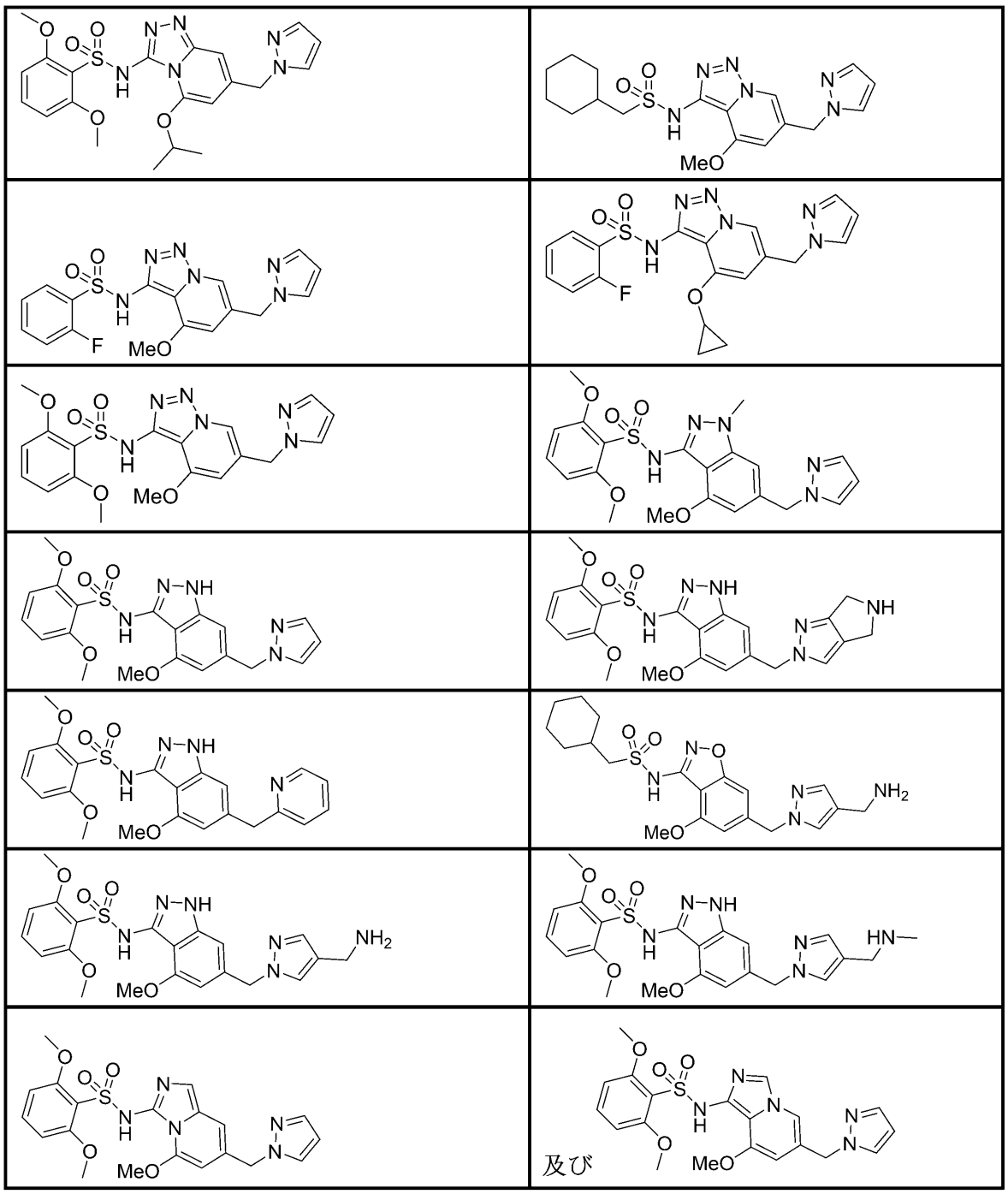
10

20

30

40

50



から選択される、請求項６１に記載の化合物またはその位置異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩。

【請求項９３】

請求項１～９２のいずれか１項に記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩；及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物。

【請求項９４】

ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、ＭＹＳＴファミリーリジンアセチルトランスフェラーゼを阻害することによって病態、疾患、または障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に治療的有効量の請求項１～９２のいずれか１項に記載の化合物またはその

立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩または治療的有効量の請求項９３に記載の組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項９５】

前記病態、疾患、または障害は、過剰増殖性障害またはがんである、請求項９４に記載の方法。

【請求項９６】

前記がんは、以下：白血病、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、前立腺癌、肺癌、黒色腫、乳癌、乳管癌、結腸及び直腸癌、結腸癌、扁平上皮癌、胃癌、副腎皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、脳腫瘍、女性生殖系の癌、男性生殖系の癌（精巣癌及び陰茎癌を含む）、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児期横紋筋肉腫、小児期肉腫、子宮内膜癌、子宮内膜肉腫、食道癌、眼癌、胆嚢癌、消化管癌、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞癌、下咽頭癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、悪性線維性組織球腫、悪性胸腺腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄腫、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経系癌、神経芽細胞腫、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、副甲状腺癌、咽頭癌、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、直腸癌、呼吸器系、網膜芽細胞腫、唾液腺癌、皮膚癌、胆道癌、軟部組織肉腫、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、泌尿器系癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、内分泌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊髄軸腫瘍、膠芽腫、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、血管系、ワルデンストロームマクログロブリン血症及び／またはウィルムス腫瘍のうちの１つ以上から選択される、請求項９５に記載の方法。

【請求項９７】

前記がんは、以下：ＥＲ陽性乳癌を含む乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、膵臓癌、卵巣癌、及び血液癌（白血病またはリンパ腫を含む）のうちの１つ以上から選択される、請求項９５に記載の方法。

【請求項９８】

ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂを含む、ＭＹＳＴファミリーリジンアセチルトランスフェラーゼを阻害する方法であって、請求項１～９２のいずれか１項に記載の化合物；またはその立体異性体、立体異性体の混合物、及び／または薬学的に許容可能な塩を接触させることを含む、前記方法。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０００２

【補正方法】変更

【補正の内容】

【０００２】

本出願は、２０２３年５月３１日に作成された「ＩＳＴＸ１０２ＷＯ＿ＳＬ．ｘｍｌ」として名付けられたＸＭＬファイル（サイズ５４７９バイト）として本出願と共に提出されている配列表を含有し、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

本明細書では、式（Ｉ）の化合物が提供される。式（Ｉ）の化合物の調製のための方法及び式（Ｉ）の化合物の調製において有用な中間体が本明細書に記載されている。式（Ｉ）の化合物は、過剰増殖性疾患、障害または病態、例えば、がんの処置及び／または予防のためのリジンアセチルトランスフェラーゼ（ＫＡＴ）のＭＹＳＴファミリーの阻害剤として有用であり得る。特に、式（Ｉ）の化合物は、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂの阻害のために有用であり、ＫＡＴ６Ａ及びＫＡＴ６Ｂは、がんにおいて頻繁に変異し、過剰発現し、増幅され及び／または転座する酵素であり、それらの正常な発現、活性及び機能を改変する。薬学的組成物の製造におけるまたはがんを処置するための式（Ｉ）の化合物の使用がさらに記載される（他の抗がん剤と組み合わせてがんを処置するためのものを含む）。

【手続補正３】

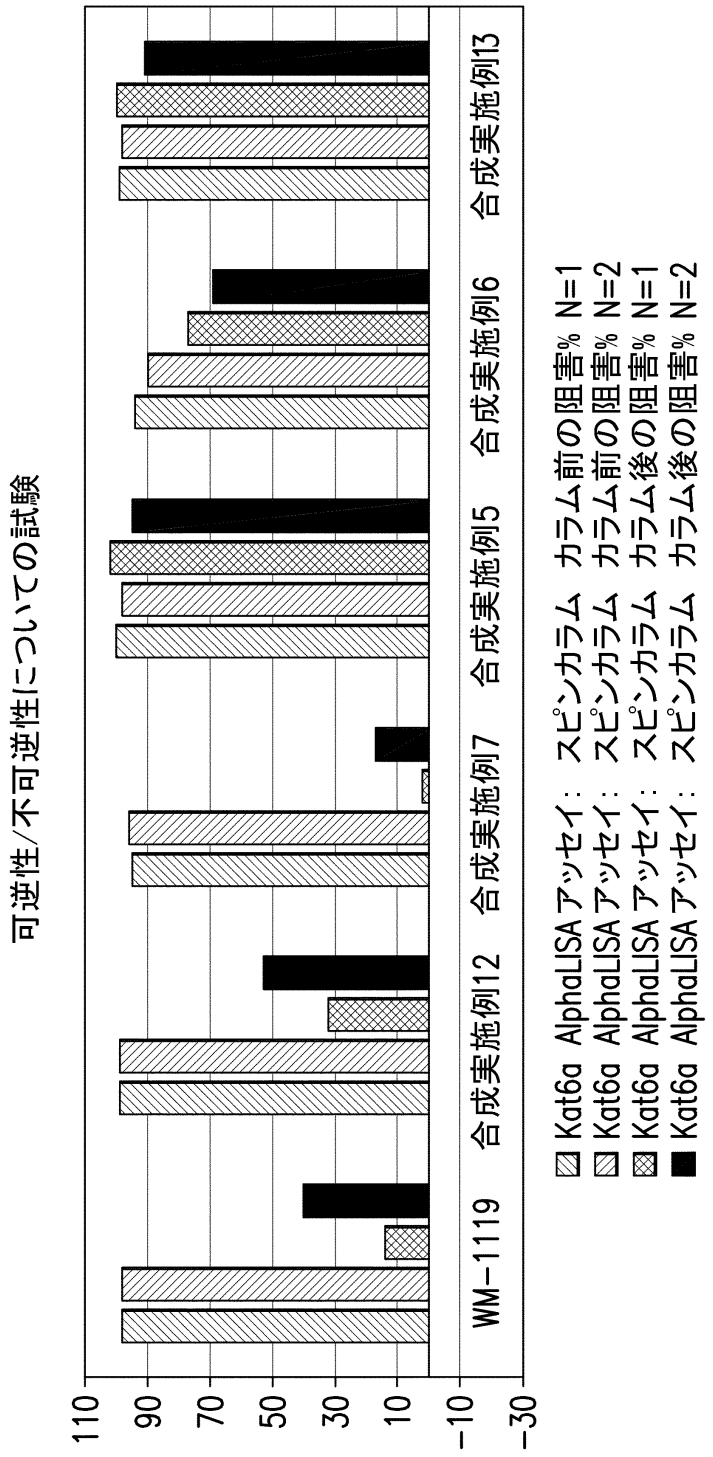
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００６】
酵素のＫＡＴファミリーの触媒メカニズムの重要な面は、アセチルドナーとして補因子Ａｃ－ＣｏＡを使用するリジン残基のアセチル化である。１つの可能性のある触媒メカニズムは、アセチル－酵素中間体を一時的に形成するためのアセチル共酵素Ａ（Ａｃ－ＣｏＡ）からのアセチル基の段階的移行である。このアセチル－酵素中間体は、後に、基質、典型的にはヒストン上のリジンに移行されるアセチル基の源である（Ｗａｐｅｎａａｒｅｔ　ａｌ．，２０１６）。ＫＡＴのＭＹＳＴファミリーにおいて、以下の矢印に示されるように、触媒サイクルの一部として一時的にアシル化される保存されたシステインが存在する。
ＫＡＴのＭＹＳＴファミリーのＡｃ－ＣｏＡ結合部位の近傍のアミノ酸配列アライメント
【化１】

KAT5 ESTEDYNVACILTLPPYQRR (配列番号 1)
KAT8 ESPDGNNVACILTLPPYQRR (配列番号 2)
KAT7 NSFLNYNVSCILTMPQYMRQ (配列番号 3)
KAT6A HCQQKYNVSCIMILPQYQRK (配列番号 4)
KAT6B LCQQKYNVSCIMIMPQHQRQ (配列番号 5)



１つの実施形態では、本開示は、この保存されたシステインに共有結合的に結合し得る化合物を提供する。
【手続補正４】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図１
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図１】


可逆性/不可逆性についての試験
110
90
70
50
30
10
−10
−30
WM−1119
合成実施例12
合成実施例7
合成実施例5
合成実施例6
合成実施例13
Kat6a AlphaLISA アッセイ： スピンカラム カラム前の阻害% N=1
Kat6a AlphaLISA アッセイ： スピンカラム カラム前の阻害% N=2
Kat6a AlphaLISA アッセイ： スピンカラム カラム後の阻害% N=1
Kat6a AlphaLISA アッセイ： スピンカラム カラム後の阻害% N=2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064984

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/46 C07D231/12 C07D231/38 C07D307/85 C07D401/04
C07D413/08 C07D413/10 C07D413/14 C07D471/04 C07D487/04
C07D519/00 A61P35/00 A61K31/519
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/254989 A1 (PFIZER [US]; CTXT PTY LTD [AU]) 24 December 2020 (2020-12-24) examples 12-15,16-18, 20,21,25-28,33,44,47,51,59,62,68,72-74,80-84,131,132; page 1, line 10 - page 1, line 15; claims	1-99
X	US 2020/399258 A1 (BOZIKIS YLVA ELISABET BERGMAN [AU] ET AL) 24 December 2020 (2020-12-24) paragraph [0003]; claims; examples	1-99
X	WO 2020/002587 A1 (CTXT PTY LTD [AU]) 2 January 2020 (2020-01-02) page 1, line 3 - page 5, line 2; claims; examples 18, 21-42	1-99

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 June 2023	05/07/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064984

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/243491 A1 (CTXT PTY LTD [AU]) 26 December 2019 (2019-12-26) examples 92,102,105,125,126, 130,131,136,140,142-144,146,147,177-179,190-192,196,202,237,238,241,243,245-252; page 1, line 3 - page 5, line 4; claims	1-99

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064984

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/064984

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020254989 A1	24-12-2020	AU 2020295006 A1	20-01-2022
		US 2022251075 A1	11-08-2022
		WO 2020254989 A1	24-12-2020
US 2020399258 A1	24-12-2020	AU 2020296361 A1	06-01-2022
		BR 112021025528 A2	19-04-2022
		CA 3143666 A1	24-12-2020
		CL 2021003372 A1	07-10-2022
		CN 114364672 A	15-04-2022
		CO 2021017504 A2	17-01-2022
		CR 20210627 A	08-02-2022
		EC SP21091615 A	31-01-2022
		EP 3986890 A1	27-04-2022
		IL 288802 A	01-02-2022
		JP 2022537285 A	25-08-2022
		KR 20220024671 A	03-03-2022
		MA 56525 A	27-04-2022
		PE 20220808 A1	20-05-2022
		TW 202115048 A	16-04-2021
		US 2020399258 A1	24-12-2020
		US 2023174522 A1	08-06-2023
		UY 38752 A	29-01-2021
		WO 2020254946 A1	24-12-2020
WO 2020002587 A1	02-01-2020	AU 2019294533 A1	26-11-2020
		CA 3101255 A1	02-01-2020
		EP 3813813 A1	05-05-2021
		JP 2021528454 A	21-10-2021
		TW 202012379 A	01-04-2020
		US 2021213004 A1	15-07-2021
		WO 2020002587 A1	02-01-2020
WO 2019243491 A1	26-12-2019	AR 114972 A1	11-11-2020
		AU 2019289888 A1	12-11-2020
		BR 112020025869 A2	23-03-2021
		CA 3101238 A1	26-12-2019
		CL 2020003219 A1	11-06-2021
		CN 112334466 A	05-02-2021
		CO 2020014586 A2	08-03-2021
		CR 20210032 A	11-02-2021
		CU 20200096 A7	06-08-2021
		DO P2020000249 A	28-02-2021
		EA 202092451 A1	16-03-2021
		EC SP20075270 A	26-02-2021
		EP 3810602 A1	28-04-2021
		GE P20227403 B	10-08-2022
		IL 279554 A	31-01-2021
		JP 2021529738 A	04-11-2021
		KR 20210022655 A	03-03-2021
		MA 52948 A	28-04-2021
		NI 202000092 A	23-03-2021
		PE 20210181 A1	29-01-2021
		PH 12020500673 A1	31-05-2021
		SG 11202010450V A	28-01-2021
		TW 202016103 A	01-05-2020
		US 2020039945 A1	06-02-2020
		US 2022153710 A1	19-05-2022
		UY 38270 A	31-01-2020

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/064984

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2019243491 A1	26-12-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
C07D 413/06 (2006.01)	C07D	413/06	CSP	
A61K 31/343 (2006.01)	A61K	31/343		
C07D 307/85 (2006.01)	C07D	307/85		
C07D 213/40 (2006.01)	C07D	213/40		
A61K 31/44 (2006.01)	A61K	31/44		
A61K 31/4433(2006.01)	A61K	31/4433		
C07D 405/12 (2006.01)	C07D	405/12		
A61K 31/4025(2006.01)	A61K	31/4025		
A61K 31/444 (2006.01)	A61K	31/444		
C07D 401/04 (2006.01)	C07D	401/04		
C07D 261/20 (2006.01)	C07D	487/04	137	
A61K 31/496 (2006.01)	C07D	261/20		
C07D 471/04 (2006.01)	A61K	31/496		
A61K 31/437 (2006.01)	C07D	471/04	104	
C07D 231/56 (2006.01)	A61K	31/437		
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	231/56	F	
A61K 31/4439(2006.01)	C07D	413/14		
C07D 417/04 (2006.01)	A61K	31/4439		
A61K 31/551 (2006.01)	C07D	417/04		
C07D 213/74 (2006.01)	A61K	31/551		
A61K 31/423 (2006.01)	C07D	213/74		
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	471/04	106H	
C07D 498/04 (2006.01)	A61K	31/423		
A61K 31/416 (2006.01)	C07D	413/12		
	C07D	498/04	101	
	A61K	31/416		

(32)優先日 令和4年12月22日(2022.12.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

サン カルロス， クリフトン アベニュー ２３７， ケアオブ アイソステリックス， インコーポレイテッド
(72)発明者 ビュレス， マーク
アメリカ合衆国， カリフォルニア州， サン カルロス， クリフトン アベニュー ２３７， ケアオブ アイソステリックス， インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 BC07 BC17 BC21 BC37 BC50 BC68
BC82 CB03 CB05 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01
MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20

【要約の続き】

図１