

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-504628

(P2017-504628A)

(43) 公表日 平成29年2月9日 (2017. 2. 9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 5 0
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	4 C O 6 3
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 7 E	4 C O 6 5
C O 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 7 2
C O 7 D 473/32 (2006.01)	C O 7 D 473/32	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 126 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-548199 (P2016-548199)	(71) 出願人	000185983
(86) (22) 出願日	平成27年1月30日 (2015. 1. 30)		小野薬品工業株式会社
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月22日 (2016. 7. 22)		大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号
(86) 国際出願番号	PCT/JP2015/053314	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開番号	W02015/115673		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開日	平成27年8月6日 (2015. 8. 6)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	特願2014-17798 (P2014-17798)		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成26年1月31日 (2014. 1. 31)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100150810
			弁理士 武居 良太郎
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 縮合イミダゾール化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) で表される化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはプロドラッグを提供する（それらの特性は、明細書において定義される）。式 (I) で表される化合物は、 γ -アミノ酪酸A受容体サブユニット $\alpha 5$ ($GABA_A \alpha 5$) に対する親和性および選択性を有し、 $GABA_A \alpha 5$ のネガティブアロステリックモジュレーター ($GABA_A \alpha 5$ NAM) として作用するため、それらはアルツハイマー病などの $GABA_A \alpha 5$ に関連する疾患の予防および/または処置に有用である。

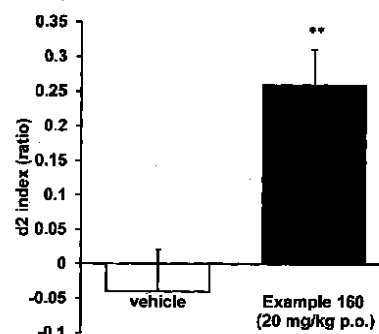
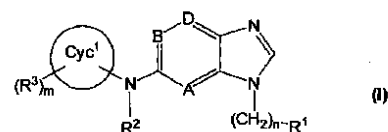
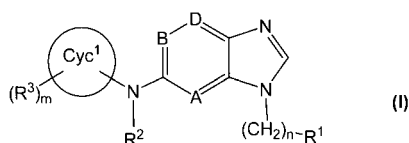


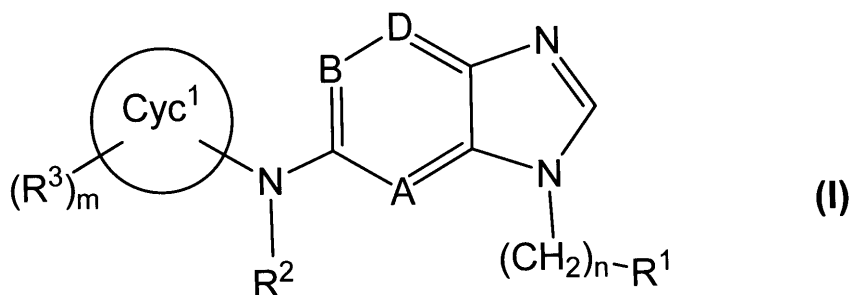
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(式中、

A は、C R⁴ または N を表し、

B は、C R⁵ または N を表し、

D は、C R⁶ または N を表し、

C y c¹ は、(1) 部分的に飽和されてもよい、5～15 員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族炭素環、または、(2) 部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～15 員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族複素環を表し、

20

R¹ は、(1) ハロゲンおよびハロゲンで置換されてもよい C 1～4 アルキルから独立して選択される 1 つもしくは複数の基で置換されてもよい、1 つの炭素原子が酸素で置換されてもよい 3～5 員のシクロアルキル、または、(2) ハロゲンで置換されてもよい C 1～4 アルキルを表し、

R² は、水素または C 1～4 アルキルを表し、

R³ は、(1) オキソ、(2) ハロゲン、(3) シアノ、(4) ヒドロキシ、(5) R⁷ で置換されてもよい C 1～6 アルキル、(6) R⁷ で置換されてもよい C 1～6 アルコキシ、(7) R⁸ で置換されてもよい、1 つの炭素原子が酸素で置換されてもよい 3～5 員のシクロアルキル、(8) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸ で置換されてもよい、5～12 員の単環式もしくは二環式の芳香族炭素環、または、(9) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸ で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～12 員の単環式もしくは二環式の芳香族複素環を表し、

30

R⁴ は、水素またはハロゲンを表し、

R⁵ は、(1) 水素、(2) ハロゲン、(3) ヒドロキシ、(4) シアノ、(5) R⁹ で置換されてもよい C 1～6 アルキル、(6) R⁹ で置換されてもよい C 2～6 アルケニル、(7) R⁹ で置換されてもよい C 1～6 アルコキシ、(8) R⁹ で置換されてもよい C 1～6 アルキルカルボニル、または、(9) R⁹ で置換されてもよい、1 つの炭素原子が酸素で置換されてもよい 3～5 員のシクロアルキルを表し、

40

R⁶ は、水素、ハロゲン、またはハロゲンで置換されてもよい C 1～4 アルキルを表し、

R⁷ は、(1) ハロゲン、(2) ヒドロキシ、(3) C 1～4 アルコキシ、または、(4) 1 つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される 1 つもしくは複数の基で置換されてもよい、3～5 員のシクロアルキルを表し、

R⁸ は、(1) オキソ、(2) ハロゲン、(3) シアノ、(4) ヒドロキシ、(5) ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される 1 つまたは複数の基で置換されてもよい

50

C 1－6 アルキル、または、(6) ハロゲンおよびヒドロキシ基から独立して選択される 1 つもしくは複数の基で置換されてもよい、3～5 員のシクロアルキルを表し、

R⁹は、ハロゲンまたはヒドロキシを表し、

n は、0～2 の整数を表し、

m は 0～7 の整数を表し、m が 2～7 の整数を表すとき、各 R³は、同じであっても異なってもよく、

但し、A が CH であり、B が N であり、D が CH であり、n は 1 であり、R¹はシクロプロピルであり、R²は水素であるとき、C y c¹はベンゼン、ピリジン、ピラゾールまたはベンゾジオキソールでなく、

但し、

10

(a) D が CH であり、(1) R¹がハロゲンで置換されてもよい C 1－4 アルキルであるか、または、(2) n が 0 であり、R¹がシクロアルキルである、式 (I) で表される化合物、

(b) (9-イソプロピル-6-メチル-9H-プリン-2-イル)-(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-アミン、

(c) 9-ブチル-6-クロロ-N-(6-エトキシピリジン-3-イル)-9H-プリン-2-アミン、

(d) 4-[(6-クロロ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)アミノ]ベンゾニトリル、

(e) 6-クロロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-N-フェニル-9H-プリン-2-アミン、および、

20

(f) 6-クロロ-9-(プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-9H-プリン-2-アミン

は除外される。)

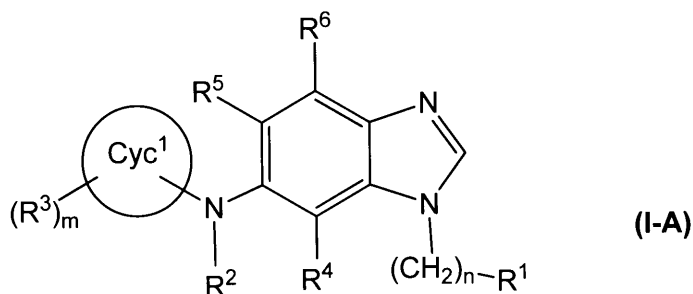
で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、その N-オキシド、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグ。

【請求項 2】

式 (I-A) で表される化合物：

【化 2】

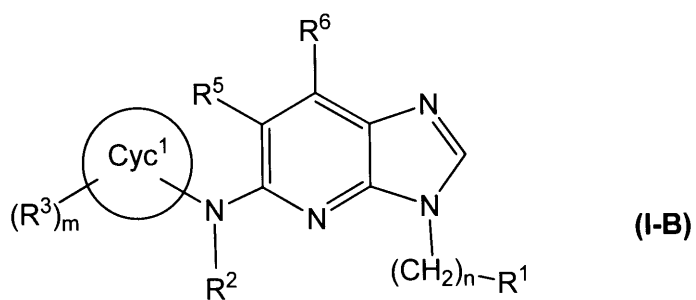
30



40

式 (I-B) で表される化合物：

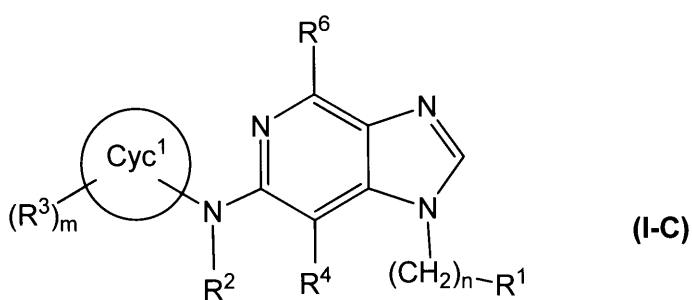
【化 3】



10

式 (I C) で表される化合物：

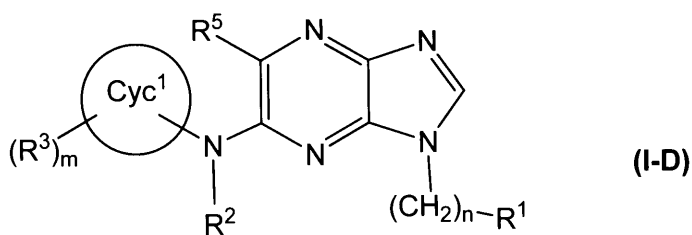
【化 4】



20

式 (I - D) で表される化合物：

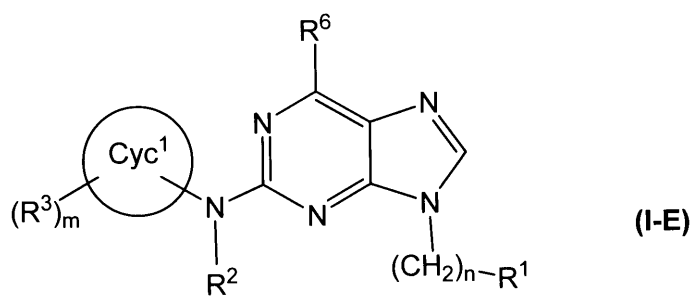
【化 5】



30

または、式 (I - E) で表される化合物

【化 6】



40

であり、

50

式中、全ての記号は、請求項 1 の記述と同じ意味を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^6 がハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよい C 1 - 4 アルキルを表す、式 (I - A)、(I - B)、(I - C) または (I - E) で表される化合物である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 がシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、 n - プロピル、またはイソプロピルを表し、そのいずれも 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

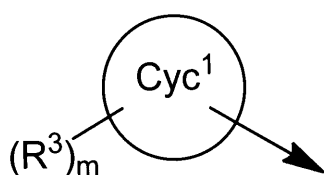
n が 0 または 1 を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が水素を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

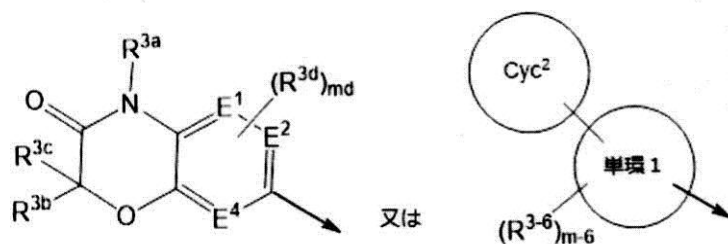
【請求項 7】

【化 7】



が、

【化 8】



(式中、

E^1 、 E^2 および E^4 は各々独立して炭素原子または窒素原子を表し、但し、 E^1 、 E^2 および E^4 のうちの少なくとも 2 つが炭素原子であり、

R^{3a} は、(1) 水素、(2) ハロゲン、ヒドロキシ、およびメトキシから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい C 1 - 4 アルキル、または、(3) シクロアルキルの 1 つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、 p が 0 または 1 を表す $-(CH_2)_p-$ (3 ~ 5 員のシクロアルキル) を表し、

R^{3b} および R^{3c} は、各々独立して (1) 水素、(2) ハロゲン、または、(3) C 1 - 4 アルキルを表し、

R^{3d} は、ハロゲンまたは C 1 - 4 アルキルを表し、

md は、0 ~ 2 の整数を表し、 md が 2 を表すとき、各 R^{3d} は同じであっても異なってもよく、

単環¹ は、(1) 部分的に飽和されてもよい 5 ~ 7 員の単環式芳香族炭素環、または、(2) 部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 7 員の単環式芳香族複素環を表し、

Cyc²は、(1) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式芳香族複素環、または、(2) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシルから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～5個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～12員の二環式芳香族複素環を表し、

R³⁻⁶は、ハロゲンまたは1～3個のハロゲンで置換されてもよいC1～4アルキルを表し、

m-6は、0～2を表し、m-6が2を表すとき、各R³⁻⁶は同じであっても異なってもよく、並びに

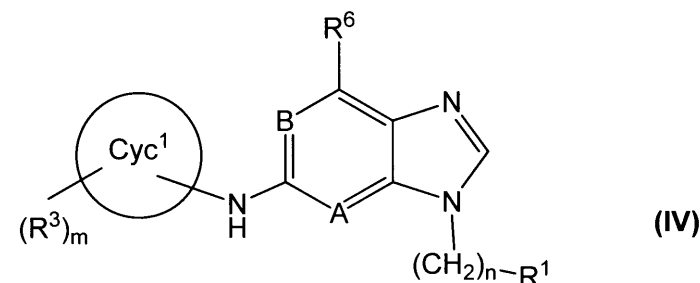
矢印は、N(R²)への結合位置を表す。)

を表す、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

式(IV)：

【化9】



(式中、

AはCR⁴またはNを表し、

Bは、CR⁵またはNを表し、

R¹は、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、n-プロピル、またはイソプロピルを表し、そのいずれも1～3個のハロゲンで置換されてもよく、

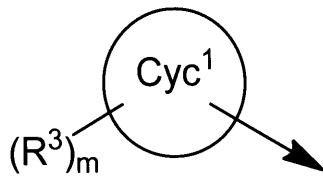
R⁴は、水素またはハロゲンを表し、

R⁵は、(1) 水素、(2) ハロゲン、(3) ヒドロキシ、(4) シアノ、(5) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキル、(6) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC2～4アルケニル、(7) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルコキシ、(8) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルカルボニル、または、(9) ハロゲンおよびヒドロキシルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキルを表し、

R⁶は、ハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいメチルを表し、

nは、0または1を表し、

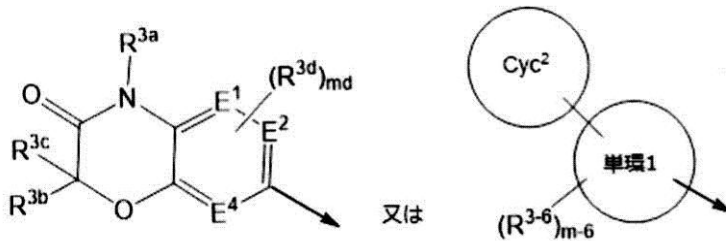
【化 1 0】



は、

10

【化 1 1】



20

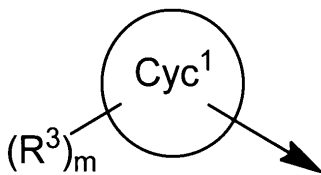
を表し、

式中、全ての記号は、請求項 7 の記述と同じ意味を有する。)

で表される、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

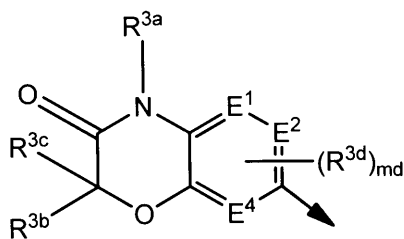
【化 1 2】



30

が、

【化 1 3】



40

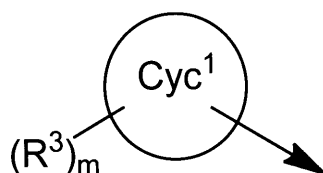
を表し、

式中、全ての記号が、請求項 7 の記述と同じ意味を有する、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

50

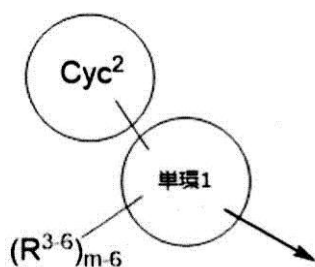
【化 1 4】



10

が、

【化 1 5】



20

を表し、

式中、全ての記号が、請求項 7 の記述と同じ意味を有する、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

単環¹が、0 ～ 2 個の窒素原子を有する 6 員の単環式芳香環を表し、Cyc²が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1 ～ 3 個の基で置換されてもよい C 1 - 4 アルキルから選択される 1 ～ 3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員の含窒素単環式芳香族複素環を表す、請求項 1 ～ 8 または 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 1 2】

単環¹が、ベンゼンまたはピリジンを表す、請求項 1 ～ 8、1 0 または 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

以下からなる群：

- (1) 4-シクロプロピル-7-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、
- (2) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、
- (3) 6-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-6-イル)アミノ)-3-メチルベンゾ[d]オキサゾル-2(3H)-オン、
- (4) 7-((9-(シクロプロピルメチル)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-4-(2-メトキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、
- (5) 7-((1-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-フルオロ-

40

50

1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ) -4-メチル-2 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン、

(6) 6-((1-(3, 3-ジフルオロシクロプロチル) メチル)-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-3-メチルベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H)-オン、

(7) 7-((1-(2-シクロプロピルエチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-メチル-2 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン、

(8) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-メチル-2 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン、

(9) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-メチル-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン、

(10) N-(6-(1 H-イミダゾール-1-イル) ピリジン-3-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-アミン、

(11) 1-(シクロプロピルメチル)-4, 5-ジフルオロ-N-(3-フルオロ-4-(1 H-イミダゾール-1-イル) フェニル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-アミン、

(12) 7-((3-(シクロプロピルメチル)-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) アミノ)-1-メチル-1 H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3 H)-オン、

(13) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-4-メチル-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン、

(14) 7-((1-ブチル-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-4-メチル-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン、

(15) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-4-メチル-2 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン、

(16) 6-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-1-メチル-1 H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3 H)-オン、

(17) 7-((9-(シクロプロピルメチル)-6-メチル-9 H-プリン-2-イル) アミノ)-4-エチル-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン、

(18) 6-((3-(シクロプロピルメチル)-7-(トリフルオロメチル)-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) アミノ)-1-メチル-1 H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3 H)-オン、

(19) N-(5-(1 H-イミダゾール-1-イル) ピリジン-2-イル)-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-アミン、

(20) N-(6-(1 H-イミダゾール-1-イル) ピリジン-3-イル)-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-アミン、

(21) 6-((3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) アミノ)-1-メチル-1 H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3 H)-オン、および

10

20

30

40

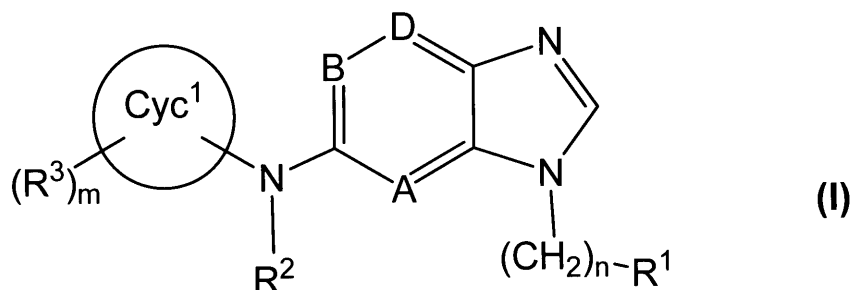
50

(22) 6-クロロ-7-((3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3(4H)-オン、
から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

式(I)：

【化16】



10

(式中、

20

AはCR⁴またはNを表し、

Bは、CR⁵またはNを表し、

Dは、CR⁶またはNを表し、

Cyc¹は、(1)部分的に飽和されてもよい、5～15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族炭素環、または(2)部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族複素環を表し、

R¹は、(1)ハロゲンおよびハロゲンで置換されてもよいC1～4アルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキル、または(2)ハロゲンで置換されてもよいC1～4アルキルを表し、

30

R²は、水素またはC1～4アルキルを表し、

R³は、(1)オキソ、(2)ハロゲン、(3)シアノ、(4)ヒドロキシ、(5)R⁷で置換されてもよいC1～6アルキル、(6)R⁷で置換されてもよいC1～6アルコキシ、(7)R⁸で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキル、(8)部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸で置換されてもよい、5～12員の単環式もしくは二環式の芳香族炭素環、または、(9)部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～12員の単環式もしくは二環式の芳香族複素環、を表し、

40

R⁴は、水素またはハロゲンを表し、

R⁵は、(1)水素、(2)ハロゲン、(3)ヒドロキシ、(4)シアノ、(5)R⁹で置換されてもよいC1～6アルキル、(6)R⁹で置換されてもよいC2～6アルケニル、(7)R⁹で置換されてもよいC1～6アルコキシ、(8)R⁹で置換されてもよいC1～6アルキルカルボニル、または、(9)R⁹で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキルを表し、

R⁶は、水素、ハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいC1～4アルキルを表し、

R⁷は、(1)ハロゲン、(2)ヒドロキシ、(3)C1～4アルコキシ、または、(4)ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキルを表し、

50

R^8 は、(1) オキソ、(2) ハロゲン、(3) シアノ、(4) ヒドロキシ、(5) ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよいC1-6アルキル、または、(6) ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい3-5員のシクロアルキルを表し、

R^9 は、ハロゲンまたはヒドロキシを表し、

n は、0-2の整数を表し、並びに

m は0-7の整数を表し、 m が2-7の整数を表すとき、各 R^3 は、同じであっても異なってもよく、

但し、AがCHであり、BがNであり、DがCHであり、 n が1であり、 R^1 がシクロプロピルであり、 R^2 が水素であるとき、 Cyc^1 はベンゼン、ピリジン、ピラゾールまたはベンゾジオキソールではない。) 10

で表される化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグを活性成分として含む、 γ -アミノ酪酸A受容体サブユニット $\alpha 5$ (GABA $\alpha 5$)のネガティブアロステリックモジュレーター。

【請求項15】

請求項1-13のいずれか1項に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグを活性成分として含む医薬組成物。

【請求項16】

GABA $\alpha 5$ のネガティブアロステリックモジュレーターである、請求項15に記載の医薬組成物。 20

【請求項17】

GABA $\alpha 5$ に関連する疾患の予防および／または処置のための剤である、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

GABA $\alpha 5$ に関連する疾患が、急性および／または慢性神経障害、認知障害、アルツハイマー病、記憶欠乏、軽度認知障害(MCI)、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性および／または認知症状、双極性障害、自閉症、ダウン症候群、I型神経線維腫症、睡眠障害、概日リズム障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、AIDSに起因する認知症、頭部外傷、ハンチントン舞蹈病、ピック病、クロイツェルト・ヤコブ病、精神病性障害、物質誘発性精神病性障害、不安障害、全般性不安障害、パニック障害、妄想性障害、強迫性障害、急性ストレス障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、不穏下肢症候群、認知欠損障害、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、神経精神病状態、精神病、注意欠陥多動障害、神経障害性疼痛、脳卒中、多発性硬化症(MS)、急性髄膜炎、アルコール症、胎児性アルコール症候群、注意障害、脳卒中後のCNSの状態、または認知強化要求である、請求項17に記載の医薬組成物。 30

【請求項19】

GABA $\alpha 5$ に関連する疾患が、アルツハイマー病、統合失調症、ダウン症候群または脳卒中後のCNSの状態である、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

請求項1-13のいずれか1項に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグと、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤および／またはN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体アンタゴニストとの組合せを含む医薬。 40

【請求項21】

哺乳動物に、請求項1-13のいずれか1項に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含む、GABA $\alpha 5$ に関連する疾患を予防および／または処置する方法。

【請求項22】

GABA $\alpha 5$ に関連する疾患の予防および／または処置における使用のための、請求項1-13のいずれか1項に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシ 50

ド、その溶媒和物またはそのプロドラッグ。

【請求項 23】

請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、その N-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグの、GABA_A α5 に関連する疾患を予防および／または処置するための医薬の製造への使用。

【発明の詳細な説明】

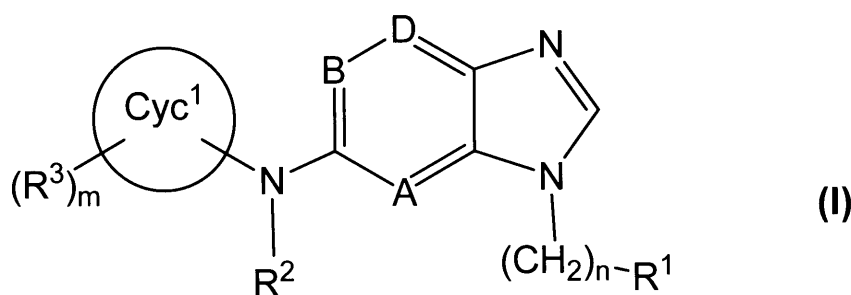
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) :

【化 1】

10



20

(式中、全ての記号は、以下の定義と同じ意味を有する。)で表される化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

α5サブユニットを含むγ-アミノ酪酸A受容体(GABA_A)イオンチャネルは、認知機能の鍵である海馬において高発現する。α5サブタイプ選択的なネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)活性を有する化合物は、げっ歯類の行動モデルにおいて認知を改善することが示されている(非特許文献1~3を参照)。同様の表現型が、α5サブユニットの点変異を有する動物で観察されている。これらの観察結果は、GABA_A α5NAMがアルツハイマー病のような認知障害を処置するか、またはヒトにおける認知の強化をもたらす可能性があることを示す。実際、α5サブタイプ選択的なNAMであるα5IAは、健常ボランティアの単語リスト学習において、アルコールにより誘発された記憶障害を防止することが示されている(非特許文献4を参照)。

30

【0003】

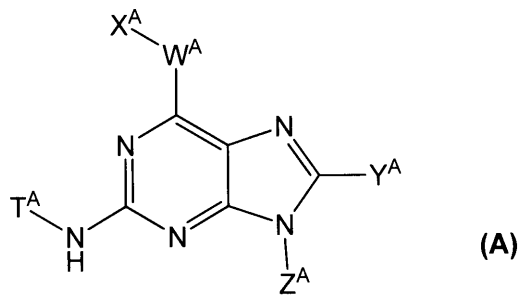
全てのGABA受容体サブタイプに対してNAM活性を示す化合物は、痙攣を生じさせるか、または痙攣誘発活性を有する。したがって、GABA_A α5に対する親和性および選択性を有し、GABA_A α5NAMとして作用する薬剤が望まれている。しかしながら、GABA受容体サブタイプ間の一次配列が高い相同性を有するため、ファミリー内の他のメンバーよりも1つのサブタイプに高い選択性を示す化合物を同定することが困難であることが解っている。

40

【0004】

一方、特許文献1では、式(A) :

【化 2】



10

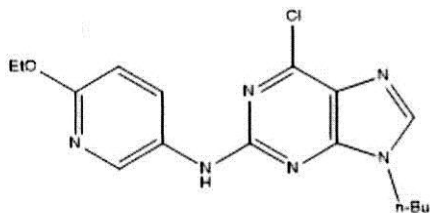
(式中、 W^A は酸素または硫黄であり、 X^A は、任意に置換されてもよい低級アルキル、任意に置換されてもよいアリール、または任意に置換されてもよいヘテロアリールであり、 Y^A は、水素または低級アルキルであり、 Z^A は、任意に置換されてもよい低級アルキルであり、および T^A は任意に置換されてもよいアリールまたは任意に置換されてもよいヘテロアリールである) で表される化合物が、選択的に $GABA_A$ 受容体と結合し、 $GABA_A$ 脳内受容体の非常に選択的なアゴニスト、アンタゴニストまたはインバースアゴニストであることを記載している。

【0005】

20

さらに、特許文献 1 は、以下の中間体化合物：

【化 3】



30

9-ブチル-6-クロロ-N-(6-エトキシピリジン-3-イル)-9H-プリン-2-アミン、を記載する。

【0006】

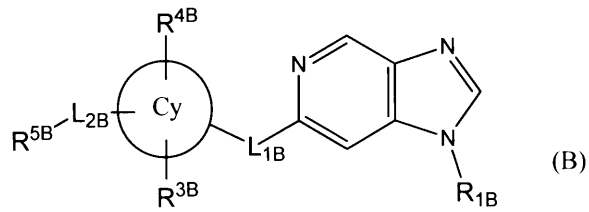
しかしながら、本発明の化合物は、特許文献 1 に記載されていない。特許文献 1 は $GABA_A \alpha 5$ を記載せず、ましてや $GABA_A \alpha 5$ の選択性について記載していない。式 (A) の化合物が $GABA_A$ 受容体と結合するという事実に基づき、特許文献 1 の発明者は、化合物を詳細に検討することなく、化合物の機能に関する全ての可能性に言及している (すなわち、 $GABA_A$ 受容体のアゴニスト、アンタゴニストまたはインバースアゴニストでもあり得る)。したがって、式 (A) の化合物の実際の機能は、特許文献 1 からは決定できない。すなわち、特許文献 1 には、選択的な $GABA_A \alpha 5$ NAM に関する記載も示唆も存在しない。

40

【0007】

特許文献 2 は、式 (B)：

【化 4】



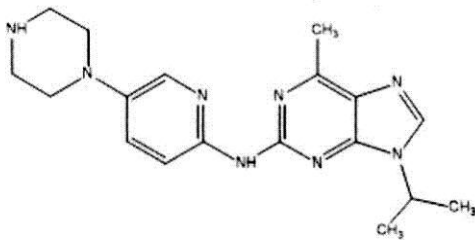
10

(式中、 R^{1B} は、各々任意に置換されてもよいMe、Etまたはシクロプロピルであり、 L_{1B} は $-NR^{2B}-$ であり、Cyはフェニルであり、 L_{2B} は存在せず、 R^{5B} は、1～4個のヘテロ原子を含む任意に置換されてもよい5～6員のヘテロアリールである)で表される化合物を記載する。

【0008】

特許文献3は、以下の化合物：

【化 5】



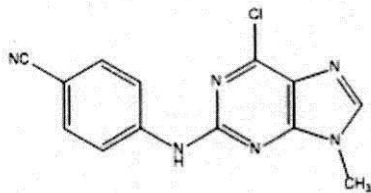
20

(9-イソプロピル-6-メチル-9H-プリン-2-イル)-(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-アミン、を記載する。

【0009】

特許文献4は、以下の化合物：

【化 6】



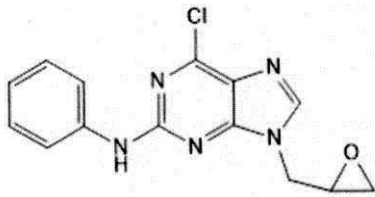
40

4-[(6-クロロ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)アミノ]ベンゾニトリル、を記載する。

【0010】

特許文献5は、以下の化合物：

【化 7】



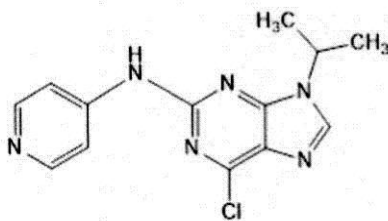
10

6-クロロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-N-フェニル-9H-プリン-2-アミン、を記載する。

【0011】

非特許文献6は、以下の化合物：

【化 8】



20

6-クロロ-9-(プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-9H-プリン-2-アミン、を記載する。

【0012】

しかしながら、特許文献2～5および非特許文献6は、本発明の化合物について記載していない。さらに、それらのいずれも、GABA_A受容体について記載していない。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】国際公開第2000/037471号

【特許文献2】国際公開第2013/117645号

【特許文献3】国際公開第2004/065378号

【特許文献4】国際公開第2005/028479号

【特許文献5】国際公開第1996/020711号

【非特許文献】

【0014】

40

【非特許文献1】Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2009, vol. 331, pp. 470-484

【非特許文献2】Psychopharmacology, 2009, vol. 202, pp. 207-223

【非特許文献3】Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, vol. 316, pp. 1335-1345

【非特許文献4】Pharmacology & Therapeutics, 2010, vol. 125, pp. 11-26

50

【非特許文献5】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, vol. 19, pp. 5940-5944

【非特許文献6】Heterocycles (2008), 75 (7), 1735-1743

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明は、 γ -アミノ酪酸A受容体サブユニット $\alpha 5$ (GABA $\alpha 5$) に対して親和性および選択性を有し、GABA $\alpha 5$ のネガティブアロステリックモジュレーター (GABA $\alpha 5$ NAM) として作用する新規な化合物、アルツハイマー病などのGABA $\alpha 5$ に関連する疾患の予防および／または処置へのそれらの使用、並びにかかる化合物を含む医薬組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

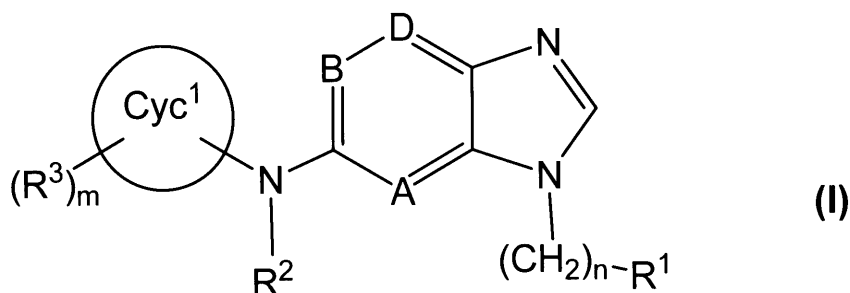
【0016】

すなわち、本発明は、以下に関するものである。

[1]

式(I)：

【化9】



(式中、

Aは、CR⁴またはNを表し、

Bは、CR⁵またはNを表し、

Dは、CR⁶またはNを表し、

Cyc¹は、(1)部分的に飽和されてもよい、5～15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族炭素環、または(2)部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族複素環を表し、

R¹は、(1)ハロゲンおよびハロゲンで置換されてもよいC1-4アルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキル、または、(2)ハロゲンで置換されてもよいC1-4アルキルを表し、

R²は、水素またはC1-4アルキルを表し、

【0017】

R³は、(1)オキソ、(2)ハロゲン、(3)シアノ、(4)ヒドロキシ、(5)R⁷で置換されてもよいC1-6アルキル、(6)R⁷で置換されてもよいC1-6アルコキシ、(7)R⁸で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキル、(8)部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸で置換されてもよい、5～12員の単環式もしくは二環式の芳香族炭素環、または、(9)部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～12員の単環式もしくは二環式の芳香族

複素環を表し、

R^4 は、水素またはハロゲンを表し、

R^5 は、(1) 水素、(2) ハロゲン、(3) ヒドロキシ、(4) シアノ、(5) R^9 で置換されてもよいC 1－6アルキル、(6) R^9 で置換されてもよいC 2－6アルケニル、(7) R^9 で置換されてもよいC 1－6アルコキシ、(8) R^9 で置換されてもよいC 1－6アルキルカルボニル、または、(9) R^9 で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキルを表し、

R^6 は、水素、ハロゲン、またはハロゲンで置換されてもよいC 1－4アルキルを表し、

R^7 は、(1) ハロゲン、(2) ヒドロキシ、(3) C 1－4アルコキシ、または、(4) 1つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい、3～5員のシクロアルキルを表し、

R^8 は、(1) オキソ、(2) ハロゲン、(3) シアノ、(4) ヒドロキシ、(5) ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つまたは複数の基で置換されてもよいC 1－6アルキル、または、(6) ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい、3～5員のシクロアルキルを表し、

R^9 は、ハロゲンまたはヒドロキシを表し、

n は、0～2の整数を表し、

m は0～7の整数を表し、 m が2～7の整数を表すとき、各 R^3 は、同じであっても異なってもよく、

但し、AがCHであり、BがNであり、DがCHであり、 n は1であり、 R^1 はシクロプロピルであり、 R^2 は水素であるとき、 Cyc^1 はベンゼン、ピリジン、ピラゾールまたはベンゾジオキソールでなく、

但し、

(a) DがCHであり、(1) R^1 がハロゲンで置換されてもよいC 1－4アルキルであるか、または、(2) n が0であり、 R^1 がシクロアルキルである、式(I)で表される化合物、

(b) (9-イソプロピル-6-メチル-9H-プリン-2-イル)-(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-アミン、

(c) 9-ブチル-6-クロロ-N-(6-エトキシピリジン-3-イル)-9H-プリン-2-アミン、

(d) 4-[(6-クロロ-9-メチル-9H-プリン-2-イル) アミノ] ベンズニトリル、

(e) 6-クロロ-9-(オキシラン-2-イルメチル)-N-フェニル-9H-プリン-2-アミン、および、

(f) 6-クロロ-9-(プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-9H-プリン-2-アミン

は除外される。))

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグ。

【0018】

[2]

式(I-A)で表される化合物：

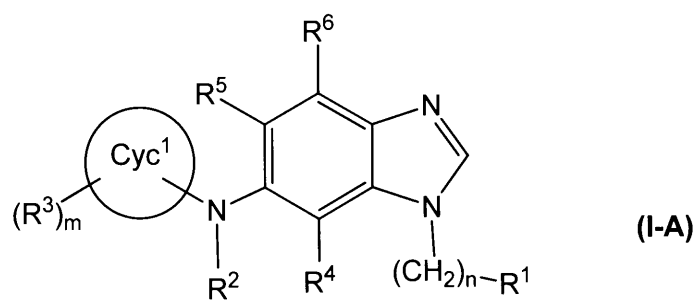
10

20

30

40

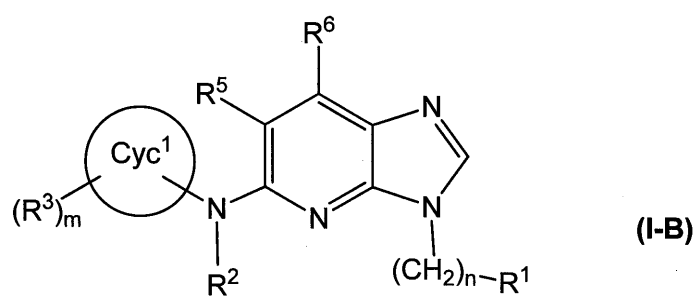
【化 1 0】



10

式 (I-B) で表される化合物：

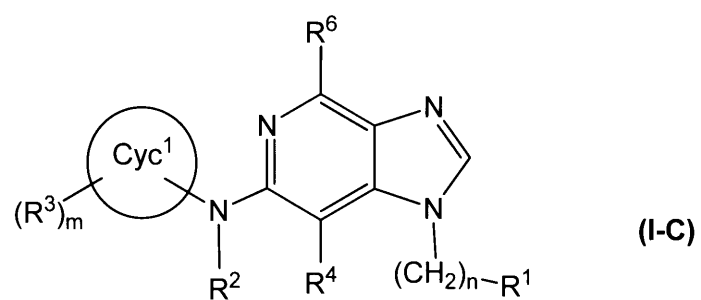
【化 1 1】



20

式 (I-C) で表される化合物：

【化 1 2】

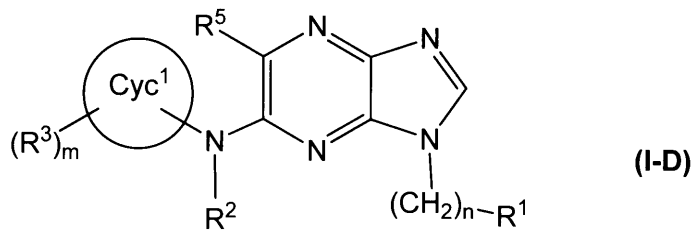


30

式 (I-D) で表される化合物：

40

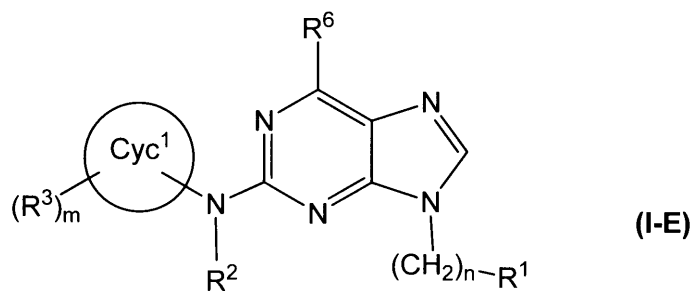
【化 1 3】



10

または、式 (I-E) で表される化合物

【化 1 4】



20

であり、

式中、全ての記号が、上記項目〔1〕の記述と同じ意味を有する、上記項目〔1〕の化合物。

【0 0 1 9】

〔3〕

R⁶がハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいC 1 - 4 アルキルを表す、式 (I-A)、(I-B)、(I-C) または (I-E) で表される化合物である上記項目〔2〕の化合物。

30

【0 0 2 0】

〔4〕

R¹がシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、n-プロピルまたはイソプロピルを表し、そのいずれも1~3個のハロゲンで置換されてもよい、上記項目〔1〕から〔3〕のいずれか1つに記載の化合物。

【0 0 2 1】

〔5〕

nが0または1を表す、上記項目〔1〕から〔4〕のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0 0 2 2】

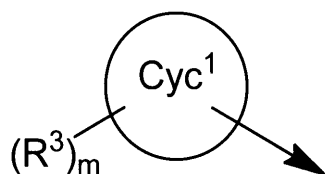
〔6〕

R²が水素を表す、上記項目〔1〕から〔5〕のいずれか1つに記載の化合物。

【0 0 2 3】

〔7〕

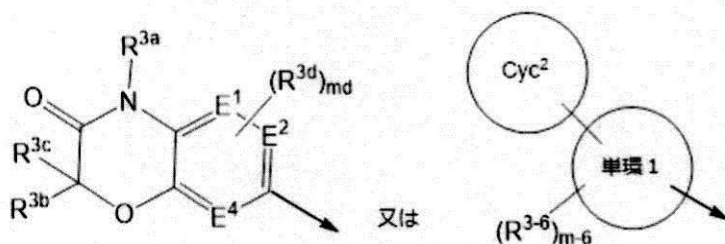
【化 1 5】



10

が、

【化 1 6】



20

(式中、

E^1 、 E^2 および E^4 は各々独立して炭素原子または窒素原子を表し、但し、 E^1 、 E^2 および E^4 のうちの少なくとも2つが炭素原子であり、

R^{3a} は、(1) 水素、(2) ハロゲン、ヒドロキシおよびメトキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキル、または、(3) シクロアルキルの1つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、 p が0または1を表す $-(CH_2)_p-$ (3～5員のシクロアルキル)を表し、

30

R^{3b} および R^{3c} は、各々独立して(1) 水素、(2) ハロゲン、または、(3) C1～4アルキルを表し、

R^{3d} は、ハロゲンまたはC1～4アルキルを表し、

md は、0～2の整数を表し、 md が2を表すとき、各 R^{3d} は同じであっても異なってもよく、

単環¹は、(1) 部分的に飽和されてもよい5～7員の単環式芳香族炭素環、または(2) 部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の単環式芳香族複素環を表し、

【0024】

Cyc^2 は、(1) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式芳香族複素環、または、(2) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～5個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～12員の二環式芳香族複素環を表し、

40

R^{3-6} は、ハロゲンまたは1～3個のハロゲンで置換されてもよいC1～4アルキルを表し、

50

$m-6$ は、 $0 \sim 2$ を表し、 $m-6$ が 2 を表すとき、各 R^{3-6} は同じであっても異なってもよく、並びに

【0025】

矢印は、 $N(R^2)$ への結合位置を表す。）

を表す、上記項目〔1〕から〔6〕のいずれか1つに記載の化合物。

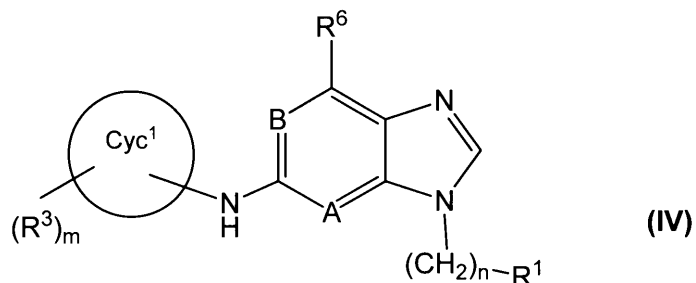
【0026】

〔8〕

式(IV)：

【化17】

10



20

(式中、

A は CR^4 または N を表し、

B は、 CR^5 または N を表し、

R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、 n -プロピル、またはイソプロピルを表し、そのいずれも $1 \sim 3$ 個のハロゲンで置換されてもよく、

R^4 は、水素またはハロゲンを表し、

R^5 は、(1) 水素、(2) ハロゲン、(3) ヒドロキシ、(4) シアノ、(5) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される $1 \sim 3$ 個の基で置換されてもよい C1-4 アルキル、(6) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される $1 \sim 3$ 個の基で置換されてもよい C2-4 アルケニル、(7) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される $1 \sim 3$ 個の基で置換されてもよい C1-4 アルコキシ、(8) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される $1 \sim 3$ 個の基で置換されてもよい C1-4 アルキルカルボニル、または、(9) ハロゲンおよびヒドロキシルから選択される $1 \sim 3$ 個の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい $3 \sim 5$ 員のシクロアルキルを表し、

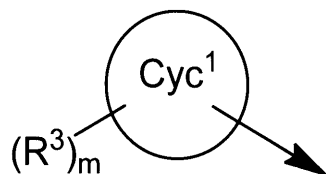
30

R^6 は、ハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいメチルを表し、

n は、 0 または 1 を表し、

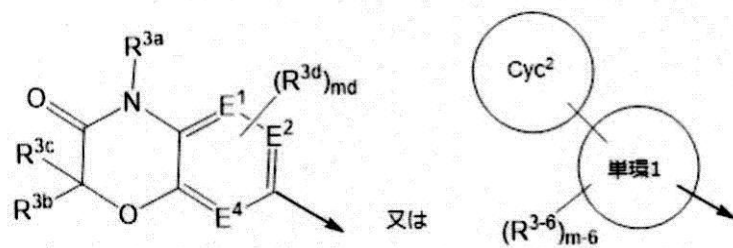
【化18】

40



は、

【化 1 9】



10

を表し、

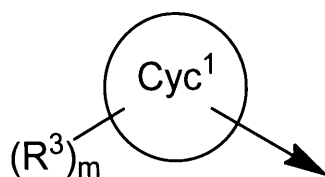
式中、全ての記号は、上記項目（7）の記述と同じ意味を有する。）

で表される、上記項目〔1〕から〔7〕のいずれか1つに記載の化合物。

【0 0 2 7】

〔 9 〕

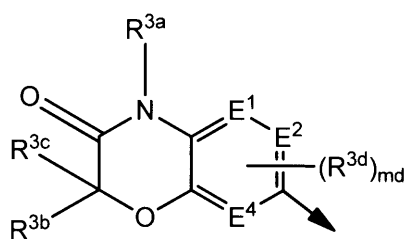
【化 2 0】



20

が、

【化 2 1】



30

を表し、

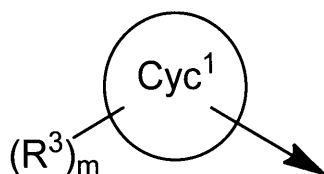
式中、全ての記号が、上記項目〔7〕の記述と同じ意味を有する、上記項目〔1〕から〔8〕のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0 0 2 8】

〔 1 0 〕

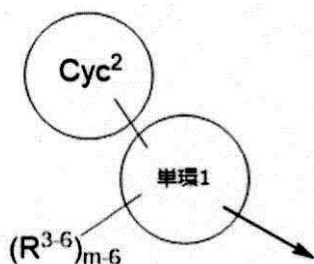
【化 2 2】



が、

10

【化 2 3】



20

を表し、

式中、全ての記号が、上記項目〔7〕の記述と同じ意味を有する、上記項目〔1〕から〔8〕のいずれか1つに記載の化合物。

【0029】

〔11〕

単環¹が、0～2個の窒素原子を有する6員の単環式芳香環を表し、Cyc²が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の含窒素単環式芳香族複素環を表す、上記項目〔1〕から〔8〕または〔10〕のいずれか1つに記載の化合物。

30

【0030】

〔12〕

単環¹が、ベンゼンまたはピリジンを表す、上記項目〔1〕から〔8〕、〔10〕または〔11〕のいずれか1つに記載の化合物。

【0031】

〔13〕

以下からなる群：

40

(1) 4-シクロプロピル-7-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン、

(2) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン、

(3) 6-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)アミノ)-3-メチルベンゾ[d]オキサゾル-2(3H)-オン、

(4) 7-((9-(シクロプロピルメチル)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-4-(2-メトキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-

50

オン、

(5) 7-((1-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、

(6) 6-((1-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-3-メチルベンゾ[d]オキサゾル-2(3H)-オン、

(7) 7-((1-(2-シクロプロピルエチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、

(8) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、

(9) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、

(10) N-(6-(1H-イミダゾル-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-アミン、

(11) 1-(シクロプロピルメチル)-4, 5-ジフルオロ-N-(3-フルオロ-4-(1H-イミダゾル-1-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-アミン、

(12) 7-((3-(シクロプロピルメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2(3H)-オン、

(13) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、

(14) 7-((1-ブチル-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、

(15) 7-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、

(16) 6-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2(3H)-オン、

(17) 7-((9-(シクロプロピルメチル)-6-メチル-9H-プリン-2-イル)アミノ)-4-エチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、

(18) 6-((3-(シクロプロピルメチル)-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2(3H)-オン、

(19) N-(5-(1H-イミダゾル-1-イル)ピリジン-2-イル)-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-アミン、

(20) N-(6-(1H-イミダゾル-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-アミン、

(21) 6-((3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,

10

20

30

40

50

5-b] ピリジン-5-イル) アミノ) -1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン、および

(22) 6-クロロ-7-((3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) アミノ) -4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン、

【0032】

から選択される、上記項目 [1] に記載の化合物。

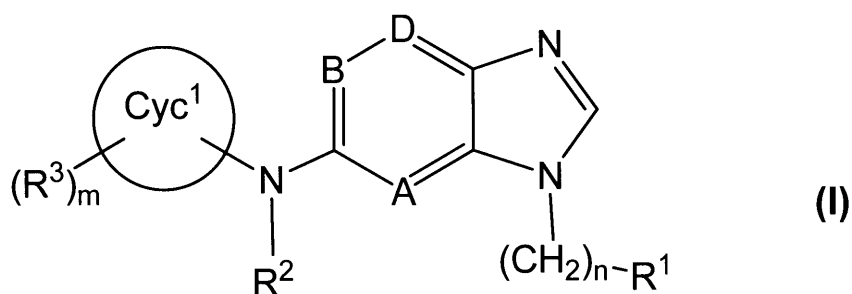
【0033】

[14]

式 (I) :

10

【化24】



20

(式中、

AはC^{R4}またはNを表し、

Bは、C^{R5}またはNを表し、

Dは、C^{R6}またはNを表し、

Cyc¹は、(1) 部分的に飽和されてもよい、5~15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族炭素環、または(2) 部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族複素環を表し、

30

R¹は、(1) ハロゲンおよびハロゲンで置換されてもよいC1-4アルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3~5員のシクロアルキル、または(2) ハロゲンで置換されてもよいC1-4アルキルを表し、

R²は、水素またはC1-4アルキルを表し、

R³は、(1) オキソ、(2) ハロゲン、(3) シアノ、(4) ヒドロキシ、(5) R⁷で置換されてもよいC1-6アルキル、(6) R⁷で置換されてもよいC1-6アルコキシ、(7) R⁸で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3~5員のシクロアルキル、(8) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸で置換されてもよい、5~12員の単環式もしくは二環式の芳香族炭素環、または、(9) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~12員の単環式もしくは二環式の芳香族複素環、を表し、

40

R⁴は、水素またはハロゲンを表し、

R⁵は、(1) 水素、(2) ハロゲン、(3) ヒドロキシ、(4) シアノ、(5) R⁹で置換されてもよいC1-6アルキル、(6) R⁹で置換されてもよいC2-6アルケニル、(7) R⁹で置換されてもよいC1-6アルコキシ、(8) R⁹で置換されてもよいC1-6アルキルカルボニル、または(9) R⁹で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3~5員のシクロアルキルを表し、

R⁶は、水素、ハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいC1-4アルキルを表し、

50

R^7 は、(1) ハロゲン、(2) ヒドロキシ、(3) C 1－4 アルコキシ、または、(4) ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキルを表し、

R^8 は、(1) オキソ、(2) ハロゲン、(3) シアノ、(4) ヒドロキシ、(5) ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよいC 1－6 アルキル、または、(6) ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい3～5員のシクロアルキルを表し、

R^9 は、ハロゲンまたはヒドロキシを表し、

n は、0～2の整数を表し、並びに

m は0～7の整数を表し、 m が2～7の整数を表すとき、各 R^3 は、同じであっても異なってもよく、

但し、AがCHであり、BがNであり、DがCHであり、 n が1であり、 R^1 がシクロプロピルであり、 R^2 が水素であるとき、Cyc¹はベンゼン、ピリジン、ピラゾールまたはベンゾジオキソールではない。))

で表される化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN－オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグを活性成分として含む、 γ －アミノ酪酸A受容体サブユニット $\alpha 5$ (GABA_A $\alpha 5$) のネガティブアロステリックモジュレーター。

【0034】

[15]

上記項目〔1〕から〔13〕のいずれか1つに記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN－オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグを活性成分として含む医薬組成物。

【0035】

[16]

GABA_A $\alpha 5$ のネガティブアロステリックモジュレーターである、上記項目〔15〕に記載の医薬組成物。

【0036】

[17]

GABA_A $\alpha 5$ に関連する疾患の予防および／または処置のための剤である、上記項目〔16〕に記載の医薬組成物。

【0037】

[18]

GABA_A $\alpha 5$ に関連する疾患が、急性および／または慢性神経障害、認知障害、アルツハイマー病、記憶欠乏、軽度認知障害(MCI)、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性および／または認知症状、双極性障害、自閉症、ダウン症候群、I型神経線維腫症、睡眠障害、概日リズム障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、AIDSに起因する認知症、頭部外傷、ハンチントン舞蹈病、ピック病、クロイツェルト・ヤコブ病、精神性障害、物質誘発性精神病性障害、不安障害、全般性不安障害、パニック障害、妄想性障害、強迫性障害、急性ストレス障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、不穏下肢症候群、認知欠損障害、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、神経精神病状態、精神病、注意欠陥多動障害、神経障害性疼痛、脳卒中、多発性硬化症(MS)、急性髄膜炎、アルコール症、胎児性アルコール症候群、注意障害、脳卒中後のCNSの状態、または認知強化要求である、上記項目〔17〕の医薬組成物。

【0038】

[19]

GABA_A $\alpha 5$ に関連する疾患が、アルツハイマー病、統合失調症、ダウン症候群または脳卒中後のCNSの状態である、上記項目〔18〕に記載の医薬組成物。

【0039】

[20]

上記項目〔1〕から〔13〕のいずれか1つに記載の化合物、その薬学的に許容できる

10

20

30

40

50

塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグと、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤および／またはN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体アンタゴニストと、の組合せを含む医薬。

【0040】

〔21〕

哺乳動物に、上記項目〔1〕から〔13〕のいずれか1つに記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含む、GABA_Aα5に関連する疾患を予防および／または処置する方法。

【0041】

〔22〕

GABA_Aα5に関連する疾患の予防および／または処置における使用のための、上記項目〔1〕から〔13〕のいずれか1つに記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグ。

【0042】

〔23〕

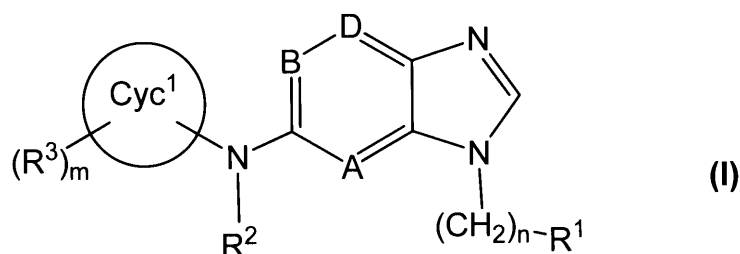
上記項目〔1〕から〔13〕のいずれか1つに記載の化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグの、GABA_Aα5に関連する疾患を予防および／または処置するための医薬の製造への使用。

【0043】

〔24〕

式（I）：

【化25】



（式中、

Aは、CR⁴またはNを表し、

Bは、CR⁵またはNを表し、

Dは、CR⁶またはNを表し、

Cyc¹は、（1）部分的に飽和されてもよい5～15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族炭素環、または（2）部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族複素環を表し、

R¹は、（1）ハロゲンおよびハロゲンで置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキル、または、（2）ハロゲンで置換されてもよいC1～4アルキルを表し、

R²は、水素またはC1～4アルキルを表し、

【0044】

R³は、（1）オキソ、（2）ハロゲン、（3）シアノ、（4）ヒドロキシ、（5）R⁷で置換されてもよいC1～6アルキル、（6）R⁷で置換されてもよいC1～6アルコキシ、（7）R⁸で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキル、（8）部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸で置換されても

10

20

30

40

50

よい、5～12員の単環式もしくは二環式の芳香族炭素環、または(9)部分的もしくは完全に飽和されてもよく、R⁸で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～12員の単環式もしくは二環式の芳香族複素環を表し、

R⁴は、水素またはハロゲンを表し、

R⁵は、(1)水素、(2)ハロゲン、(3)ヒドロキシ、(4)シアノ、(5)R⁹で置換されてもよいC1-6アルキル、(6)R⁹で置換されてもよいC2-6アルケニル、(7)R⁹で置換されてもよいC1-6アルコキシ、(8)R⁹で置換されてもよいC1-6アルキルカルボニル、または、(9)R⁹で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキルを表し、

10

R⁶は、水素、ハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいC1-4アルキルを表し、

R⁷は、(1)ハロゲン、(2)ヒドロキシ、(3)C1-4アルコキシ、または、(4)ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキルを表し、

R⁸は、(1)オキソ、(2)ハロゲン、(3)シアノ、(4)ヒドロキシ、または、(5)ハロゲンおよびヒドロキシから独立して選択される1つもしくは複数の基で置換されてもよいC1-6アルキルを表し、

R⁹は、ハロゲンまたはヒドロキシを表し、

nは、1～2の整数を表し、並びに

mは、0～7の整数を表し、mが2～7の整数を表すとき、各R³は同じであっても異なってもよく、

20

但し、AがCHであり、BがNであり、DがCHであり、nが1であり、R¹がシクロプロピルであり、R²が水素であるとき、Cyc¹はベンゼン、ピリジン、ピラゾールまたはベンゾジオキソールでない。)で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグ。

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】ラットの新奇物体認識試験(Novel Object Recognition)における、実施例160の効果を示す。図1中、データは平均値+SEMを意味し、**はP<0.01を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0046】

本発明を、以下に詳細に説明する。

【0047】

本発明では、C1-4アルキルには、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルが含まれる。

【0048】

本発明では、C1-6アルキルには、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびその異性基が含まれる。

【0049】

40

本発明では、C2-4アルケニルには、例えばエテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、sec-ブテニル、tert-ブテニルおよびその異性基が含まれる。

【0050】

本発明では、C2-6アルケニルには、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルおよびその異性基が含まれる。

【0051】

本発明では、C1-4アルコキシには、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびその異性基が含まれる。

【0052】

本発明では、C1-6アルコキシには、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブト

50

キシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシおよびその異性基が含まれる。

【0053】

本発明では、C 1－4アルキルカルボニルとは、 $-C(O)-C 1-4$ アルキル の式で表されるラジカルを意味し、C 1－4アルキルは、上記と同じ意味を有する。

【0054】

本発明では、C 1－6アルキルカルボニルとは、 $-C(O)-C 1-6$ アルキル の式で表されるラジカルを意味し、C 1－6アルキルは、上記と同じ意味を有する。

【0055】

本発明では、「1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキル」には、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルなどが含まれる。

10

【0056】

本発明において、「シクロアルキルの1つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、pが0または1を表す $-(CH_2)_p-(3\sim 5$ 員のシクロアルキル)」には、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH_2-$ シクロブチル、 $-CH_2-$ シクロペンチル、 $-CH_2-$ オキシラニル、 $-CH_2-$ オキセタニル、 $-CH_2-$ テトラヒドロフラニルなどが含まれる。

【0057】

本発明では、ハロゲンには、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが含まれ、好ましくはフッ素または塩素である。

20

【0058】

本発明では、「ハロゲンで置換されてもよいC 1－4アルキル」とは、C 1－4アルキルとハロゲンで置換されたC 1－4アルキル(C 1－4ハロアルキル)の両方を意味する。「ハロゲンで置換されてもよいC 1－4アルキル」には、例えば、1～5個のハロゲンで置換されてもよいC 1－4アルキルが含まれる。C 1－4ハロアルキルの代表的な例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、1, 2－ジクロロエチル、トリクロロエチルなどが含まれる。

【0059】

本発明において、「部分的に飽和されてもよい5～15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族炭素環」には、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、インデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、a s－インダセン、s－インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセンなどが含まれる。

30

【0060】

本発明において、「部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～15員の単環式、二環式もしくは三環式の芳香族複素環」には、例えば、テトラゾリン、テトラゾール、トリアゾリン、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、トリアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾリン、ピラゾリン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、ピロール、フラン、チオフェン、オキサジアジン、チアジアジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアジン、オキサジン、チアジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、チオピラン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラン、ジヒドロチオピラン、ピリジン、オキサ

40

50

ジアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、ジアゼピン、オキサゼピン、チアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、アゼピン、オキセピン、チエピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、プリン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ジヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイミダゾール、ベンゾジオキサソール、ベンゾジチオラン、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ピロールピリジン、イミダゾピリジン、ピラジノモルホリン、プテリジン、ジチアナフタレン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロピリドオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ベンゾジオキサン、ベンゾジチアン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、キノリジン、クロメン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、クロマン、キノリン、イソキノリン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ベンゾオキセピン、ベンゾチエピン、ベンザゼピン、ジヒドロベンザゼピン、テトラヒドロベンザゼピン、ペリミジン、 β -カルボリン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、カルバゾール、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアントレン、フェナジン、フェナントロリン、キサンテン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、アクリジン、フェナントリジン、ジヒドロベンゾイミダゾオキサジン（2，4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]イミダゾ[1，2-d][1，4]オキサジン）などが含まれる。

10

20

30

40

【0061】

本発明において、「部分的もしくは完全に飽和されてもよい5～12員の単環式もしくは二環式の芳香族炭素環」には、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、ペルヒドロペンタレン、アズレン、ペルヒドロアズレン、インデン、ペルヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロナフタレン、ヘプタレン、ペルヒドロヘプタレン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどが含まれる。

【0062】

本発明において、「部分的もしくは完全に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～12員の単環式もしくは二環式の芳香族複素環」には、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベ

50

ンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンザゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペルヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ペルヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ペルヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ペルヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ペルヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ペルヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ペルヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ペルヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、ペルヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ペルヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ペルヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ペルヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、ペルヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイミダゾール、ペルヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンザゼピン、テトラヒドロベンザゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ベンゾジオキソール、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、ジヒドロピロロイミダゾール、イミダゾピリミジンなどが含まれる。

【0063】

本発明において、「部分的もしくは完全に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式芳香族複素環」には、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、

10

20

30

40

50

ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペルヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール（イソキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアンなどが含まれる。

10

20

【0064】

本発明において、「部分的もしくは完全に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～12員の二環式芳香族複素環」には、例えば、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキサピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンザゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ペルヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ペルヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ペルヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、ペルヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイミダゾール、ペルヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンザゼピン、テトラヒドロベンザゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ベンゾジオキソール、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、ジヒドロピロロイミダゾール、イミダゾピリミジンなどが含まれる。

30

40

【0065】

本発明では、「0～2個の窒素原子を有する6員の単環式芳香環」には、例えばベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンが含まれる。

【0066】

50

本発明では、「部分的もしくは完全に飽和された5～7員の単環式芳香族炭素環」には、例えばシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエンなどが含まれる。

【0067】

本発明では、「部分的に飽和されてもよい5～7員の単環式芳香族炭素環」には、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼンなどが含まれる。

【0068】

本発明において、「部分的もしくは完全に飽和された、窒素および酸素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の単環式芳香族複素環」には、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペルヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ペルヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ペルヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ペルヒドロオキセピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール（イソキサゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ペルヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ペルヒドロオキサジアゼピン、モルホリン、ジオキソラン、ジオキサンなどが含まれる。

【0069】

本発明において、「部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の単環式芳香族複素環」には、例えば、ピロリン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフエン、ピロール、フラン、チオフエン、イミダゾリン、ピラゾリン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾリン、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、トリアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピラン、チオピラン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラン、ジヒドロチオピラン、ピリジン、オキサジン、チアジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアジン、チアジアジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアジン、アゼピン、オキセピン、チエピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジアゼピン、オキサゼピン、チアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピンなどが含まれる。

【0070】

本発明において、「部分的もしくは完全に飽和された、窒素および酸素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式芳香族複素環」には、例えば、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ペルヒドロベンゾフラン、ペル

10

20

30

40

50

ヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、キノリジン、クロメン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ピラジノモルホリン、ベンゾジオキサン、クロマン、ジヒドロイミダゾオキサジンなどが含まれる。

10

【0071】

本発明において、「部分的もしくは完全に飽和されてもよい、窒素および酸素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の含窒素単環式芳香族複素環」には、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサゾール、イソキサゾール、フラザン、オキサジアゾール、アゼピン、ジアゼピン、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペルヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ペルヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ペルヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール（イソキサゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ペルヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ペルヒドロオキサジアゼピン、モルホリンなどが含まれる。

20

【0072】

本発明では、「窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の含窒素単環式芳香族複素環」には、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾールなどが含まれる。

30

【0073】

好ましくは、 n は0または1を表す。

【0074】

好ましくは、 R^1 は、(1) そのいずれもハロゲンおよび1～3個のハロゲンで置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～5個の基で置換されてもよい、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニルもしくはテトラヒドロフラニル、または(2) そのいずれも1～3個のハロゲンで置換されてもよい n -プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチルもしくはtert-ブチルを表し、より好ましくは、そのいずれも1～3個のハロゲンで置換されてもよいシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、 n -プロピルまたはイソプロピルであり、特に好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、 n -プロピルまたはイソプロピルである。

40

【0075】

好ましくは、 R^2 は水素またはメチルを表し、より好ましくは水素である。

【0076】

好ましくは、 R^3 は、(1) オキソ、(2) ハロゲン、(3) シアノ、(4) ヒドロキ

50

シ、(5) ハロゲン、ヒドロキシおよび C 1-4 アルコキシから選択される 1-5 個の基で置換されてもよい C 1-6 アルキル、(6) ハロゲン、ヒドロキシおよび C 1-4 アルコキシから選択される 1-5 個の基で置換されてもよい C 1-6 アルコキシ、(7) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい、シクロアルキルの 1 つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、p が 0 または 1 を表す $-(CH_2)_p-$ (3-5 員のシクロアルキル)、(8) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい C 1-4 アルキル基から選択される 1-3 個の基で置換されてもよいベンゼン、(9) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びに、ハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい C 1-4 アルキルから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1-3 個のヘテロ原子を有する 5-6 員の単環式芳香族複素環、または、(10) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい C 1-4 アルキルから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1-5 個のヘテロ原子を有する 8-12 員の二環式芳香族複素環を表す。

10

【0077】

好ましくは、 R^3 としての「(9) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい C 1-4 アルキルから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1-3 個のヘテロ原子を有する 5-6 員の単環式芳香族複素環」は、部分的もしくは完全に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1-3 個のヘテロ原子を有する 5-6 員の含窒素単環式芳香族複素 (例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ペペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペルヒドロピリダジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール (イソキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン) を表し、それらは、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい C 1-4 アルキルから選択される 1-3 個の基で置換されてもよく、より好ましくは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1-3 個のヘテロ原子を有する 5-6 員の含窒素単環式芳香族複素環 (例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン) を表し、それらはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1-3 個の基で置換されてもよい C 1-4 アルキル基から選択される 1-3 個の基で置換されてもよい。

20

30

40

50

【0078】

好ましくは、 R^3 としての「(10) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～5個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～12員の二環式芳香族複素環」は、部分的もしくは完全に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～9員の含窒素二環式芳香族複素環（例えばジヒドロピロロイミダゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、イミダゾピリミジン）を表し、それらは、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～5個の基で置換されてもよく、より好ましくは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～9員の含窒素二環式芳香族複素環（例えばインドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリミジン）であり、それらはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい。

10

20

【0079】

好ましくは、 R^4 は、水素またはハロゲンを表し、より好ましくは水素である。

【0080】

好ましくは、 R^5 は、(1) 水素、(2) ハロゲン、(3) ヒドロキシ、(4) シアノ、(5) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキル、(6) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC2～4アルケニル、(7) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルコキシ、(8) ハロゲンおよびヒドロキシ基から選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルカルボニル、または(9) ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキルを表し、より好ましくは、(1) 水素、(2) ハロゲン、(3) ヒドロキシ、(4) シアノ、(5) メチルまたはエチル、(6) エテニル、(7) ハロゲンで置換されてもよいメトキシ、または(8) シクロプロピルである。

30

【0081】

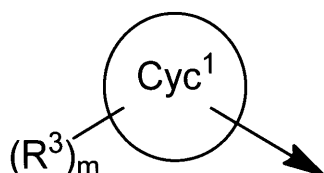
好ましくは、 R^6 は、水素、ハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいメチルを表す。より好ましくは、 R^6 は、ハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいメチルを表す。

40

【0082】

好ましくは、

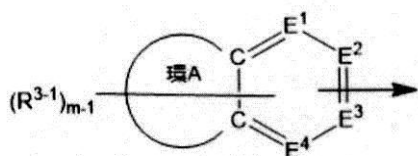
【化26】



50

は、

【化 2 7】



10

を表し、式中、 E^1 、 E^2 、 E^3 および E^4 は、各々独立して炭素原子または窒素原子を表し、但し、 E^1 から E^4 のうちの少なくとも2つが炭素原子であり（好ましくは、 E^1 から E^4 のうちの少なくとも3つが炭素原子であり）、環Aは、（1）部分的もしくは完全に飽和された5～7員の単環式芳香族炭素環、（2）部分的もしくは完全に飽和された、窒素および酸素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の単環式芳香族複素環、または、（3）部分的もしくは完全に飽和された、窒素および酸素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式芳香族複素環を表し、 R^{3-1} は（1）オキソ、（2）ハロゲン、（3）シアノ、（4）ヒドロキシ、（5）ハロゲン、ヒドロキシおよびC 1－4アルコキシから選択される1～5個の基で置換されてもよいC 1－6アルキル、（6）ハロゲン、ヒドロキシ、C 1－4アルコキシから選択される1～5個の基で置換されてもよいC 1－6アルコキシ、（7）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよい、シクロアルキルの1つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、 p が0または1を表す $-(CH_2)_p-$ （3～5員のシクロアルキル）を表し、 $m-1$ は0～7の整数を表し、 $m-1$ が2～7の整数を表すとき、各 R^{3-1} は同じであっても異なってもよく、並びに矢印の出発点は E^1 から E^4 のいずれか1つであり、矢印は $N(R^2)$ への結合位置を表す。

20

【0083】

好ましくは、環Aは、部分的もしくは完全に飽和された、窒素および酸素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の単環式芳香族複素環を表す。

30

好ましくは、 R^{3-1} は（1）オキソ、（2）ハロゲン、（3）ハロゲン、ヒドロキシおよびメトキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC 1－4アルキル、（4）シクロアルキルの1つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、 p が0または1を表す $-(CH_2)_p-$ （3～5員のシクロアルキル）を表す。

【0084】

好ましくは、環Aとしての「部分的もしくは完全に飽和された、窒素および酸素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の単環式芳香族複素環」は、部分的もしくは完全に飽和された、窒素および酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員の含窒素単環式芳香環（例えばピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペルヒドロピリダジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール（イソキサゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、モルホリンなど）を表し、より好ましくは、モルホリン、ペペリジン、ペルヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、イミダゾリン、ピロリジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール）を表す。

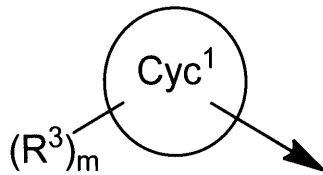
40

【0085】

また、好ましくは、

50

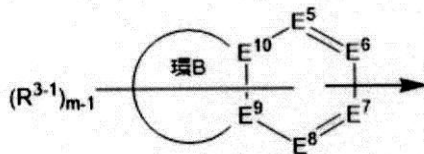
【化 2 8】



は、

10

【化 2 9】



20

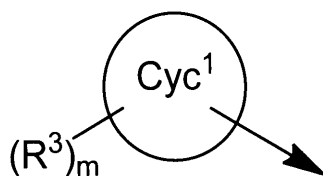
を表し、式中、 E^5 、 E^6 、 E^7 、 E^8 、 E^9 および E^{10} は、各々独立して炭素原子または窒素原子を表し、但し、 E^5 から E^{10} のうちの少なくとも4つは炭素原子であり、 E^9 および E^{10} のうちの少なくとも1つが窒素原子であり、環Bは、部分的もしくは完全に飽和されてもよい、窒素および酸素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の含窒素単環式芳香族複素環を表し、矢印の出発点は E^5 から E^8 のいずれか1つであり、矢印は $N(R^2)$ への結合位置を表し、並びに他の記号は上記と同じ意味および上述と同じ好ましい定義を有する。

【0086】

より好ましくは、

【化 3 0】

30



は、

10



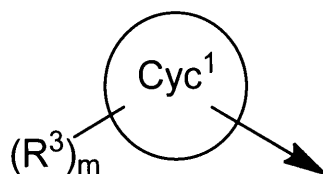
30

40

【 0 0 8 7 】

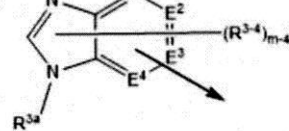
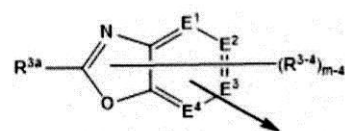
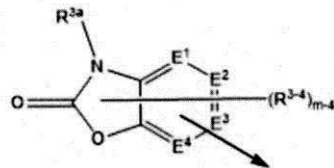
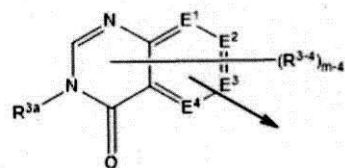
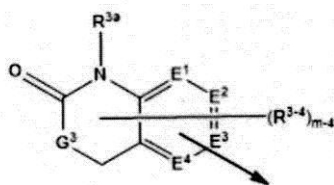
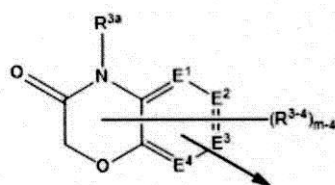
さらに好ましくは、

【化 3 3】

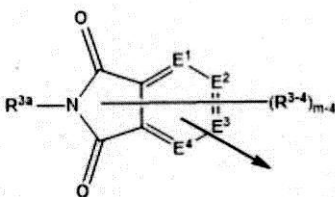


は、

【化 3 4】



又は



を表し、式中、 E^1 、 E^2 、 E^3 および E^4 は、各々独立して炭素原子または窒素原子を表し、但し、 E^1 から E^4 のうちの少なくとも3つが炭素原子であり、 G^3 は、炭素原子または窒素原子を表し、 R^{3a} は、(1) 水素、(2) ハロゲン、ヒドロキシおよびメトキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキル（好ましくは、(i) C1～4アルキル、(ii) 1～3個のハロゲンで置換されたC1～4アルキル、(iii) ヒドロキシで置換されたC1～4アルキル、または、(iv) メトキシ基で置換されたC1～4アルキル）、または、(3) シクロアルキルの1つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、 p が0または1である $-(CH_2)_p-$ （3～5員のシクロアルキル）（好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH_2-$ シクロブチル、または $-CH_2-$ オキセタニル）を表し、 R^{3-4} は、ハロゲンまたはC1～4アルキルを表し、 $m-4$ は0～3の整数を表し、 $m-4$ が2～3の整数を表すとき、各 R^{3-4} は同じであっても異なってもよく、並びに矢印の出発点は E^2 または E^3 であり、矢印はN(R^2)への結合位置を表す。

【0088】

10

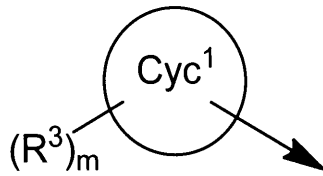
20

30

40

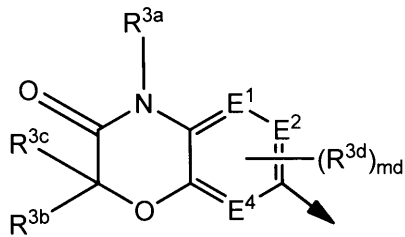
50

特に好ましくは、
【化 3 5】



10

は、
【化 3 6】



20

を表し、式中、 E^1 、 E^2 および E^4 は、各々独立して炭素原子または窒素原子を表し、但し、 E^1 、 E^2 および E^4 のうちの少なくとも2つが炭素原子であり、 R^{3a} は上記と同じ意味および上述と同じ好ましい定義を有し、 R^{3b} および R^{3c} は、各々独立して(1)水素、(2)ハロゲン、または(3)C 1-4アルキル(例えばメチル)を表し、 R^{3d} は、ハロゲンまたはC 1-4アルキルを表し、 m は0~2の整数を表し、 m が2を表すとき、各 R^{3d} は同じであっても異なってもよく、並びに矢印はN(R^2)への結合位置を表す。

【0089】

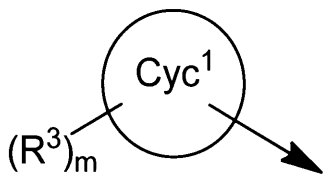
好ましくは、 R^{3d} はハロゲンを表す。

30

【0090】

また、好ましくは、

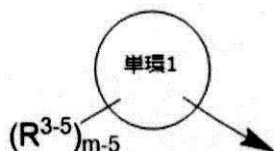
【化 3 7】



40

は、

【化 3 8】



10

を表し、式中、単環¹は、(1)部分的に飽和されてもよい、5～7員の単環式芳香族炭素環、または、(2)部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の単環式芳香族複素環（好ましくは0～2個の窒素原子を有する6員の単環式芳香環、より好ましくはベンゼンまたはピリジン）を表し、 R^{3-5} は、(1)ハロゲン、(2)シアノ、(3)ヒドロキシ、(4)ハロゲン、ヒドロキシおよびメトキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキル、(5)C1～4アルコキシ（好ましくはメトキシ）、(6)部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式芳香族複素環、または、(7)部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～5個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～12員の二環式芳香族複素環を表し、並びにm-5は0～3（好ましくは1～3）を表し、m-5が2または3を表すとき、各 R^{3-5} は同じであっても異なってもよい。

20

【0091】

好ましくは、 R^{3-5} は、上述と同じ定義を表すが、但し、 R^{3-5} はピペラジンではない。

【0092】

30

好ましくは、 R^{3-5} としての「部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式芳香族複素環」は、部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、並びに、ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の含窒素単環式芳香族複素環を表し、より好ましくは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の含窒素単環式芳香族複素環を表し、さらに好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員の含窒素単環式芳香族複素環を表す。

40

【0093】

好ましくは、 R^{3-5} としての「(7)部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキル基から選択される1～5個の基で置換され

50

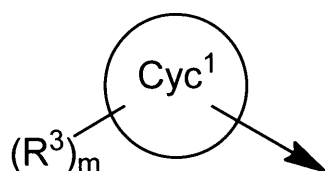
てもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～12 員の二環式芳香族複素環」は、部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びに、ハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C1～4 アルキルから選択される 1～5 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～9 員の含窒素二環式芳香族複素環を表し、より好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C1～4 アルキルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～9 員の含窒素二環式芳香族複素環を表す。

10

【0094】

より好ましくは、

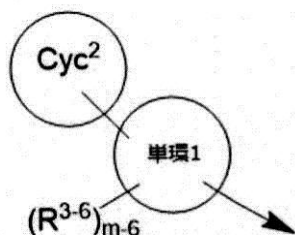
【化39】



20

は、

【化40】



30

を表し、単環¹は上記と同じ意味および上述と同じ好ましい定義を有し、Cyc²は、(1) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C1～4 アルキルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式芳香族複素環、または (2) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C1～4 アルキルから選択される 1～5 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～12 員の二環式芳香族複素環 (好ましくは (1) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びに、ハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C1～4 アルキルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の含窒素単環式芳香族複素環、または (2) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C1～4 アルキルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～9 員の含窒素二環式

40

50

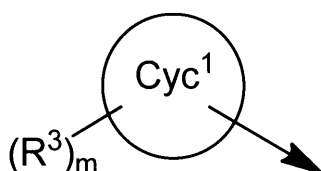
芳香族複素環、より好ましくは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の含窒素単環式芳香族複素環、さらに好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、並びにハロゲンおよびヒドロキシルから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1～4アルキルから選択される1～3個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員の含窒素単環式芳香族複素環)を表し、 R^{3-6} は、ハロゲンまたは1～3個のハロゲンで置換されてもよいC1～4アルキルを表し、並びに $m-6$ は0～2を表し、 $m-6$ が2を表すとき、各 R^{3-6} は同じであっても異なってもよい。

10

【0095】

好ましくは、

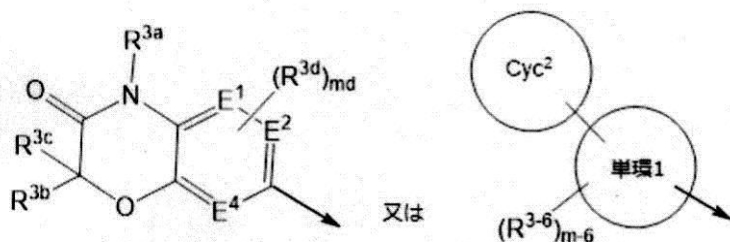
【化41】



20

は、

【化42】



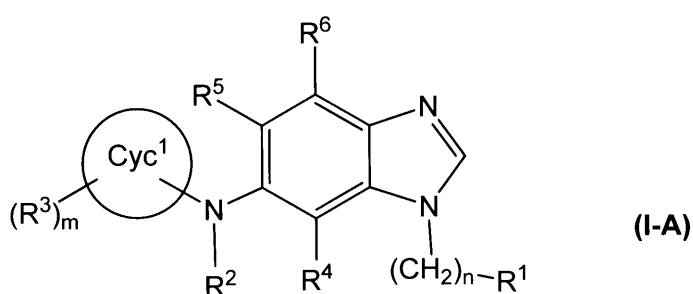
30

を表し、全ての記号は上記と同じ意味および上述と同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。

【0096】

式(I)の好ましい化合物は、式(I-A)：

【化43】

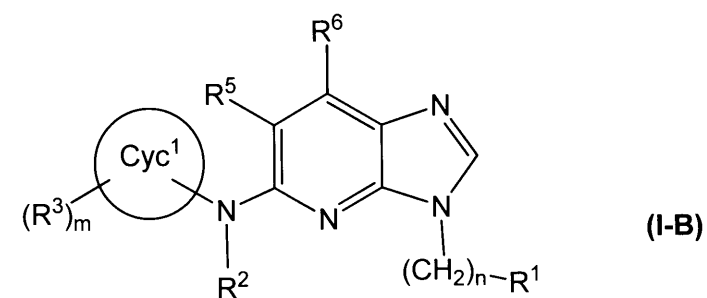


40

50

〔式中、全ての記号は上記と同じ意味および上述と同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、

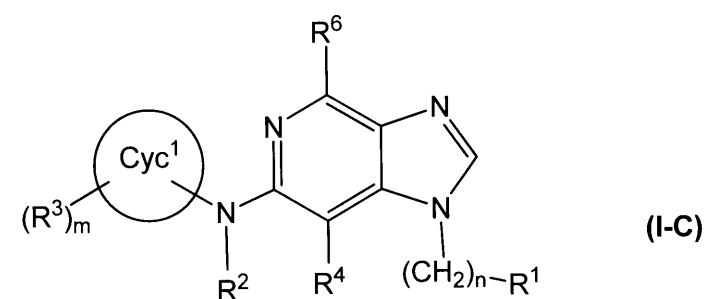
式（I-B）：



10

〔式中、全ての記号は上記と同じ意味および上述と同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、

式（I-C）：

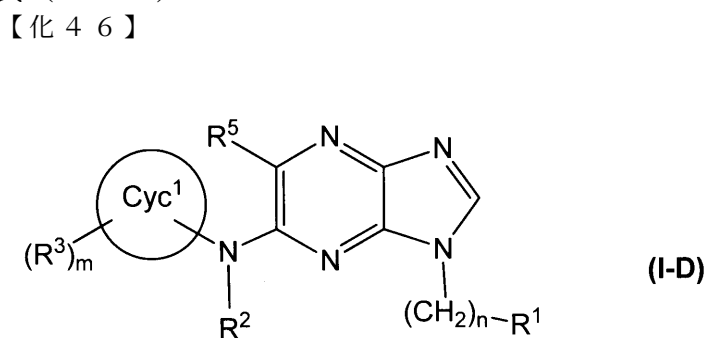


20

30

〔式中、全ての記号は上記と同じ意味および上述と同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、

式（I-D）：



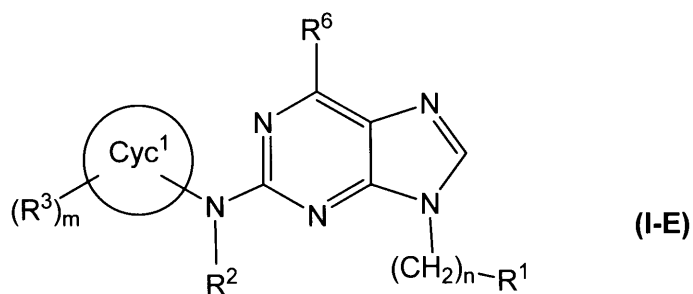
40

40

〔式中、全ての記号は上記と同じ意味および上述と同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、または、

式（I-E）：

【化 4 7】



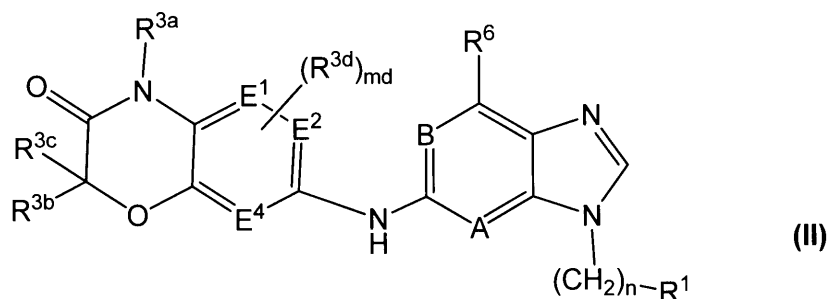
10

〔式中、全ての記号は上記と同じ意味および上述と同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物である。

【0097】

式（I）の好ましい化合物には、式（II）：

【化 4 8】



20

30

〔式中、Aは、C R⁴またはNを表し、Bは、C R⁵またはNを表し、R¹は、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、n-プロピルまたはイソプロピル（好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、n-プロピルまたはイソプロピル）を表し、そのいずれも1～3個のハロゲンで置換されてもよく；R⁴は、水素またはハロゲン（好ましくは水素）を表し、R⁵は、（1）水素、（2）ハロゲン、（3）ヒドロキシ、（4）シアノ、（5）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1-4アルキル、（6）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC2-4アルケニル、（7）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1-4アルコキシ、（8）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1-4アルキルカルボニル、または（9）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素で置換されてもよい3～5員のシクロアルキル（好ましくは（1）水素、（2）ハロゲン、（3）ヒドロキシ、（4）シアノ、（5）メチルもしくはエチル、（6）エテニル、（7）ハロゲンで置換されてもよいメトキシ、または、（8）シクロプロピル）を表し、R⁶は、ハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいメチルを表し、nは、0または1を表し、E¹、E²およびE⁴は、各々独立して炭素原子または窒素原子を表し、但し、E¹、E²およびE⁴のうちの少なくとも2つは炭素原子であり、R^{3a}は、（1）水素、（2）ハロゲン、ヒドロキシおよびメトキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC1-4アルキル（好ましくは、（i）C1-4アルキル、（ii）1～3個のハロゲンで置換されたC1-4アルキル、（iii）ヒドロキシで置換され

40

50

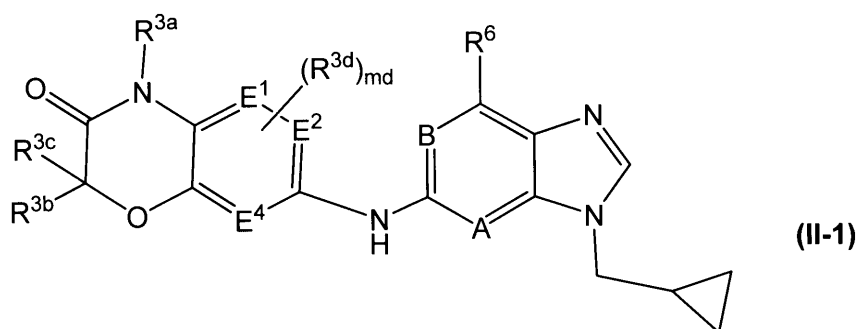
た C 1－4 アルキル、または、(i v) メトキシで置換された C 1－4 アルキル)、または (3) シクロアルキルの 1 つの炭素原子が酸素で置換されてもよく、p が 0 または 1 を表す $-(CH_2)_p-$ (3 ～ 5 員のシクロアルキル) (好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH_2-$ シクロブチルまたは $-CH_2-$ オキセタニル) を表し、 R^{3b} および R^{3c} は、各々独立して (1) 水素、(2) ハロゲン、または (3) C 1－4 アルキル (例えばメチル) を表し、 R^{3d} は、ハロゲンまたは C 1－4 アルキル (好ましくはハロゲン) を表し、md は 0 ～ 2 の整数を表し、md が 2 を表すとき、各 R^{3d} は同じであっても異なってもよい。] で表される化合物が含まれる。

【 0 0 9 8 】

式 (I) のより好ましい化合物には、式 (I I - 1) :

10

【 化 4 9 】



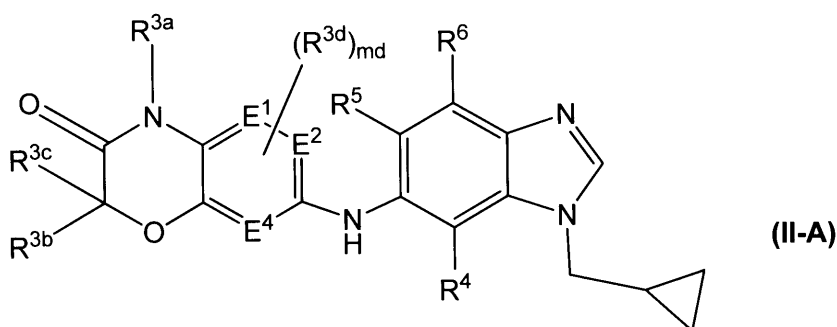
20

[式中、全ての記号は、上記式 (I I) と同じ意味および上記式 (I I) で述べた同じ好ましい定義を (単独もしくは組み合わせで) 有する。] で表される化合物が含まれる。

【 0 0 9 9 】

式 (I) のより好ましい化合物には、式 (I I - A) :

【 化 5 0 】

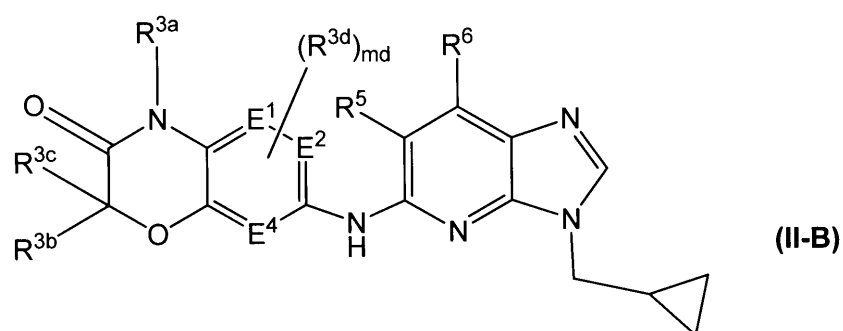


30

40

[式中、全ての記号は、上記式 (I I) と同じ意味および上記式 (I I) で述べた同じ好ましい定義を (単独もしくは組み合わせで) 有する。] で表される化合物、
式 (I I - B) :

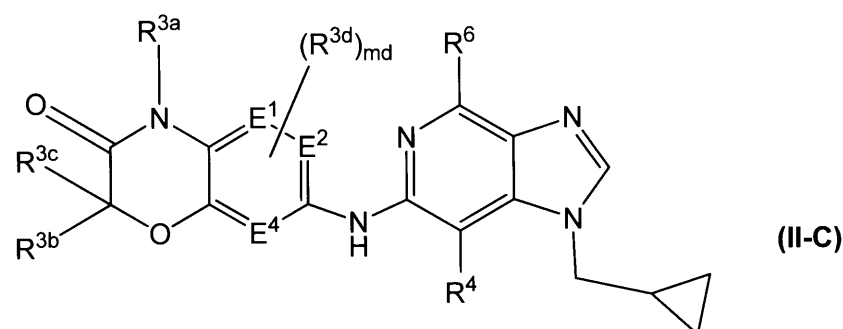
【化 5 1】



10

〔式中、全ての記号は、上記式（I I）と同じ意味および上記式（I I）で述べた同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、
式（I I－C）：

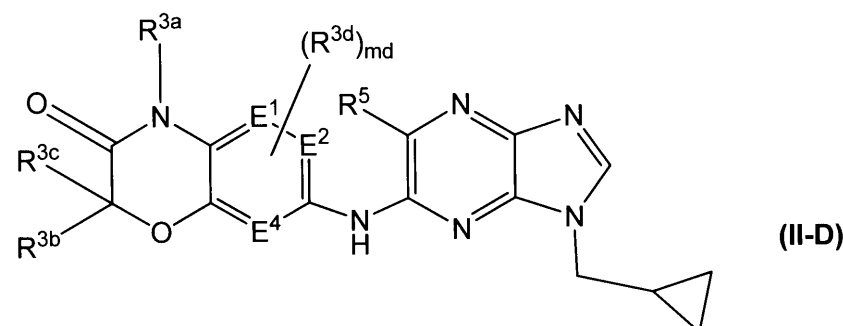
【化 5 2】



20

〔式中、全ての記号は、上記式（I I）と同じ意味および上記式（I I）で述べた同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、
式（I I－D）：

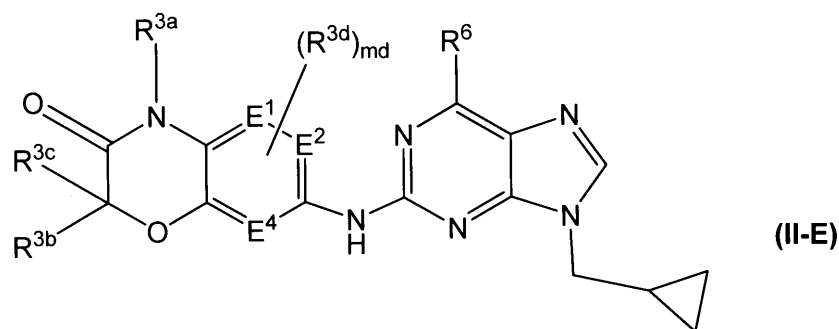
【化 5 3】



40

〔式中、全ての記号は、上記式（I I）と同じ意味および上記式（I I）で述べた同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、または、
式（I I－E）：

【化 5 4】



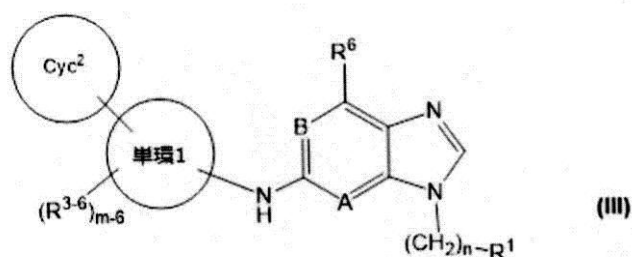
10

〔式中、全ての記号は、上記式（I I）と同じ意味および上記式（I I）で述べた同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物が含まれる。

【0100】

式（I）の好ましい化合物には、式（I I I）：

【化 5 5】



20

〔式中、Aは、C R⁴またはNを表し、Bは、C R⁵またはNを表し、R¹は、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、n-プロピルまたはイソプロピル（好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、n-プロピルまたはイソプロピル）を表し、そのいずれも1～3個のハロゲンで置換されてもよく；R⁴は、水素またはハロゲン（好ましくは水素）を表し、R⁵は、（1）水素、（2）ハロゲン、（3）ヒドロキシ、（4）シアノ、（5）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC 1－4アルキル、（6）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC 2－4アルケニル、（7）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC 1－4アルコキシ、（8）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよいC 1－4アルキルカルボニル、または、（9）ハロゲンおよびヒドロキシから選択される1～3個の基で置換されてもよい、1つの炭素原子が酸素原子で置換されてもよい3～5員のシクロアルキル（好ましくは、（1）水素、（2）ハロゲン、（3）ヒドロキシ、（4）シアノ、（5）メチルまたはエチル、（6）エテニル、（7）ハロゲンで置換されてもよいメトキシ、または、（8）シクロプロピル）を表し、R⁶は、ハロゲンまたはハロゲンで置換されてもよいメチルを表し、nは、0または1を表し、単環¹は、（1）部分的に飽和されてもよい、5～7員の単環式芳香族炭素環、または（2）部分的に飽和されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～7員の単環式芳香族複素環（好ましくは0～2個の窒素原子を有する6員の単環式芳香環、より好ましくはベンゼンまたはピリジン）を表し、C y c²は、（1）部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びに、ハロゲンおよびヒドロキシから選択さ

30

40

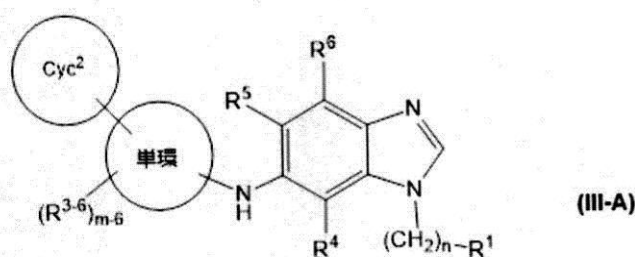
50

れる 1～3 個の基で置換されてもよい C 1－4 アルキルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式芳香族複素環、または (2) 部分的もしくは完全に飽和されてもよく、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C 1－4 アルキルから選択される 1～5 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～12 員の二環式芳香族複素環、好ましくは (1) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C 1－4 アルキルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の含窒素単環式芳香族複素環、または (2) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有し、そのいずれもがハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C 1－4 アルキルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい、8～9 員の含窒素二環式芳香族複素環、より好ましくは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、並びに、ハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C 1－4 アルキルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の含窒素単環式芳香族複素環、さらに好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、並びにハロゲンおよびヒドロキシから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい C 1－4 アルキルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5 員の含窒素単環式芳香族複素環) を表し、 R^{3-6} は、ハロゲンまたは 1～3 個のハロゲンで置換されてもよい C 1－4 アルキルを表し、並びに $m-6$ は 0～2 を表し、 $m-6$ が 2 を表すとき、各 R^{3-6} は同じであっても異なってもよい。] で表される化合物が含まれる。

【0101】

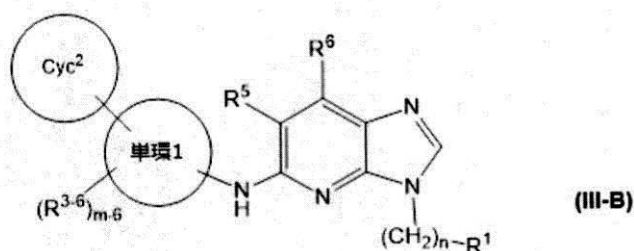
式 (I) のより好ましい化合物には、式 (III-A) :

【化 56】



[式中、全ての記号は、上記式 (III) と同じ意味および上記式 (III) で述べた同じ好ましい定義を (単独もしくは組み合わせで) 有する。] で表される化合物、式 (III-B) :

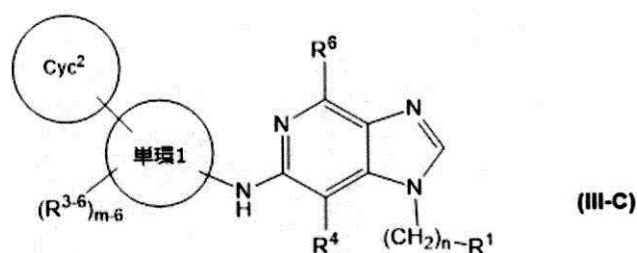
【化 5 7】



10

〔式中、全ての記号は、上記式（I I I）と同じ意味および上記式（I I I）で述べた同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、式（I I I - C）：

【化 5 8】

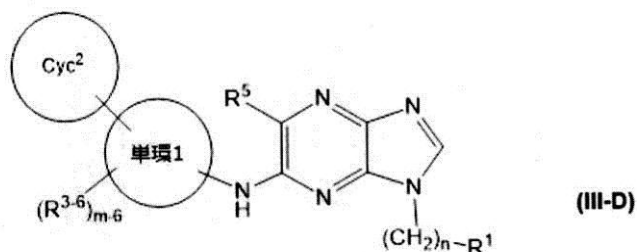


20

〔式中、全ての記号は、上記式（I I I）と同じ意味および上記式（I I I）で述べた同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、式（I I I - D）：

30

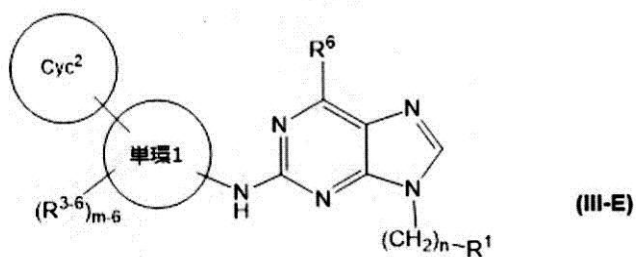
【化 5 9】



40

〔式中、全ての記号は、上記式（I I I）と同じ意味および上記式（I I I）で述べた同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、または、式（I I I - E）：

【化 6 0】



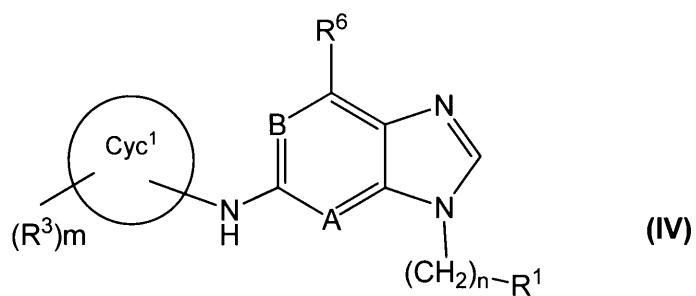
10

〔式中、全ての記号は、上記式（I I I）と同じ意味および上記式（I I I）で述べた同じ好ましい定義を（単独もしくは組み合わせで）有する。〕で表される化合物、が含まれる。

【0 1 0 2】

式（I）の好ましい化合物には、式（I V）：

【化 6 1】

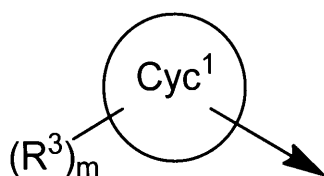


20

（式中、

30

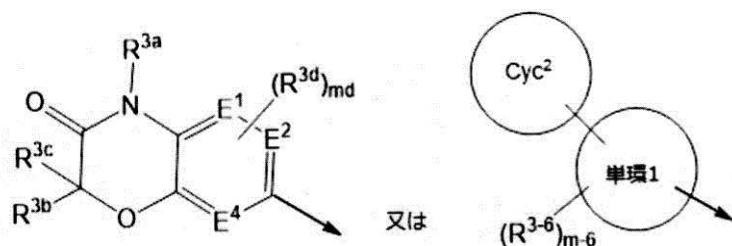
【化 6 2】



は、

40

【化 6 3】



10

を表し、他の記号は、上記式 (I I) または (I I I) と同じ意味および上記式 (I I) または (I I I) で述べた同じ好ましい定義を (単独もしくは組み合わせで) 有する。) で表される化合物が含まれる。

【0103】

特に言及されない限り、全ての異性体が本発明に含まれる。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシは、直鎖状または分岐鎖状でありうる。さらに、二重結合、環および縮合環による全ての異性体 (E-、Z-、シス-およびトランス型)、不斉炭素等の存在による異性体 (R-、S-、 α -および β 立体配置、エナンチオマー、およびジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D-、L-、d-および l 型)、クロマトグラフィー分離による極性化合物 (極性の高い化合物と極性の低い化合物)、平衡化合物、回轉異性体、その任意の割合の混合物およびラセミ混合物も、本発明に含まれる。

20

【0104】

一般式 (I) で表される化合物は、既知の方法によって対応する塩に変換される。式 (I) で表される化合物の塩には、全ての無毒な塩または薬学的に許容できる塩が含まれる。薬学的に許容できる塩に関しては、低毒性で水溶性のものが好ましい。式 (I) で表される化合物の塩の適当な例は、アルカリ金属 (例えばカリウム、ナトリウムおよびリチウム) の塩、アルカリ土類金属 (例えばカルシウムおよびマグネシウム) の塩、アンモニウム塩 (例えばアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩とテトラブチルアンモニウム塩)、有機アミン (例えばトリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ペペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニンおよび N-メチル-D-グルカミンなど) の塩、および酸付加塩 (無機酸塩 (例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩および硝酸塩など) および有機酸塩 (例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イソチオ酸塩、グルクロン酸、およびグルコン酸塩)) である。

30

40

【0105】

一般式 (I) で表される化合物およびその塩はまた、溶媒和物にも変換することができる。溶媒和物は低毒性および水溶性であることが好ましい。例えば、適切な溶媒和物の例には、水またはアルコール系溶媒 (例えばエタノール) による溶媒和物が含まれる。

【0106】

本発明の化合物は、既知の方法によって N-オキシドに変換することができる。N-オキシドは、式 (I) で表される化合物の窒素が酸化された化合物である。

【0107】

式 (I) で表される化合物のプロドラッグとは、生体中で酵素、胃酸またはその他のものの反応によって、式 (I) で表される化合物に変換される化合物を意味する。例えば

50

、式（I）で表される化合物のプロドラッグに関しては、式（I）で表される化合物がアミノ基を有するとき、当該プロドラッグは、当該アミノ基が、例えばアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例えば、式（I）で表される化合物のアミノ基が、エーコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化等された化合物）であり、式（I）で表される化合物がヒドロキシル基を有するとき、当該プロドラッグは、当該ヒドロキシル基が、例えばアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例えば、式（I）で表される化合物のヒドロキシル基が、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）である。それらの化合物は、それ自体は既知の方法によって製造されうる。式（I）で表される化合物のプロドラッグは、水和物であっても非水和物であってもよい。式（I）によって表される化合物のプロドラッグは、"Iyakuhin no kaihatsumu, Vol. 7 (Bunshisekka)", pp. 163-198 (Hirokawa-Shoten), 1990"に記載のように、生理的条件下で式（I）で表される化合物に変換される化合物であり得る。さらに、式（I）で表される化合物は、放射性同位元素（例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 等）で標識され得る。

10

【0108】

20

本発明の化合物の調製方法：

【0109】

本発明の化合物は、例えば、以下の反応スキームによって調製できる。

【0110】

式（I）で表される本発明の化合物は、既知の方法、例えば、以下の方法を組み合わせた方法、これらの方法に従う方法、実施例に記載の方法および／または"Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)"などに記載の方法によって調製することができ、それらの方法は、以下の各調製方法において適切に変更される。出発材料の塩を用いてもよい。

30

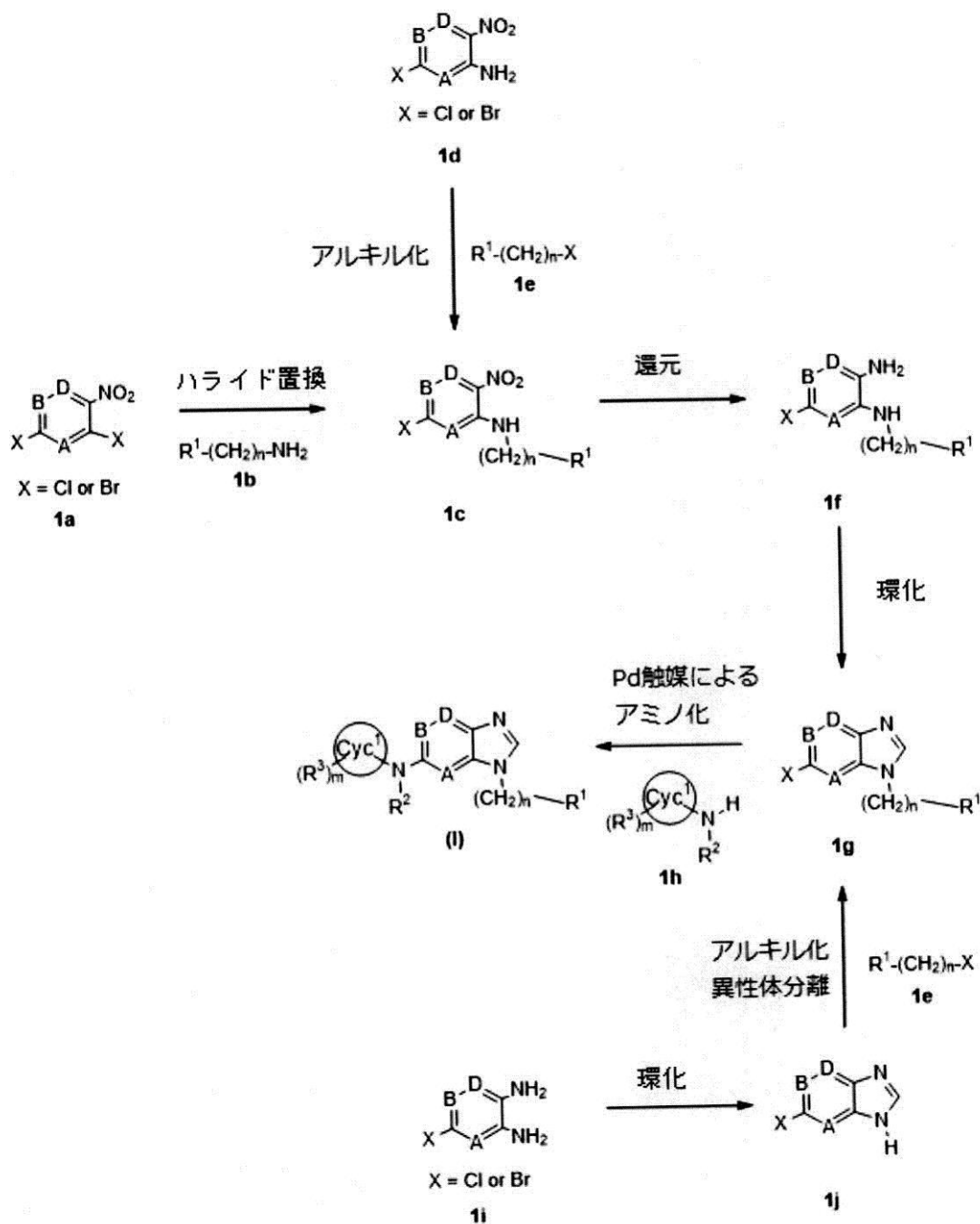
【0111】

式（I）で表される本発明の化合物は、反応スキーム1で概説されるとおり調製することができ、式中、記号は上記の意味を有する。

【0112】

反応スキーム1：

【化 6 4】



【0113】

反応スキーム 1 において、式 (I) で表される化合物は、式 1 a で表される化合物から調製できる。

【0114】

第 1 段階では、式 1 b で表されるアミンを使用した、式 1 a で表される化合物からのハライド置換により、式 1 c で表される化合物が得られる。典型的には、ハライド置換反応は、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を使用して、テトラヒドロフランなどの有機溶媒中で実施できる。あるいは、式 1 c で表される化合物は、式 1 e で表されるアルキル化剤と式 1 d で表される化合物とのアルキル化反応によって合成することができる。典型

的には、アルキル化反応は、塩基（例えば水素化ナトリウムまたは炭酸カリウム）を使用して、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で実施できる。

【0115】

式1cで表される化合物のニトロ基の還元により、式1fで表されるアミノ化合物が得られる。典型的には、この反応は、鉄粉などの還元剤を使用して、エタノールなどの有機溶媒中、90℃にて実施できる。

【0116】

式1fで表されるジアミノ化合物の環化により、式1gで表される縮合イミダゾール化合物が得られる。典型的には、環化は、触媒であるパラトルエンスルホン酸の存在下で、90℃にて、オルトギ酸トリメチルとの反応によって実施できる。あるいは、式1gで表される化合物は、式1iで表されるジアミンを環化し、式1jで表される縮合イミダゾール化合物を得、次に、式1jで表される化合物を、式1eで表されるアルキル化剤でアルキル化することによって調製できる。

【0117】

パラジウム触媒を用いた、式1hで表されるアミンによる式1gで表される縮合イミダゾール化合物のアミノ化により、式(I)で表される本発明の化合物が得られる。典型的には、アミノ化反応は、100℃にて、パラジウムの給源[例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)]、ホスフィンリガンド[例えば4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントフォス)]、無機塩(例えば炭酸セシウム)および有機溶媒(例えばジオキサン)を用いることにより実施される。

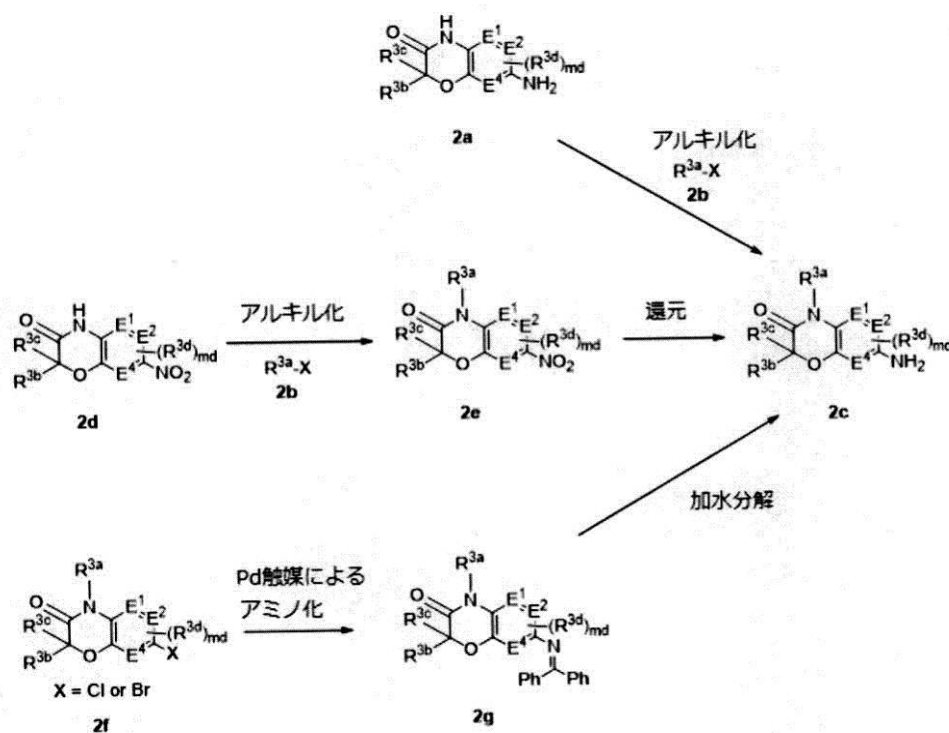
【0118】

式1hで表されるアミンの代表的な例は、反応スキーム2で概説されるように調製され、そこでは記号は上記の意味を有する。

【0119】

反応スキーム2：

【化65】



【0120】

第1段階において、式2bで表されるハロゲン化アルキルによる、式2aで表される化合物のアルキル化により、式2cで表される化合物が得られる。これは、反応スキーム1における式1hで表される化合物のサブセットを表す。典型的には、アルキル化反応は、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、水素化ナトリウムなどの塩基を使用して実施できる。

【0121】

あるいは、式2cで表される化合物は、式2dで表される化合物の、式2bで表されるアルキル化剤による同様のアルキル化反応、続いて式2eで表される化合物のニトロ基の還元によって調製できる。典型的には、還元反応は、90℃で鉄粉などの還元剤を使用して、エタノールなどの有機溶媒中で実施できる。

10

【0122】

あるいは、式2cで表される化合物は、式2fで表される化合物のパラジウム触媒によるアミノ化反応、続いて加水分解によって調製できる。典型的には、パラジウム触媒によるアミノ化反応は、110℃でアミン（例えばベンゾフェノンイミン）、パラジウムの給源〔例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）〕、ホスフィンリガンド〔例えば2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（BINAP）〕、無機塩基（例えばナトリウムtert-ブトキシド）および有機溶媒（例えばトルエン）を使用して実施できる。典型的には、式2gで表される化合物の加水分解反応は、テトラヒドロフランなどの有機溶媒および酸水溶液（例えば希塩酸）を使用して実施できる。

20

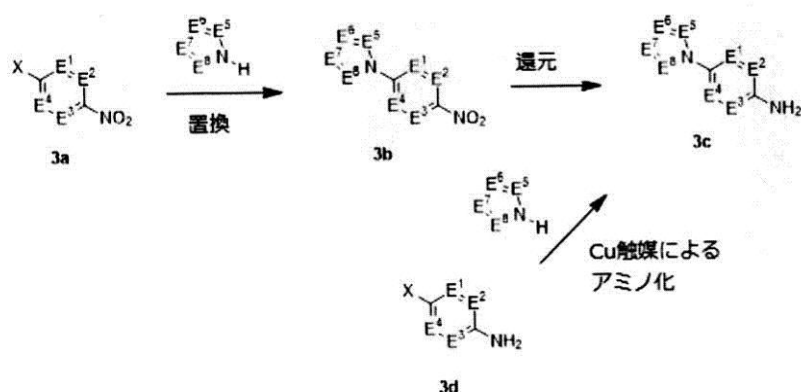
【0123】

式1hで表されるアミンの代表的な例は、反応スキーム3で概説されるように調製され、そこでは記号は上記の意味を有する。

【0124】

反応スキーム3：

【化66】



30

40

【0125】

第1段階において、式3aで表される化合物と複素環アミンとの反応により、式3bで表される化合物が得られる。典型的には、アミノ化反応は、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒中で、イミダゾールなどのアミンを使用して実施できる。3bで表される化合物のニトロ基の還元により、式3cで表される化合物が得られる。これは、反応スキーム1における、式1hで表される化合物のサブセットを表す。典型的には、還元反応は、鉄粉などの還元剤を使用して、エタノールなどの有機溶媒中、90℃で実施できる。

【0126】

50

あるいは、式 3 c で表される化合物は、式 3 d で表される化合物の銅触媒によるアミノ化反応によって調製できる。典型的には、アミノ化反応は、130℃で、アミン（例えば 4-クロロイミダゾール）、銅の給源〔例えばヨウ化銅（I）〕、リガンド〔例えば N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン〕、無機塩基（例えばリン酸カリウム）および有機溶媒（例えば DMF）を使用して実施できる。

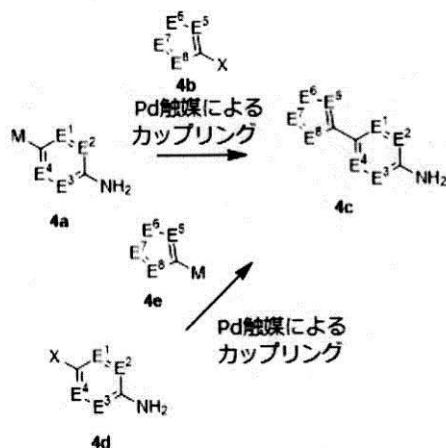
【0127】

式 1 h で表されるアミンの代表的な例は、反応スキーム 4 で概説されるように調製され、そこでは記号は上記の意味を有する。

【0128】

反応スキーム 4

【化 67】



【0129】

式 4 a で表される、（ヘテロ）アリールボロナートエステルまたはスタンナンと、式 4 b で表されるハロゲン化ヘテロアリールとのパラジウム触媒反応により、式 4 c で表される化合物が得られる。これは、反応スキーム 1 における、式 1 h で表される化合物のサブセットを表す。あるいは、式 4 c で表される化合物は、式 4 d で表される（ヘテロ）アリールハロゲン化物と、式 4 e で表されるヘテロアリールボロナートエステルとのパラジウム触媒反応によって調製できる。典型的には、当該カップリング反応は、90℃で、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（0）〕、無機塩基（例えば炭酸ナトリウム）、水および有機溶媒（例えば DMF）を使用して実施できる。

【0130】

本発明の化合物は、上記の反応、またはその反応の変形によって調製できる。

【0131】

出発化合物（例えば式 1 a、1 b、1 d、1 e、1 i、2 a、2 b、2 d、2 f、3 a、3 d、4 a、4 b、4 d、4 e）または試薬として用いられる化合物は、それ自体公知であるか、または、本明細書の実施例に記載の方法、または従来公知の方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) または Elmer J. Rauckman ら、J. Org. Chem., Vol. 41, No. 3, 1976, p 564-565 などに記載の方法）を用いて容易に調製できる。

【0132】

本明細書の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者に自明なように、水浴、油浴、砂浴、ヒートブロックまたはマイクロ波を使用して実施されうる。

【0133】

本明細書の各反応において、ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレンまたはポリエチレングリコールなど）で支持された固相試薬を用いてもよい。

【0134】

本明細書の各反応において、得られる生成物は、従来法によって精製され得る。精製は例えば、大気圧または減圧下での蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムによる高性能液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂、カラムクロマトグラフィー、洗浄、粉碎または再結晶によって行われ得る。精製は、各反応段階の後く、または幾つかの反応段階の後に行われ得る。

【0135】

毒性：

本発明の化合物の毒性は非常に低いため、薬学的用途にとり安全であると考えられ得る。

【0136】

医薬品への応用：

本発明の化合物は、治療的に有用である。したがって、本発明は、ヒトまたは動物の身体の治療による処置に使用するための、上記で定義される式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグの提供に関する。

【0137】

また本発明は、上記で定義される式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグと、薬学的に許容できる担体または希釈剤とを含む医薬組成物または医薬を提供する。

【0138】

本発明の化合物は通常、全身的または局所的に投与されてもよく、通常、経口または非経口投与される。

【0139】

本発明の化合物の治療的有効量を、哺乳動物（好ましくは患者）に投与する。投与される用量は、例えば年齢、体重、症状、所望の治療効果、投与経路および処置期間によって決定される。1人当りの用量は、経口投与では通常、0.1mg～1000mgを1日あたり数回まで、非経口投与（好ましくは静脈内投与）では、0.01mg～100mgを1日あたり数回まで、または1日あたり1～24時間の持続的静脈内投与である。

【0140】

上記のように、使用される用量は様々な条件に依存する。したがって、上記で明記された範囲よりも低いかまたは高い用量が用いられ得る場合もある。

【0141】

本発明の化合物または医薬組成物は、例えば、経口投与用の固体剤形、経口投与用の液体剤形、非経口的投与用の注射剤、塗布剤または坐剤の形状で、投与され得る。

【0142】

好ましくは、本発明の化合物または医薬組成物は、経口投与される。

【0143】

経口投与用の固体剤形としては、圧縮錠、丸剤、カプセル剤、分散可能な粉剤および顆粒剤が挙げられる。カプセル剤には、硬カプセルと軟カプセル剤が含まれる。

【0144】

そのような固体剤形においては、1つまたは複数の活性化合物を、賦形剤（例えばラクトース、マンニトール、ブドウ糖、結晶セルロースまたは澱粉）、結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはメタケイ酸アルミン酸マグネシウム

10

20

30

40

50

ム)、崩壊剤(例えば繊維素グリコール酸カルシウム)、滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム)、安定化剤、可溶化剤(例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸)などと混合してもよく、通常の薬学的実践において周知の方法に従い、例えば、混合、造粒、打錠、糖衣またはフィルムコーティング工程により調製してもよい。当該固体剤形は、必要に応じて、コーティング剤(例えば糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース)でコーティングされてもよく、または2つ以上のフィルムでコーティングされてもよい。さらに、当該コーティングには、ゼラチンなどの吸収性材料のカプセル内に封じ込めることも含まれる。

【0145】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容できる溶液、懸濁剤、エマルジョン、シロップおよびエリキシルが含まれる。かかる剤形では、1つまたは複数の活性化合物は、当技術分野で一般に用いられる希釈液(例えば精製水、エタノールまたはその混合液)中に溶解、懸濁、または乳化され得る。また、かかる液体剤形は、幾つかの添加剤、例えば湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、甘味料、香料、芳香剤、保存剤または緩衝剤を含み得る。

【0146】

非経口的投与用の注射剤には、例えば、溶液、懸濁液、エマルジョン、並びに、使用前に注射用の溶媒に溶解、懸濁または乳化される注射用固体剤形が含まれる。注射剤は、溶媒中に1つまたは複数の活性物質を溶解、懸濁または乳化することにより調製される。溶媒の例には、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油脂、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールまたはエタノールなどのアルコール、並びにとそれらの任意の組み合わせが挙げられる。注射剤はさらに、安定化剤、可溶化剤(例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、poly sorbate 80(登録商標))、懸濁剤、乳化剤、湿潤剤、緩衝剤または保存剤などを含み得る。これらは、最終プロセスで滅菌することによって、または、無菌的な操作方法によって調製される。あるいは、最初に凍結乾燥製剤などの無菌の固体製剤を調製し、それらの使用前に、注射用滅菌水もしくは滅菌蒸留水、または別の無菌溶媒中にそれらを溶解させて使用してもよい。

【0147】

非経口的投与用の他の剤形には、外用剤、軟膏および塗布剤、吸入剤、スプレー、坐剤および腔坐剤などが含まれ、それらは1つまたは複数の活性化合物を含有し、公知の方法によって調製され得る。

【0148】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外の追加の物質、亜硫酸水素ナトリウムなどの安定化剤、並びに、等張性を与えることができる緩衝液、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムまたはクエン酸などの等張緩衝液を含み得る。スプレー剤の調製に関して、その詳細は、例えば米国特許第2,868,691号および第3,095,355号に見いだされ得る。

【0149】

本発明の効果:

式(I)で表される本発明の化合物は、強力かつ選択的なGABA_Aα5のネガティブアロステリックモジュレーターとして作用する。本発明では、ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)は、非競合的アンタゴニストとして作用し、インバースアゴニスト特性を有し得る。したがって、本発明の化合物は、GABA_Aα5受容体に関連する疾患の処置または予防に用いることができる。

【0150】

したがって、本発明は、GABA_Aα5に関連する疾患の予防および／または処置用の、上記で定義される式(I)で表される化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグを提供する。本発明はまた、GABA_Aα5に関連する疾患に罹患するか、または感受性がある患者の処置方法を提供し、当該方法は、前記患者に対し、上記で定義される式(I)で表される化合物、その薬学的に許容できる塩、そのN-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグの有効量を投与するこ

10

20

30

40

50

とを含む。さらに、上記で定義される式 (I) で表される化合物、その薬学的に許容できる塩、その N-オキシド、その溶媒和物またはそのプロドラッグの、GABA_A α5 に関連する疾患の予防および／または処置のための医薬の製造への使用を提供する。

【0151】

GABA_A α5 に関連する疾患は、例えば、急性および／または慢性神経障害、認知障害、アルツハイマー病、記憶欠乏、軽度認知障害 (MCI)、統合失調症、統合失調症に関連する陽性、陰性および／または認知症状、双極性障害、自閉症、ダウン症候群、I 型神経線維腫症、睡眠障害、概日リズム障害、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、AIDS に起因する認知症、頭部外傷、ハンチントン舞蹈病、ピック病、クロイツェルト・ヤコブ病、精神病性障害、物質誘発性精神病性障害、不安障害、全般性不安障害、パニック障害、妄想性障害、強迫性障害、急性ストレス障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、不穏下肢症候群、認知欠損障害、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、神経精神病状態、精神病、注意欠陥多動障害、神経障害性疼痛、脳卒中、多発性硬化症 (MS)、急性髄膜炎、アルコール症、胎児性アルコール症候群、注意障害、脳卒中後の中枢神経系 (CNS) の状態、および認知強化要求、からなる群から選択され得る。

10

【0152】

本発明は、ダウン症候群、自閉症、I 型神経線維腫症または、脳卒中後に生じる CNS の状態の進行の予防、処置および／または遅延のための、上記での式 (I) で表される化合物の使用を提供する。

【0153】

アルツハイマー病、統合失調症、ダウン症候群および脳卒中後に生じる CNS の状態の予防および／または処置は、本発明の具体的実施形態である。

20

【0154】

本発明の化合物は、他の 1 つまたは複数の薬剤と併用して、以下を目的として投与され得る：

- 1) 化合物の予防および／または処置効果を補足および／または強化すること、
- 2) 化合物の薬物動態および吸収を改善し、用量を減少させること、および／または、
- 3) 化合物の副作用を軽減すること。

【0155】

かかる他の薬剤は、一般に用いられる投与経路および用量で、本発明の化合物と同時に、または連続的に投与されうる。本発明の化合物が他の 1 つまたは複数の薬剤と同時に用いられるときは、そのような他の薬剤と本発明の化合物とを含む、単位投与剤形の医薬組成物が想定される。しかしながら、併用治療には、本発明の化合物と他の 1 つまたは複数の薬剤が異なる重複スケジュールで投与される治療が含まれ得る。他の 1 つまたは複数の活性成分との併用で用いられるとき、本発明の化合物と他の活性成分は、各々単独で用いられる場合よりも低い用量で用いられ得ることが考えられる。

30

【0156】

アルツハイマー病の予防および／または処置用の他の薬剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (例えばタクリン、ドネペジル、リバスチグミンまたはガランタミン)、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体アンタゴニスト (例えばメマンチン)、アミロイド β ワクチン、抗アミロイド β 抗体、γ-セクレターゼ阻害剤、β-セクレターゼ阻害剤、タウ凝集阻害剤などから選択される少なくとも 1 つの薬剤である。

40

【0157】

統合失調症の予防および／または治療用の他の薬剤としては、定型抗精神病薬 (例えばクロルプロマジン、フルフェナジン、ハロペリドール、スルピリド) および非定型抗精神病薬 (セロトニン-ドーパミンアンタゴニストなど、例えばリスペリドン、ペロスピロン、プロナンセリン)、多受容体作用型抗精神病薬 (例えばオランザピン、クエチアピン、クロザピン)、ドーパミン部分アゴニスト (例えばアリピプラゾール) などから選択される少なくとも 1 つの薬剤が挙げられる。

【実施例】

50

【0158】

本発明を、以下の実施例および生物学的実施例によってさらに詳細に説明するが、本発明はそれらに限定されない。

【0159】

クロマトグラフィー分離およびTLCの位置で示される括弧内の溶媒は、用いた溶出溶媒または展開溶媒の、体積ベースにおける比率を意味する。NMRの見出し下に示す、括弧内の溶媒は、測定に用いた溶媒を意味する。

【0160】

以下の実施例の化合物は、Chemdraw Ultra 12.0.3におけるStructure Name機能を使用して命名した。

10

【0161】

実施例1：7-アミノ-4-(2-メトキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0162】

2-ブロモエチルメチルエーテル(1.20mmol、0.11mL)を、DMF(5mL)中の7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(1.00mmol、0.16g)および炭酸カリウム(2.00mmol、0.28g)の懸濁液に添加し、混合液を24時間撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中、0~5%のメタノール勾配)によって精製し、黄色の固体(0.05g、22%)として表題化合物を得た。

20

【0163】

実施例2：7-アミノ-6-クロロ-4-(2,2-ジフルオロエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0164】

水素化ナトリウム(鉱油中60%(w/w)、2.64mmol、0.105g)を、N₂雰囲気下、DMF(5mL)中の7-アミノ-6-クロロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(2.51mmol、0.50g)の溶液に添加した。10分後に、2,2-ジフルオロエーテル(3.01mmol、0.286mL)を添加し、混合物を80℃で8時間加熱した。混合物を冷却し、水を添加した。得られる沈殿物を濾過して分離し、水で洗浄し、吸引乾燥させ、表題化合物(506mg、77%)を得た。

30

【0165】

実施例3：5-クロロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0166】

三臭化ホウ素(ジクロロメタン中1M、2.97mmol、2.97mL)を、N₂雰囲気下、0℃で、ジクロロメタン(10mL)中の2-クロロ-6-メトキシ-4-ニトロアニリン(2.48mmol、0.50g)の溶液に、滴下して添加した。混合物を0℃で30分間撹拌し、次に室温に加温した。さらに4.5時間撹拌を継続させた。エタノール(5mL)を添加し、混合物を10分間撹拌し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、次に塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、黒い固体を得た。これをDMF(5mL)に溶解させ、ブロモ酢酸メチル(2.73mmol、0.26mL)およびフッ化カリウム(6.20mmol、0.36g)を添加した。混合物を、N₂雰囲気下、90℃で40時間加熱した。冷却した混合物を次に水に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、減圧下で濃縮し、次に乾燥させた(MgSO₄)。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中0~5%のメタノール勾配)によって精製し、紫色の固体として表題化合物を得た(0.41g、72%)。

40

【0167】

実施例4：5-クロロ-4-メチル-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキ

50

サジン-3 (4H)-オン：

【0168】

ヨウ化メチル (2.15 mmol、0.13 mL) を、5-クロロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (1.79 mmol、0.41 g) と炭酸カリウム (3.58 mmol、0.49 g) の DMF (5 mL) 中の懸濁液に添加した。混合物を室温で6時間攪拌した後、水に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、暗色の固体として表題化合物を得た (0.39 g、90%)。

【0169】

実施例5：7-アミノ-5-クロロ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン：

【0170】

エタノール (15 mL) および20%の酢酸水溶液 (3 mL) 中の5-クロロ-4-メチル-7-ニトロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (1.62 mmol、0.39 g) の溶液に、鉄粉 (8.08 mmol、0.45 g) を添加した。混合物を、90℃で50分間加熱した。混合物を次に冷却し、酢酸エチルで希釈し、次に Celite (登録商標) を通して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中、0~5%のメタノール勾配) によって精製し、暗色の油として表題化合物を得た (0.27 g、78%)。

【0171】

実施例6：7-アミノ-2, 2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン：

【0172】

2-アミノ-5-ニトロフェノール (12.97 mmol、2.0 g) の無水 THF (25 mL) 中の氷冷溶液に、トリエチルアミン (25.8 mmol、3.6 mL) を添加した。2-ブロモ-2, 2-ジフルオロアセチルクロリド (14.4 mmol、1.36 mL) を滴下して添加し、懸濁液を室温に加温し、18時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、溶液を、水、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。減圧下で溶媒を除去し、オレンジ色の固体を得、DMF (30 mL) 中に再度溶解させた。炭酸カリウム (36.30 mmol、5.00 g) を添加し、懸濁液を50℃で18時間攪拌しながら加熱した。室温に冷却した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。減圧下で溶媒を除去し、黒色の油として粗製の7-ニトロ-2, 2-ジフルオロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンを得た (0.72 g、24%)。実施例4と同様の操作を用いてヨウ化メチルでこの材料をアルキル化し、実施例5と同様の操作を用いて還元し、表題化合物を得た (0.25 g、37%)。

【0173】

実施例7：7-アミノ-4-エチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン：

【0174】

実施例2と同様の操作を用いて、7-アミノ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよびヨウ化エチルから、76%の収率で表題化合物を調製した。

【0175】

実施例8：オキセタン-3-イルメチルメタンスルホネート：

【0176】

ジクロロメタン (5 mL) 中の3-オキセタンメタノール (5.20 mmol、0.46 g) の氷冷溶液に、トリエチルアミン (10.8 mmol、1.5 mL)、続いてメタンスルホニルクロリド (6.20 mmol、0.48 mL) を添加した。72時間攪拌した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。溶液を減圧下で乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、無色の油として表題化合物を得た (0.7

10

20

30

40

50

8 g、89%)。

【0177】

実施例9：7-アミノ-4-(オキセタン-3-イルメチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0178】

実施例4と同様の操作を用いてオキセタン-3-イルメチルメタンスルホネートにより7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンをアルキル化し、続いて実施例5と同様の操作を用いて還元し、69%の収率で表題化合物を得た。

【0179】

実施例10：7-アミノ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン： 10

【0180】

実施例4と同様の操作を用いてイソブチレンオキシドにより7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンをアルキル化し、続いて実施例5と同様の操作を用いて還元し、15%の収率で表題化合物を得た。

【0181】

実施例11：7-アミノ-4-(2-フルオロエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0182】

実施例4と同様の操作を用いて1-フルオロ-2-ヨードエタンにより7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンをアルキル化し、続いて実施例5と同様の操作を用いて還元し、93%の収率で表題化合物を得た。 20

【0183】

実施例12：7-アミノ-4-(2,2-ジフルオロエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0184】

実施例4と同様の操作を用いて2-ヨード-1,1-ジフルオロエタンにより7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンをアルキル化し、続いて実施例5と同様の操作を用いて還元し、82%の収率で表題化合物を得た。

【0185】

実施例13：7-アミノ-6-クロロ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン： 30

【0186】

実施例1と同様の操作を用いて、7-アミノ-6-クロロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンから、73%の収率で表題化合物を調製した。

【0187】

実施例14：7-アミノ-4-シクロプロピル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0188】

トルエン(5 mL)中の、7-ニトロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(1.44 mmol、0.28 g)、シクロプロピルボロン酸(2.91 mmol、0.25 g)、4-ジメチルアミノピリジン(4.34 mmol、0.53 g)、ナトリウムヘキサメチルジシラジド(1.44 mmol、0.26 g)および酢酸銅(II)(1.44 mmol、0.26 g)の懸濁液を、密封した試験管中、空気下、95℃で18時間加熱した。冷却後、さらに酢酸銅(II)(1.1 mmol、0.20 g)、シクロプロピルボロン酸(2.33 mmol、0.20 g)およびトルエン(5 mL)を添加し、空気下95℃で1時間、加熱を継続させた。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機抽出物を、希塩酸水溶液(2 M)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、7-ニトロ-4-シクロプロピル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)- 40 50

オン (0.28 g、83%) を得、エタノール (15 mL) および水 (1.5 mL) に再溶解させた。鉄粉 (6.0 mmol、0.33 g) および塩化アンモニウム (10.8 mmol、0.58 g) を添加し、懸濁液を激しく攪拌しながら 80 °C で 90 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) で濾過した。濾液を蒸発させ、粗製の生成物を酢酸エチル中で再懸濁させた。懸濁液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、黄色の固体として表題化合物を得た (0.20 g、81%)。

【0189】

実施例 15：7-アミノ-6-クロロ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H)-オン：

10

【0190】

ベンゾフェノンイミン (2.16 mmol、0.36 mL) を、7-ブロモ-6-クロロ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H)-オン (1.80 mmol、0.50 g)、酢酸パラジウム (5 mol%, 20 mg)、(±)-BINAP (10 mol%, 120 mg) および NaOtBu (3.6 mmol、1.17 g) の、THF (20 mL) 中の脱気された懸濁液に添加した。混合物を、100 °C で 90 分間、マイクロ波反応器で加熱し、冷却し、Celite (登録商標) を通じて濾過した。塩酸水溶液 (2 M、10 mL) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣を 2 M の HCl に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水相を塩基処理し (5 M の NaOH)、次にジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、次に減圧下で濃縮し、粗製の表題化合物を得て、これを更なる精製 (0.32 g、83%) を行わずに使用した。

20

【0191】

実施例 16：7-アミノ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H)-オン：

【0192】

ギ酸アンモニウム (5.96 mmol、0.38 g)、次に 10% パラジウム/炭素 (0.05 g) を、メタノール (3 mL) 中の 7-アミノ-6-クロロ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H)-オン (1.49 mmol、0.32 g) 溶液に添加した。混合物を 100 °C で 15 分間、マイクロ波反応器で加熱し、次に冷却し、Celite (登録商標) で濾過した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、酢酸エチルおよび 10% の炭酸ナトリウム水溶液とで分配した。有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、表題化合物を得 (0.13 g、48%)、これを更なる精製をせずに用いた。

30

【0193】

実施例 17：オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オン：

【0194】

THF (100 mL) 中のカルボニルジイミダゾール (118.2 mmol、19.1 g) と 2-アミノ-3-ヒドロキシ-ピリジン (90.9 mmol、10.00 g) の懸濁液を、1.5 時間加熱還流した。混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、2 M の水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水相を冷却し (氷/水浴)、濃塩酸で pH 5 に酸性化した。得られる沈殿物を濾過して分離し、水および THF で洗浄し、次に吸引乾燥させ、灰色の粉末として表題化合物を得た (8.81 g、71%)。

40

【0195】

実施例 18：6-ニトロオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オン：

【0196】

発煙硝酸 (27 mL) を、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オン (96.98 mmol、13.19 g) の濃硫酸 (30 mL) 中の懸濁液に滴下して添加し、氷/水浴で 10 分間冷却した。得られた溶液を 45 °C で一晩加熱し、次に冷却し、激しく攪拌しながら氷/水に注入した。得られた沈殿物を濾過して分離し、水で洗浄し、次に吸

50

引乾燥させ、ベージュ色の粉末として表題化合物を得た（7.00 g、40％）。

【0197】

実施例19：2-アミノ-5-ニトロピリジン-3-オール：

【0198】

10%水酸化ナトリウム水溶液（44.40 mmol、17.8 mL）を、THF（10 mL）中の6-ニトロオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2（3H）-オン（11.10 mmol、2.00 g）の懸濁液に添加した。混合物を、85℃で2時間加熱した。混合物を冷却し（氷/水浴）、次にpH6の酸性にした（濃塩酸により）。得られた沈殿物を濾過して分離し、水で洗浄し、次に吸引乾燥させ、オレンジ色の粉末として表題化合物を得た（4.30 g、37％）。

10

【0199】

実施例20：7-ニトロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン：

【0200】

ブromo酢酸メチル（39.22 mmol、3.71 mL）を、2-アミノ-5-ニトロピリジン-3-オール（35.66 mmol、5.53 g）およびフッ化カリウム（89.15 mmol、5.17 g）のDMF（50 mL）中の懸濁液に滴下して添加した。混合物を65℃で5時間加熱し、次に冷却し、攪拌しながら氷/水に注入した。得られた沈殿物を濾過して分離し、水で洗浄し、次に吸引乾燥させ、ベージュ色の粉末として表題化合物を得た（6.45 g、93％）。

20

【0201】

実施例21：4-メチル-7-ニトロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン：

【0202】

ヨウ化メチル（30.83 mmol、1.92 mL）を、7-ニトロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン（25.69 mmol、5.01 g）および炭酸カリウム（51.38 mmol、7.09 g）のDMF（45 mL）中の懸濁液に、5分間にわたり滴下して添加した。混合物を5.5時間攪拌し、水に注入し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、次に減圧下で濃縮した。残渣を（2、3滴のメタノールを含むジエチルエーテルにより）粉碎し、次に吸引乾燥させ、ベージュ色の固体として表題化合物を得た（3.66 g、68％）。

30

【0203】

実施例22：7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン：

【0204】

鉄粉（87.55 mmol、4.90 g）を、N₂雰囲気下、エタノール（60 mL）および20%（v/v）酢酸水（15 mL）中の4-メチル-7-ニトロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン（17.51 mmol、3.66 g）の懸濁液に添加した。混合物を30分間加熱還流し、次に冷却し、酢酸エチルで希釈し、次に30分間MgSO₄上で乾燥させた。得られた懸濁液を、Celite（登録商標）を通じて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで粉碎、次に減圧下で乾燥させ、クリーム状の固体として表題化合物を得た（2.43 g、77％）。

40

¹H NMR（400 MHz, d6-DMSO）7.42（1H, d, J=2.3 Hz）, 6.65（1H, d, J=2.3 Hz）, 5.19（2H, s）, 4.65（2H, s）, 3.27（3H, s）。

【0205】

実施例23：7-アミノ-4-エチル-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン：

【0206】

実施例21と同様の操作を用いて、ヨウ化エチルにより7-ニトロ-2H-ピリド[3

50

、2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンのアルキル化を行い、続いて実施例22と同様の操作を用いて還元し、63%の収率で表題化合物を得た。

【0207】

実施例24：6-クロロ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン：

【0208】

7-ブロモ-6-クロロ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン (3.99 mmol、1.10 g) を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) および THF (15 mL) 中の亜鉛粉末 (15.96 mmol、1.04 g) の懸濁液に添加し、混合物を一晩激しく攪拌した。混合物を、Celite (登録商標) を通じて濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を水に懸濁し、次に濾過した。回収した固体を水、次にジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥させ、白色固体として表題化合物を得た (0.72 g、92%)。

【0209】

実施例25：6-アミノ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン：

【0210】

6-クロロ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン (2.52 mmol、0.5 g)、ベンゾフェノンイミン (3.03 mmol、0.51 mL)、酢酸パラジウム (5 mmol%、28 mg)、(±)-BINAP (0.25 mmol、157 mg) および炭酸セシウム (5.04 mmol、1.64 g) の、THF (20 mL) 中の脱気された懸濁液を、マイクロ波反応器で2時間加熱した (不完全な変換)。混合物を、Celite (登録商標) を通じて濾過し、HCl (2 N、10 mL) を添加した。混合物を1.5時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび2 Mの塩酸水との間に懸濁させた。水層を冷却し (氷/水浴)、次にジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、黄色の固体として表題化合物を得た (0.19 g、43%)。

【0211】

実施例26：4-クロロ-5-ニトロピリジン-2-オール：

【0212】

アンモニアガス (100 mL) を、cardice/アセトン浴中、-78℃のTHF (300 mL) 中で濃縮した。カリウムtert-ブトキシド (395 mmol、44.25 g) を次に、攪拌しながら少しずつ添加した。5分後、フラスコの下4分の1だけが浸かるように、cardice浴を下げ、さらに20分間攪拌を継続させた。並行して、tert-ブチルヒドロペルオキシド (158 mmol、26.3 mL) を、氷/水浴で冷却されたTHF (100 mL) 中の、4-クロロ-3-ニトロピリジン (158 mmol、25 g) の懸濁液に添加した。この混合物を45分間攪拌し、次に滴下漏斗へ移し、上記で調製したアンモニア溶液に、1.25時間にわたり滴下して添加した。混合物をさらに3時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (35 mL) を注意深く添加した。混合物を、一晩室温に加温し、アンモニアを空气中に拡散させた。次に減圧下で溶媒を除去し、残渣を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) で粉砕した。得られた固体を濾過して回収し、氷水 (2×50 mL) で洗浄し、次に吸引乾燥させた後にトルエン (5×100 mL) との共沸によってさらに乾燥させ、次に40℃の真空オーブンに一晩入れて、茶色の固体として表題化合物を得た (24.96 g、90%)。

【0213】

実施例27：2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリジン

【0214】

オキシ塩化リン (50 mL) 中の2-ヒドロキシ-4-クロロ-5-ニトロピリジン (86.2 mmol、15 g) の懸濁液を、80℃で3.5時間加熱した。過剰なオキシ塩化リンを減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンおよび10%の炭酸ナトリウム水溶液の

間で分配した。水相を、ジクロロメタン（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、減圧濃縮し、暗色の油として表題化合物を得（ 7.19 g 、 43% ）、静置して凝固させた。

【0215】

実施例28：メチル2-（（2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル）オキシ）アセテート：

【0216】

水素化ナトリウム（鉱油中 60% 、 31.2 mmol 、 1.25 g ）を、氷水浴で冷却したDMF（ 50 mL ）中の2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリジン（ 26 mmol 、 5.00 g ）およびグリコール酸メチル（ 31.2 mmol 、 2.41 mL ）の溶液に添加した。混合物を一晩攪拌し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液（ 30 mL ）に注入した。混合物を、酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、次に減圧下で濃縮し、暗色の油を得、静置して凝固させた。固体を2、3滴のジクロロメタンを含むイソヘキサンで粉碎、次に濾過し、吸引乾燥させ、暗褐色の固体として表題化合物を得た（ 4.32 g 、 67% ）。

【0217】

実施例29：7-クロロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0218】

鉄粉（ 87.5 mmol 、 4.90 g ）を、窒素雰囲気下で、エタノール（ 80 mL ）および 20% （ v/v ）酢酸（ 15 mL ）中の、メチル2-（（2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル）オキシ）アセテート（ 17.5 mmol 、 4.32 g ）の懸濁液に添加した。混合物を 80°C で20時間加熱し、室温に冷却し、酢酸エチル（ 100 mL ）で希釈した。混合物を、Celite（登録商標）を通じて濾過し、減圧下で濃縮し、淡色の固体として表題化合物を得た（ 3.18 g 、 98% ）。

【0219】

実施例30：7-クロロ-4-メチル-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0220】

炭酸カリウム（ 34.6 mmol 、 4.77 g ）、次にヨウ化メチル（ 20.8 mmol 、 1.29 mL ）を、DMF（ 30 mL ）中の7-クロロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン（ 17.3 mmol 、 3.18 g ）の溶液に添加した。混合物を18時間攪拌し、次に水（ 30 mL ）と酢酸エチル（ 60 mL ）との間で分配した。水相を酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、減圧下で濃縮し、茶色の固体として表題化合物を得た（ 2.72 g 、 79% ）。

【0221】

実施例31：7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩：

【0222】

7-クロロ-4-メチル-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン（ 13.75 mmol 、 2.72 g ）およびベンゾフェノンイミン（ 16.5 mmol 、 2.76 mL ）の、トルエン（ 100 mL ）中の溶液を、10分間窒素パージした。ナトリウムtert-ブトキシド（ 20.62 mmol 、 1.98 g ）、（±）-BINAP（ 0.55 mmol 、 0.34 g ）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（ 0.275 mmol 、 0.25 g ）を添加し、混合物を 100°C で18時間加熱した。混合物を水（ 50 mL ）と酢酸エチル（ 50 mL ）との間で分配し、水相を酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、減圧下で濃縮し、茶色の油を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン中の 4% メタノール）によって精製した。精製された生成物をTHF（1

10

20

30

40

50

5 mL) に溶解させ、2 M の塩酸水溶液 (1 mL) を添加した。混合物を 10 時間攪拌し、次に濾過した。固体を無水 THF で洗浄し、次に吸引乾燥させ、表題化合物を得た (0.76 g、26%)。

【0223】

実施例 32: 6-アミノ-1-メチル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン:

【0224】

水素化ナトリウム (鉱油中 60%、5.28 mmol、0.21 g) を、氷/水浴で冷却した DMF (15 mL) 中の 6-ニトロ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (5.28 mmol、1.02 g) の溶液に少しずつ添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次にヨウ化メチル (5.28 mmol、0.32 mL) を滴下して添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をエタノール (40 mL) および水 (40 mL) 中に懸濁させた。塩化アンモニウム (42.24 mmol、2.24 g) および鉄粉 (26.40 mmol、1.48 g) を添加し、混合物を 90 °C で 2.5 時間加熱した。混合物を冷却し、Celite (登録商標) で濾過し、シリカゲル上で減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンのメタノール勾配) による精製により、黄色の固体として表題化合物を得た (0.59 g、63%)。

【0225】

実施例 33: 3-エチル-6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン:

【0226】

ヨウ化エチル (2.88 mmol、0.23 mL) を、氷/水浴中で冷却した DMF (10 mL) 中の 6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン (2.62 mmol、0.50 g) および炭酸カリウム (2.88 mmol、0.40 g) の懸濁液に滴下して添加した。得られた混合物を 4 時間攪拌し、次に酢酸エチルで希釈し、Celite (登録商標) で濾過した。溶媒を減圧下で除去し、黄色の粉末として粗製の表題化合物を得た (0.97 g、>100%)。

【0227】

実施例 34: 6-アミノ-3-エチルキナゾリン-4(3H)-オン:

【0228】

鉄粉 (13.10 mmol、0.73 g) を、エタノール (20 mL) 中の 3-エチル-6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン (約 2.62 mmol) および 20% 酢酸水 (3 mL) の溶液に添加した。混合物を 85 °C で 40 分間加熱し、次に室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。混合物を、Celite (登録商標) を通じて濾過し、次に減圧下で溶媒を除去した。残渣をジエチルエーテルで粉砕、水で洗浄し、吸引乾燥させ、ベージュ色の固体として表題化合物を得た (0.33 g、67%)。

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) 8.08 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.8, 8.6 Hz), 5.66 (2H, s), 3.97 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz)。

【0229】

実施例 35: 2-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)-5-ニトロピリジン-4-アミン:

【0230】

シクロプロピルメチルアミン (45.73 mmol、3.96 mL) を、氷/水浴で冷却されたジクロロメタン (100 mL) 中の、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリジン (41.67 mmol、8.00 g) および DIPEA (56.20 mmol、9.77 mL) の溶液に、5 分間にわたり滴下して添加した。得られた緑/茶色の懸濁液を、室温で 20 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液、次に塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、次に減圧下で濃縮し、黄色の固体を得た。これを水で洗浄し、吸引乾燥させ、表題化合物を得た (8.79 g、93%)。

【0231】

実施例36：6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン：

【0232】

鉄粉(58.03mmol、3.24g)を、80℃で30分間、氷酢酸(65mL)中で攪拌し、その後、酢酸(65mL)中の2-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)-5-ニトロピリジン-4-アミン(17.39mmol、3.96g)の溶液を、30分間にわたり、滴下して添加した。混合物を80℃で1時間加熱し、次に熱い状態でCelite(登録商標)を通じて濾過し、温酢酸、次に酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に懸濁させた。懸濁液を濾過し、相分離させた。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、茶色の油を得た。これをオルトギ酸トリメチル(70mL)およびギ酸(1.5mL)中に懸濁し、100℃で3時間加熱した。混合物を冷却し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、茶色の油を得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中0.5~8%のメタノール勾配)によって精製し、茶色の油として表題化合物を得(1.04g、29%)、静置して凝固させた。

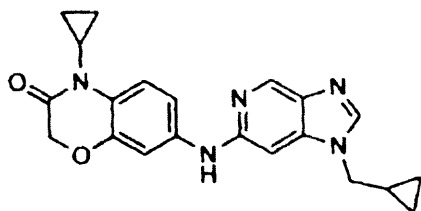
10

【0233】

実施例37：4-シクロプロピル-7-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

20

【化68】



30

【0234】

ジオキサン(2.5mL)中の、6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン(0.45mmol、0.093g)、7-アミノ-4-シクロプロピル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(0.54mmol、0.11g)、Cs₂CO₃(0.90mmol、0.30g)、Xantphos(0.045mmol、0.026g)およびPd₂(dba)₃(0.022mmol、0.021g)を混合し、激しく攪拌しながら、マイクロ波を用い、120℃で30分間加熱した。あるいは、従来の加熱方法を使用して、90℃で18時間、混合物を加熱した。混合物を、Celite(登録商標)を通じて濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、分取HPLCを使用して精製し、乳白色の固体として表題化合物を得た(0.0087g、5%)。

40

【0235】

実施例38：7-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-2,2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0236】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-2,2-ジフルオロ-4-メチル-2

50

H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから表題化合物を35%の収率で調製した。

【0237】

実施例39: 7-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-4-メチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【0238】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから表題化合物を34%の収率で調製した。

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) 9.04 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.22-8.18 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.96 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.0 Hz), 1.30-1.16 (1H, m), 0.61-0.55 (2H, m), 0.46-0.40 (2H, m)。

【0239】

実施例40: 6-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-1-メチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2 (1H) -オン:

【0240】

実施例37と同様の操作を用いて、6-アミノ-1-メチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2 (1H) -オンおよび6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから表題化合物を9%の収率で調製した。

【0241】

実施例41: 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン

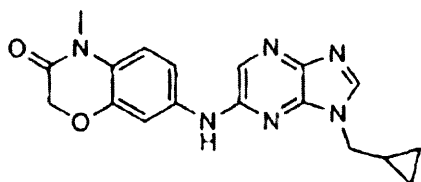
【0242】

エタノール (10 mL) 中の、3, 5-ジブロモピラジン-2-アミン (3.97 mmol、1.00 g)、シクロプロピルメチルアミン (4.36 mmol、0.38 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (4.36 mmol、0.78 mL) の溶液を、マイクロ波反応器で150℃で30分間加熱し、次に170℃で30分間加熱した。さらにシクロプロピルメチルアミンを0.17 mL (1.98 mmol) 添加し、混合物を170℃でさらに1.5時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解した。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、暗色の油を得、オルトギ酸トリメチル (20 mL) 中に溶解させた。触媒であるパラトルエンスルホン酸一水和物を添加し、混合物を90℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、イソヘキサン中10~75%の酢酸エチル勾配) によって精製し、白色固体として表題化合物を得た (0.589 g、59%)。

【0243】

実施例42: 7-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-6-イル) アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【化 6 9】



10

【0 2 4 4】

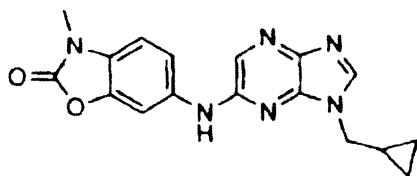
実施例 3 7 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジンから、78%の収率で表題化合物を調製した。

【0 2 4 5】

実施例 4 3 : 6-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-6-イル) アミノ)-3-メチルベンゾ [d] オキサゾル-2 (3H) -オン :

【化 7 0】

20



【0 2 4 6】

実施例 3 7 と同様の操作を用いて、6-アミノ-3-メチルベンゾ [d] オキサゾル-2 (3H) -オンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジンから、20%の収率で表題化合物を調製した。

30

【0 2 4 7】

実施例 4 4 : 2-クロロ-9-(シクロプロピルメチル)-9H-プリン :

【0 2 4 8】

シクロプロピルメチルアミン (10.32 mmol, 0.73 g) を、2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (5.16 mmol, 1.00 g) の THF (5 mL) 中の溶液に、氷水浴で冷却しながら、5 分間にわたり、滴下して添加した。得られた懸濁液を室温で 20 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルと水の間で分配し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、茶色のガムを得た (1.81 g)。これをエタノール (100 mL) および水 (10 mL) 中に懸濁し、塩化アンモニウム (42.99 mmol, 2.30 g) および鉄粉 (25.06 mmol, 1.40 g) を添加した。混合物を 95℃ で 1.5 時間加熱し、次に冷却した。オルトギ酸トリメチル (30 mL)、続いて触媒であるパラトルエンスルホン酸一水和物を添加し、混合物を 105℃ で 7 時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、シリカゲル上で減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、イソヘキサン中 5~100% の酢酸エチル勾配) による部分的な精製を行い、生成物を得 (0.17 g)、これを更なる精製をせずに用いた。

40

【0 2 4 9】

実施例 4 5 :

50

7-((9-(シクロプロピルメチル)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン:

【0250】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび2-クロロ-9-(シクロプロピルメチル)-9H-プリンから、34%の収率で表題化合物を調製した。

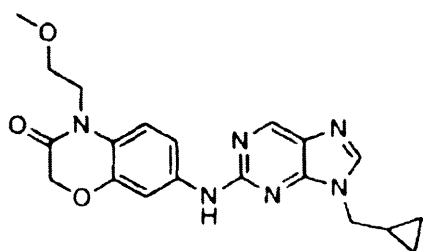
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.81 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.26-7.20 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.64 (2H, s), 4.03 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 3.38 (3H, s), 1.39-1.30 (1H, m), 0.75-0.69 (2H, m), 0.52-0.48 (2H, m)。

10

【0251】

実施例46: 7-((9-(シクロプロピルメチル)-9H-プリン-2-イル)アミノ)-4-(2-メトキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン:

【化71】



20

【0252】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-(2-メトキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび2-クロロ-9-(シクロプロピルメチル)-9H-プリンから、35%の収率で表題化合物を調製した。

30

【0253】

実施例47: 3-オキソシクロブタンカルボニトリル:

【0254】

過ヨウ素酸ナトリウム (43.0 mmol, 9.20 g) を、3-メチレンシクロブタンカルボニトリル (21.5 mmol, 2.00 g) および三塩化ルテニウム (0.47 mmol, 98 mg) の、ジクロロメタン: アセトニトリル: 水 (1:1:1.5, 175 mL) の溶液に少しずつ添加した。得られる懸濁液を、一晩激しく攪拌した。有機相を分離し、水相をジクロロメタン (3×50 mL) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させた (MgSO_4) 後、シリカプラグに通した。溶媒を減圧下で除去し、暗色の固体として表題化合物を得た (1.58 g, 74%)。

40

【0255】

実施例48: 3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニトリル:

【0256】

三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (32.10 mmol, 4.24 mL) を、 N_2 雰囲気下で、ジクロロメタン (50 mL) 中の3-オキソシクロブタンカルボニトリル (16.0 mmol, 1.52 g) の溶液に、5分間にわたり、滴下して添加した。混合物を室温に加熱し、次に一晩攪拌した。三フッ化ジエチルアミノ硫黄をさらに2.12 mL 添加し、混合物を4時間加熱還流し、次に室温に冷却した。混合物を氷冷した飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注入し、激しく攪拌した。有機層を相分離器カートリッジで分離し、次に外部加熱をせずに減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、

50

ジエチルエーテル)によって精製し、茶色の油として表題化合物を得た(1.72 g、92%)。

【0257】

実施例49：(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタンアミン塩酸塩：

【0258】

ボランTHF (THF中1M、16.20 mmol、16.20 mL)を、N₂雰囲気下、THF (5 mL)中の3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニトリル(14.70 mmol、1.72 g)の溶液に、5分間にわたり滴下して添加した。得られる溶液を次に加熱還流し、次に氷水浴で20時間冷却した。メタノール(20 mL)を滴下して添加した。得られる混合物を、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール(10 mL)および濃塩酸(10 mL)中に溶解させ、2時間加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をエタノールで2回共沸し、ジエチルエーテル中に懸濁した。得られたクリーム状の固体を濾過して分離し、吸引乾燥させ、白色固体として表題化合物を得た(1.48 g、64%)。

10

【0259】

実施例50：5-ブロモ-N-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-フルオロ-2-ニトロアニリン

【0260】

(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタンアミン塩酸塩(2.32 mmol、0.36 g)、2,5-ジフルオロ-4-ブロモニトロベンゼン(2.11 mmol、0.50 g)およびジイソプロピルエチルアミン(1.10 mL)のDMF(10 mL)中の溶液を90℃で4時間加熱し、次に室温に冷却し、酢酸エチル(30 mL)で希釈した。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、オレンジ色の油として表題化合物を得(0.68 g、95%)、これを更なる精製をせずに用いた。

20

【0261】

実施例51：6-ブロモ-1-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール：

【0262】

エタノール(15 mL)および20%の酢酸水溶液(3 mL)中の5-ブロモ-N-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-フルオロ-2-ニトロアニリン(2.01 mmol、0.68 g)の懸濁液を激しく攪拌しながら、鉄粉(10.05 mmol、0.59 g)を一度に添加した。混合物を90℃で30分間加熱し、次に室温に冷却し、攪拌しながら酢酸エチル(80 mL)で希釈した。得られた懸濁液をCelite(登録商標)を通じて濾過し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧下で除去し、金色の油を得、それをオルトギ酸トリメチル(15 mL)に溶解させた。触媒であるパラトルエンサルホン酸一水和物を添加し、混合物を90℃で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキサン中、20~75%の酢酸エチル勾配)によって精製し、白色固体として表題化合物を得た(0.49 g、76%)。

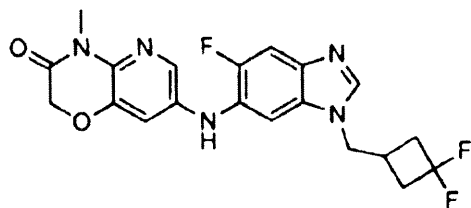
30

【0263】

実施例52：7-((1-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

40

【化 7 2】



10

【0 2 6 4】

実施例 3 7 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび 6-ブロモ-1-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾールから、43%の収率で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.56–7.51 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 4.71 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 3.31 (3H, s), 2.68–2.55 (3H, m), 2.47–2.36 (2H, m)。

20

【0 2 6 5】

実施例 5 3 : 6-クロロ-N-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-2-メチル-3-ニトロピリジン-4-アミン

【0 2 6 6】

((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メタンアミン塩酸塩 (3.98 mmol, 0.63 g) を、3-ニトロ-4, 6-ジクロロ-2-メチル-ピリジン (3.62 mmol, 0.75 g) およびジイソプロピルエチルアミン (9.05 mmol, 1.57 mL) の、氷水浴で冷却したジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に少しずつ添加した。冷却浴を取り外し、混合物を 3.5 時間攪拌し、次にジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮し、黄色の固体として表題化合物を得た (0.91 g, 86%)。

30

【0 2 6 7】

実施例 5 4 : 6-クロロ-1-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン :

【0 2 6 8】

実施例 5 1 と同様の操作を用いて、6-クロロ-N-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-2-メチル-3-ニトロピリジン-4-アミンから、65%の収率で表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 8.46 (1H, s), 7.79 (1H, s), 4.41 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 2.70–2.68 (6H, m), 2.51–2.41 (2H, m)。

40

【0 2 6 9】

実施例 5 5 : 6-((1-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-3-メチルベンゾ [d] オキサゾル-2 (3H)-オン :

【0 2 7 0】

実施例 3 7 と同様の操作を用いて、6-アミノ-3-メチルベンゾ [d] オキサゾル-2 (3H)-オンおよび 6-クロロ-1-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、51%の収率で表題化合物を調製した。

50

【0271】

実施例56：5-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-2-ニトロアニリン：

【0272】

シクロプロピルメチルアミン(9.3 mmol、0.81 mL)を、4-ブロモ-2,5-ジフルオロ-1-ニトロベンゼン(8.4 mmol、2 g)およびジイソプロピルエチルアミン(10.1 mmol、1.67 mL)のn-ブタノール(20 mL)中の溶液に滴下して添加した。得られた溶液を、80℃で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水とジクロロメタンの間で分配した。有機抽出物を相分離カラムに通し、減圧下で濃縮し、茶色の固体として粗製の表題化合物5-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-2-ニトロアニリンを得(2.37 g、98%)、これを更なる精製をせずに用いた。

10

【0273】

実施例57：6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール：

【0274】

エタノール(170 mL)中の、5-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-2-ニトロアニリン(8.2 mmol、2.37 g)、鉄粉(42.8 mmol、2.39 g)、塩化アンモニウム(74 mmol、3.96 g)および水(17 mL)の混合物を、90℃で2.5時間加熱した。懸濁液を加熱した状態でCelite(登録商標)に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をオルトギ酸トリメチル(100 mL)中に再懸濁し、パラトルエンスルホン酸一水和物(0.55 g)を添加した。懸濁液を115℃で2時間加熱し、次に室温に冷却し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキササン中、酢酸エチル勾配)による精製を行い、ピンク色の固体として表題化合物を得た(1.72 g、79%)。

20

【0275】

実施例58：6-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0276】

実施例37と同様の操作を用いて、6-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、34%の収率で表題化合物を調製した。

30

【0277】

実施例59：7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(2-メトキシエチル)-2H-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0278】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-(2-メトキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、58%の収率で表題化合物を調製した。

40

【0279】

実施例60：7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アミノ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0280】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオ

50

ロー 1 H-ベンゾ [d] イミダゾールから、7 % の収率で表題化合物を調製した。

【0281】

実施例 61 : 7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-(2, 2-ジフルオロエチル)-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン :

【0282】

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-(2, 2-ジフルオロエチル)-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾールから、46 % の収率で表題化合物を調製した。

10

【0283】

実施例 62 : 6-クロロ-7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-メチル-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン :

【0284】

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-6-クロロ-4-メチル-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾールから、54 % の収率で表題化合物を調製した。

【0285】

20

実施例 63 : 7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-メチル-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン :

【0286】

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン塩酸塩および 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾールから、54 % の収率で表題化合物を調製した。

【0287】

実施例 64 : 6-ブロモ-1-(2-シクロプロピルエチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール :

30

【0288】

実施例 56 および実施例 57 と同様の操作を用いて、4-ブロモ-2, 5-ジフルオロ-1-ニトロベンゼンおよび 2-シクロプロピルエタンアミンから、31 % の収率で表題化合物を調製した。

【0289】

実施例 65 : 7-((1-(2-シクロプロピルエチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-メチル-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン :

【0290】

40

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オンおよび 6-ブロモ-1-(2-シクロプロピルエチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾールから、42 % の収率で表題化合物を調製した。

【0291】

実施例 66 : 7-((1-(2-シクロプロピルエチル)-5-フルオロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-(オキセタン-3-イルメチル)-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H)-オン :

【0292】

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-(オキセタン-3-イルメチル)

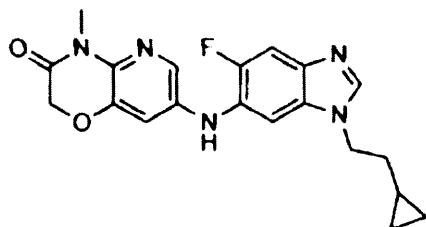
50

ー2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(2-シクロプロピルエチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[*d*]イミダゾールから、27%の収率で表題化合物を調製した。

【0293】

実施例67：7-((1-(2-シクロプロピルエチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[*d*]イミダゾール-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【化73】



10

【0294】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(2-シクロプロピルエチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[*d*]イミダゾールから、62%の収率で表題化合物を調製した。

20

【0295】

実施例68：5-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-2-ニトロアニリン：

【0296】

シクロプロピルメチルアミン(10mmol、0.87mL)を、4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(9.1mmol、2g)およびジイソプロピルエチルアミン(10.9mmol、1.8mL)の*n*-ブタノール(20mL)中の溶液に滴下して添加した。得られた溶液を、18時間80℃で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水およびジクロロメタンの間で分配した。有機抽出物を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮し、茶色の固体として粗製の表題化合物を得(2.44g、99%)、これを更なる精製をせずに用いた。

30

【0297】

実施例69：6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[*d*]イミダゾール：

【0298】

エタノール(190mL)中の5-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-2-ニトロアニリン(9.0mmol、2.44g)、鉄粉(46.8mmol、2.61g)、塩化アンモニウム(81.0mmol、4.33g)および水(19.4mL)の混合物を、90℃で3時間加熱した。懸濁液を加熱した状態でCelite(登録商標)を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をオルトギ酸トリメチル(115mL)中に再懸濁し、パラトルエンスルホン酸一水和物(0.59g)を添加した。懸濁液は115℃で4時間加熱し、次に室温に冷却し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキサン中50~100%の酢酸エチル勾配)による精製を行い、淡褐色の固体として表題化合物を得た(1.18g、52%)。

40

【0299】

実施例70：7-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[*d*]イミダゾール-6-イル)アミノ)-2,2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

50

【0300】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-2, 2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、60%の収率で表題化合物を調製した。

【0301】

実施例71：7-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アミノ)-4-エチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0302】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-エチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、18%の収率で表題化合物を調製した。

【0303】

実施例72：5-ブロモ-4-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)-2-ニトロアニリン：

【0304】

シクロプロピルメチルアミン(4.7mmol、0.38mL)を、1-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロ-1-ニトロベンゼン(3.9mmol、1g)およびジイソプロピルエチルアミン(4.7mmol、0.74mL)の、n-ブタノール(10mL)中の溶液に、滴下して添加した。得られた溶液を、80℃で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水とジクロロメタンの間で分配した。有機抽出物を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮し、茶色の固体として粗製の表題化合物を得(1.18g、98%)、これを更なる精製をせずに用いた。

【0305】

実施例73：6-ブロモ-5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール：

【0306】

5-ブロモ-4-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)-2-ニトロアニリン(3.86mmol、1.18g)、鉄粉(20.1mmol、1.12g)、塩化アンモニウム(34.8mmol、1.86g)および水(8.3mL)のエタノール(83mL)中の混合物を、95℃で3時間加熱した。懸濁液を熱いままCelite(登録商標)を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をオルトギ酸トリメチル(49mL)中に再懸濁し、パラトルエンスルホン酸一水和物(0.25g)を添加した。懸濁液は115℃で4時間加熱し、次に室温に冷却し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキサン中30~100%の酢酸エチル勾配)による精製を行い、茶色の固体として表題化合物を得た(0.72g、65%)。

【0307】

実施例74：7-((5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0308】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、74%の収率で表題化合物を調製した。

【0309】

実施例75：7-((5-シクロプロピル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4

10

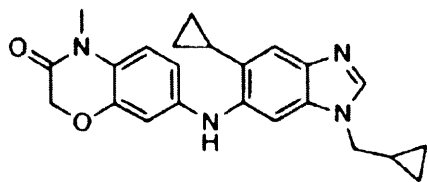
20

30

40

50

〕 オキサジン－３（４Ｈ）－オン：
【化 ７４】



10

【 0 3 1 0 】

7-((5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(0.13mmol、0.05g)、シクロプロピルボロン酸(0.19mmol、0.017g)、第三リン酸カリウム一水和物(0.39mmol、0.09g)、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{P}(\text{cyclohex})_3)_2$ (0.0085mmol、0.0062g)を、トルエン(1.8mL)および水(0.26mL)中に懸濁させた。反応混合物に窒素を1分間通気し、次に130℃で18時間加熱した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。水相を、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離カートリッジ

20

【 0 3 1 1 】

実施例 76：7-((5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン：

【 0 3 1 2 】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、88%の収率で表題化合物を調製した。

30

【 0 3 1 3 】

実施例 77：7-((5-シクロプロピル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン：

【 0 3 1 4 】

実施例 75と同様の操作を用いて、7-((5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オンから、24%の収率で表題化合物を調製した。

40

【 0 3 1 5 】

実施例 78：1-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン：

【 0 3 1 6 】

ヨウ化メチル(6.38mmol、0.39mL)を、2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェノール(4.25mmol、1g)および炭酸カリウム(6.38mmol、0.88g)のアセトン(7mL)中の溶液に添加した。混合物を、4時間加熱還流した。混合物を冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキサン中0~50%の酢酸エチル勾配)による粗生成物の精製により、白色固体として表題化合物を得た(0.96g、91%)。

【 0 3 1 7 】

50

実施例 79：5-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-4-メトキシ-2-ニトロアニリン：

【0318】

シクロプロピルメチルアミン（4.24 mmol、0.37 mL）を、1-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン（3.85 mmol、0.96 g）およびジイソプロピルエチルアミン（4.63 mmol、0.76 mL）のn-ブタノール（8.5 mL）中の溶液に、滴下して添加した。得られた溶液を、80℃で6.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、水とジクロロメタンの間で分配した。有機抽出物を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮し、乳白色の固体として粗製の表題化合物を得（1.26 g、100%）、これを更なる精製をせずに用いた。

10

【0319】

実施例 80：6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール：

【0320】

エタノール（86 mL）中の5-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-4-メトキシ-2-ニトロアニリン（4 mmol、1.2 g）、鉄粉（21 mmol、1.16 g）、塩化アンモニウム（53 mmol、1.93 g）および水（8.6 mL）の混合物を、95℃で3時間加熱した。懸濁液を熱いままCelite（登録商標）を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をオルトギ酸トリメチル（50 mL）中に再懸濁し、パラトルエンスルホン酸一水和物（0.27 g）を添加した。懸濁液を115℃で3時間加熱し、次に室温に冷却し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、イソヘキサン中30～100%の酢酸エチル勾配）による粗生成物の精製を行い、乳白色の固体として表題化合物を得た（0.57 g、51%）。

20

【0321】

実施例 81：7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【0322】

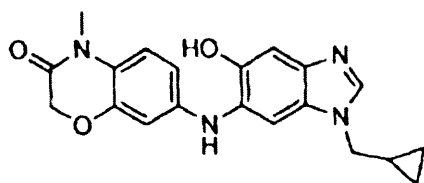
実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、74%の収率で表題化合物を調製した。

30

【0323】

実施例 82：7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【化75】



40

【0324】

三臭化ホウ素（ジクロロメタン中1M、2.64 mL）を、7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン（0.132 m

50

mmol、0.05 g) のジクロロメタン (12 mL) 中の溶液に添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、次にメタノール (1 mL) および水 (1 mL) でクエンチした。メタノールを減圧下で蒸発させ、得られた水性混合物にジクロロメタンを添加した。得られた固体を濾過して回収し、次にジクロロメタン中に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によって処理した。水相を、ジクロロメタンでさらに抽出した。有機抽出物を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮し、白色固体として表題化合物を得た (0.031 g、65%)。

【0325】

実施例 83：7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-2,2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

10

【0326】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-2,2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、12%の収率で表題化合物を調製した。

【0327】

実施例 84：6-ブロモ-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール：

【0328】

20

4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチル-6-ニトロアニリン (2 mmol、0.5 g)、鉄粉 (10 mmol、0.59 g)、塩化アンモニウム (18 mmol、0.97 g) および水 (4.3 mL) のエタノール (43 mL) 中の混合物を、95℃で2時間加熱した。懸濁液を熱いまま Celite (登録商標) を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣をオルトギ酸トリメチル (25 mL) 中に再懸濁し、パラトルエンスルホン酸一水和物 (0.13 g) を添加した。懸濁液を115℃で1時間45分間加熱し、次に室温に冷却した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および塩水で洗浄した。有機抽出物を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮し、茶色の固体として表題化合物を得 (0.31 g、67%)、これを更なる精製をせずに用いた。

【0329】

30

実施例 85：6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0330】

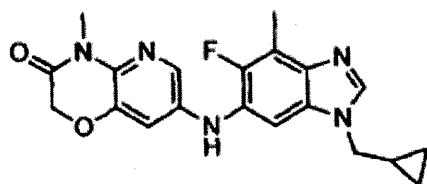
(ブロモメチル)シクロプロパン (2.07 mmol、0.2 mL) を、6-ブロモ-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (1.38 mmol、0.32 g) および炭酸カリウム (2.07 mmol、0.29 g) の DMF (4 mL) 中の混合物に滴下して添加した。混合物を、30℃で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈し、有機抽出物を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、イソヘキサン中30~100%の酢酸エチル勾配) による粗生成物の精製により、表題化合物 (異性体5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-6-フルオロ-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを~20%含む) を乳白色の固体として得た (0.31 g、80%)。

40

【0331】

実施例 86：7-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【化 76】



10

【0332】

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾールから、58% の収率で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 8.19 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 4.73 (2H, s), 4.07 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 2.50-2.48 (3H, m), 1.28-1.20 (1H, m), 0.58-0.52 (2H, m), 0.43-0.38 (2H, m)。

20

【0333】

実施例 87: 7-(1-(1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-メチル-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【0334】

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン塩酸塩および 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾールから、48% の収率で表題化合物を調製した。

【0335】

30

実施例 88: N-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-アミン:

【0336】

実施例 37 と同様の操作を用いて、6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-アミンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾールから、27% の収率で表題化合物を調製した。

【0337】

実施例 89: 6-ブロモ-4-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール:

【0338】

40

5-ブロモ-3-メチルベンゼン-1, 2-ジアミン (2.5 mmol, 0.5 g) の混合物をオルトギ酸トリメチル (34 mL) 中に懸濁させ、パラトルエンスルホン酸一水和物 (0.17 g) を添加した。懸濁液を 115°C で 1.5 時間加熱し、次に室温に冷却した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および塩水で洗浄した。有機抽出物を合わせて、相分離カートリッジを通過させ、減圧下で濃縮し、茶色の固体として粗製の表題化合物を得 (0.78 g, >100%)、これを更なる精製をせずに用いた。

【0339】

実施例 90: 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール

50

【0340】

(プロモメチル)シクロプロパン(3.75mmol、0.36mL)を、6-ブロモ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(2.5mmol)および炭酸カリウム(3.75mmol、0.52g)のDMF(8mL)中の混合物に、滴下して添加した。混合物を、室温で48時間、および60℃で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキサン中30~100%の酢酸エチル勾配)による粗生成物の精製により、表題化合物(異性体5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを~25%含む)を乳白色の固体(0.29g、44%)として得た。

10

【0341】

実施例91: 7-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン:

【0342】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩および6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、22%の収率で表題化合物を調製した。

¹H NMR(400MHz, d6-DMSO) 8.92(1H, s), 8.08(1H, s), 7.98(2H, s), 7.02(1H, s), 6.46(1H, s), 4.75(2H, s), 4.03(2H, d, J=7.1Hz), 3.32(3H, s), 1.32-1.23(1H, m), 0.61-0.55(2H, m), 0.48-0.42(2H, m)。

20

【0343】

実施例92: 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4,5-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0344】

(プロモメチル)シクロプロパン(6.43mmol、0.62mL)を、6-ブロモ-4,5-ジフルオロベンゾイミダゾール(4.29mmol、1g)および炭酸カリウム(6.43mmol、0.88g)のDMF(12mL)中の混合物に滴下して添加した。混合物を、室温で3.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキサン中30~70%の酢酸エチル勾配)による粗生成物の精製により、表題化合物(異性体5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを~45%含む)を乳白色の固体として得た(1.24g、100%)。

30

【0345】

実施例93: 6-((1-(シクロプロピルメチル)-4,5-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン:

40

【0346】

実施例37と同様の操作を用いて、6-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4,5-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、30%の収率で表題化合物を調製した。

【0347】

実施例94: N-(1-(シクロプロピルメチル)-4,5-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-アミン:

【0348】

50

実施例 37 と同様の操作を用いて、2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-6-アミンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4,5-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、6%の収率で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) 8.28 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.40–7.37 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=1.9, 8.5$ Hz), 4.08 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 2.57 (3H, s), 1.30–1.22 (1H, m), 0.60–0.54 (2H, m), 0.41 (2H, q, $J=5.0$ Hz)。

【0349】

実施例 95：1-(シクロプロピルメチル)-4,5-ジフルオロ-N-(3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン：

【0350】

実施例 37 と同様の操作を用いて、3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4,5-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、37%の収率で表題化合物を調製した。

【0351】

実施例 96：2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル：

【0352】

2-クロロ-4-フルオロ-ベンゾニトリル (6.45 mmol, 1 g) を、濃硫酸 (1 mL) 中に溶解させ、0℃に冷却した。発煙濃硝酸 (0.58 mL) を、0℃で攪拌しながら溶液に滴下して添加した。反応液を室温に加熱し、30分間攪拌した後、水/水を混合液に注入した。得られた固体物を濾過して回収し、真空オーブンで乾燥させ、黄色の固体として表題化合物を得た (1.09 g, 84%)。

【0353】

実施例 97：2-クロロ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-ニトロベンゾニトリル：

【0354】

シクロプロピルメチルアミン (5.9 mmol, 0.52 mL) を、2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル (5.4 mmol, 1 g) およびジイソプロピルエチルアミン (6.5 mmol, 1.07 mL) のエタノール (10 mL) 中の溶液に滴下して添加した。得られた溶液を、80℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水とジクロロメタンの間で分配した。有機抽出物を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮し、茶色の固体として粗製の表題化合物を得 (1.34 g, 100%)、これを更なる精製をせずに用いた。

【0355】

実施例 98：6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル：

【0356】

エタノール (93 mL) 中の、2-クロロ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-ニトロベンゾニトリル (4.3 mmol, 1.00 g)、鉄粉 (22.3 mmol, 1.25 g)、塩化アンモニウム (39 mmol, 2.07 g) および水 (9.3 mL) の混合物を、95℃で6時間加熱した。懸濁液を熱いまま Celite (登録商標) を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をオルトギ酸トリメチル (55 mL) 中に再懸濁し、パラトルエンスルホン酸一水和物 (0.28 g) を添加した。懸濁液を 115℃で3時間加熱し、次に室温に冷却し、減圧下で濃縮した。混合物を酢酸エチルと水で希釈し、有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルによる粉碎により粗生成物の精製を行い、薄いピンク色の固体として表題化合物を得た (0.84 g, 85%)。

【0357】

実施例99：1-（シクロプロピルメチル）-6-（（1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル）アミノ）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル：

【0358】

実施例37と同様の操作を用いて、6-アミノ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オンおよび6-クロロ-1-（シクロプロピルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルから、38%の収率で表題化合物を調製した。

【0359】

実施例100：2,3,6-トリクロロ-5-ニトロピリジン：

10

【0360】

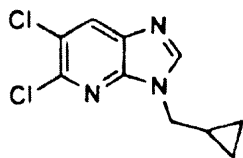
2,3,6-トリクロロピリジン（62mmol、11.27g）を、発煙硝酸（62mL）および濃硫酸（50mL）の混合物中に溶解させ、100℃で12時間加熱した。混合物を冷却し、慎重に氷／水に注入した後、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、減圧下で濃縮し、淡緑色の油として表題化合物を得（9.65g、68%）、静置して凝固させた。

【0361】

実施例101：5,6-ジクロロ-3-（シクロプロピルメチル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン：

【化77】

20



【0362】

シクロプロピルメチルアミン（42.00mmol、7.50g）を、-20℃に冷却したアセトニトリル（100mL）中の2,3,6-トリクロロ-5-ニトロピリジン（42mmol、9.65g）および炭酸カリウム（54.00mmol、7.50g）の懸濁液（冷却）に滴下して添加した。混合物を次に室温で20時間攪拌し、濾過し、シリカゲル上で減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、イソヘキサン中5～10%の酢酸エチル勾配）による精製を行い、黄色の油を得た。これをエタノール（165mL）および水（18mL）に溶解させた。塩化アンモニウム（130mmol、6.95g）、次に鉄粉（76.16mmol、4.25g）を添加し、混合物を95℃で2時間加熱した。加熱した混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をオルトギ酸トリメチル（50mL）中に懸濁し、触媒であるパラトルエンスルホン酸一水和物を添加した。混合物を110℃で3時間加熱し、次にシリカゲル上で減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、イソヘキサン中30～80%の酢酸エチル勾配）による精製を行い、茶色の油として表題化合物を得（1.95g、19%）、静置して凝固させた。

30

40

【0363】

実施例102：7-（（6-クロロ-3-（シクロプロピルメチル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル）アミノ）-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン：

【0364】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3（4H）-オンおよび5,6-ジクロロ-3-（シクロプロピルメ

50

チル) - 3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンから、71%の収率で表題化合物を調製した。

【0365】

実施例103: 7-((6-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-2, 4-ジメチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン:

【0366】

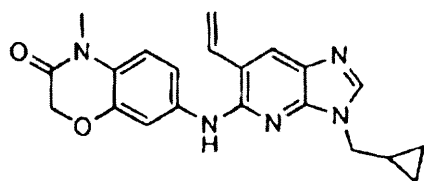
実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-2, 4-ジメチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オンおよび5, 6-ジクロロ-3-(シクロプロピルメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンから、56%の収率で表題化合物を調製した。

10

【0367】

実施例104: 7-((3-(シクロプロピルメチル)-6-ビニル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン:

【化78】



20

【0368】

トルエン/エタノール(2:1、6.5 mL)中の、7-((6-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン(0.26 mmol、0.10 g)、ビニルボロラン(0.26 mmol、0.04 g)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(5 mol%、0.015 g)および炭酸ナトリウム水溶液(2 M、6.50 mL)の溶液を、マイクロ波反応器で150℃で9時間加熱した。混合物に対し、ビニルボロラン(0.59 mmol、0.10 mL)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.005 g)をさらに2回添加し、マイクロ波反応器にて150℃で1時間の加熱を2回行った。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製し、淡褐色の固体として表題化合物を得た(23 mg、24%)。

30

【0369】

実施例105: 5-プロモ-3-(オキセタン-3-イルメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン:

【0370】

40

DMF(4 mL)中の、オキセタン-3-イルメチルメタンスルホネート(3.25 mmol、0.54 g)、5-プロモ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(1.31 mmol、0.26 g)および炭酸カリウム(3.63 mmol、0.50 g)の溶液を、110℃で24時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、次に水とジクロロメタンの間で分配した。有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中1~5%のメタノール勾配)によって精製し、表題化合物を金色の固体として得た(0.27 g、77%)。

【0371】

実施例106: 4-メチル-7-((3-(オキセタン-3-イルメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-2H-ベンゾ[b][1, 4]オ

50

キサジン-3 (4H) -オン:

【0372】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-2, 4-ジメチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび5-プロモ-3- (オキセタン-3-イルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンから、11%の収率で表題化合物を調製した。

【0373】

実施例107: 5-クロロ-3- (シクロプロピルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン:

【0374】

実施例101と同様の操作を用いて、2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジンから出発して、45%の収率で表題化合物を調製した。

【0375】

実施例108: 6- ((3- (シクロプロピルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) アミノ) -4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【0376】

実施例37と同様の操作を用いて、6-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび5-クロロ-3- (シクロプロピルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンから、32%の収率で表題化合物を調製した。

【0377】

実施例109: 5- ((3- (シクロプロピルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) アミノ) -3-メチルベンゾ [d] オキサゾル-2 (3H) -オン:

【0378】

実施例37と同様の操作を用いて、5-アミノ-3-メチルベンゾ [d] オキサゾル-2 (3H) -オンおよび5-クロロ-3- (シクロプロピルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンから、39%の収率で表題化合物を調製した。

【0379】

実施例110: 3- (シクロプロピルメチル) -N- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾル-6-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-アミン:

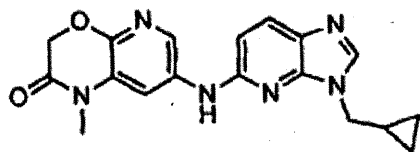
【0380】

実施例37と同様の操作を用いて、1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾル-6-アミンおよび5-クロロ-3- (シクロプロピルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンから、45%の収率で表題化合物を調製した。

【0381】

実施例111: 7- ((3- (シクロプロピルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) アミノ) -1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン:

【化79】



【0382】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-

10

20

30

40

50

b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンから、22%の収率で表題化合物を調製した。

【0383】

実施例112: 6-クロロ-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-フルオロニコチンアミド

【0384】

アセトニトリル(60 mL)中の、2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコニン酸(60.0 mmol、12.60 g)、シクロプロピルメチルアミン(69.24 mmol、5.40 mL)およびジイソプロピルエチルアミン(180 mmol、31.4 mL)の混合物を、3日間加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮し、淡紫色のガムを得た。これをDMF(200 mL)中に懸濁し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(72 mmol、9.72 g)、塩化アンモニウム(144 mmol、7.68 g)、EDC・HCl(105 mmol、20.2 g)およびトリエチルアミン(139.5 mmol、19 mL)を添加した。混合物を20時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。水相を、ジクロロメタンでさらに抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、茶色の油を得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキサン中10~50%の酢酸エチル勾配)によって精製し、淡褐色の油として表題化合物を得た(5.80 g、40%)。

【0385】

実施例113: tert-ブチル(3-カルバモイル-6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)(シクロプロピルメチル)カルバメート:

【0386】

tert-ブチルジカーボネート(52.41 mmol、11.43 g)および4-ジメチルアミノピリジン(2.38 mmol、0.29 g)を、ジクロロメタン(67 mL)中の6-クロロ-2-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-フルオロニコチンアミド(23.8 mmol、5.80 g)の溶液に添加した。混合物を3時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキサン中5~25%の酢酸エチル勾配)によって精製し、無色の油として表題化合物を得た(4.29 g、52%)。

【0387】

実施例114: tert-ブチル(3-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)(シクロプロピルメチル)カルバメート:

【0388】

tert-ブチル(3-カルバモイル-6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)(シクロプロピルメチル)カルバメート(10.90 mmol、3.76 g)、ジフェニルホスホリルアジド(32.71 mmol、7.05 mL)およびトリエチルアミン(109.0 mmol、15.1 mL)のトルエン(150 mL)中の混合物を、100℃で2時間加熱した。混合物を冷却後、酢酸エチルと水で希釈した。有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮して淡褐色の油を得、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、イソヘキサン中5~25%の酢酸エチル勾配)によって精製し、茶色の油として表題化合物を得た(0.51 g、15%)。

【0389】

実施例115: 5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-6-フルオロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン:

【0390】

オルトギ酸トリメチル10 mL中の、tert-ブチル(3-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)(シクロプロピルメチル)カルバメート(2.15 mmol、0.68 g)および触媒であるパラトルエンスルホン酸の溶液を、20時間加熱還流した。混合物をシリカゲル上で減圧濃縮し、次に、カラムクロマトグラフィー(シリカ

ゲル、イソヘキサン中の酢酸エチル勾配)によって精製し、茶色の油として表題化合物を得た(0.052 g、11%)。

【0391】

実施例116: 7-((3-(シクロプロピルメチル)-6-フルオロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン:

【0392】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-6-フルオロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、16%の収率で表題化合物を調製した。

10

【0393】

実施例117: 6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン:

【0394】

実施例101と同様の操作を用いて、4,6-ジクロロ-2-メチル-3-ニトロピリジンから、70%の収率で表題化合物を調製した。

【0395】

実施例118: 7-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン:

20

【0396】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンから、53%の収率で表題化合物を調製した。

【0397】

実施例119: 7-((1-ブチル-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン:

30

【0398】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンの反応からの副産物として、14%の収率で表題化合物を単離した。

【0399】

実施例120: 7-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン:

【0400】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンから、49%の収率で表題化合物を調製した。

40

【0401】

実施例121: 6-クロロ-7-((1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン:

【0402】

実施例37と同様の操作を用いて、6-クロロ-7-アミノ-4-メチル-2H-ベン

50

ゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび 6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、9%の収率で表題化合物を調製した。

【0403】

実施例 122: 7- ((1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ) -4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【0404】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび 6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、60%の収率で表題化合物を調製した。

10

【0405】

実施例 123: 7- ((1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ) -4- (2-メトキシエチル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【0406】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4- (2-メトキシエチル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび 6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、40%の収率で表題化合物を調製した。

20

【0407】

実施例 124: 6- ((1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ) -1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン:

【0408】

実施例 37と同様の操作を用いて、6-アミノ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オンおよび 6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、48%の収率で表題化合物を調製した。

30

【0409】

実施例 125: N- (1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) -2-メチルベンゾ [d] オキサゾル-6-アミン:

【0410】

実施例 37と同様の操作を用いて、2-メチルベンゾ [d] オキサゾル-6-アミンおよび 2-メチルベンゾ [d] オキサゾル-6-アミンおよび 6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、21%の収率で表題化合物を調製した。

【0411】

実施例 126: 4-シクロプロピル-7- ((1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

40

【0412】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-シクロプロピル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび 6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、20%の収率で表題化合物を調製した。

【0413】

実施例 127: 7- ((1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ) -4-エチル-2H-ピリド [3, 2-b

50

〕 [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【0414】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-エチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、38%の収率で表題化合物を調製した。

【0415】

実施例128: 7- ((1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ) -4- (2, 2-ジフルオロエチル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

10

【0416】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4- (2, 2-ジフルオロエチル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、65%の収率で表題化合物を調製した。

【0417】

実施例129: 7- ((1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ) -4- (2-フルオロエチル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

20

【0418】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4- (2-フルオロエチル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび6-クロロ-1- (2-シクロプロピルエチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、26%の収率で表題化合物を調製した。

【0419】

実施例130: 5-クロロ-7- ((1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ) -4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【0420】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-5-クロロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび6-クロロ-1- (2-シクロプロピルエチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、10%の収率で表題化合物を調製した。

30

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) 9.08 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.52-7.47 (2H, m), 6.83 (1H, s), 4.59 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.41 (3H, s), 2.67 (3H, s), 1.29-1.21 (1H, m), 0.61-0.55 (2H, m), 0.46-0.41 (2H, m)。

【0421】

実施例131: 6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリミジン:

40

【0422】

実施例101と同様の操作を用いて、2, 4-ジクロロ-6-メチル-5-ニトロピリミジンから、70%の収率で表題化合物を調製した。

【0423】

実施例132: 7- ((9- (シクロプロピルメチル) -6-メチル-9H-プリン-2-イル) アミノ) -4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【0424】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1

50

， 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび 6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリミジンから、52%の収率で表題化合物を調製した。

【0425】

実施例 133：6-クロロ-7-((9-(シクロプロピルメチル)-6-メチル-9H-プリン-2-イル)アミノ)-4-(2, 2-ジフルオロエチル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン：

【0426】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-6-クロロ-4-(2, 2-ジフルオロエチル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび 6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリミジンから、24%の収率で表題化合物を調製した。

【0427】

実施例 134：6-クロロ-7-((9-(シクロプロピルメチル)-6-メチル-9H-プリン-2-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン：

【0428】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-6-クロロ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび 6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリミジンから、47%の収率で表題化合物を調製した。

【0429】

実施例 135：7-((9-(シクロプロピルメチル)-6-メチル-9H-プリン-2-イル)アミノ)-4-エチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン：

【0430】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-エチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび 6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリミジンから、55%の収率で表題化合物を調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.89 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.25-7.22 (1H, m), 7.11 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.61 (2H, s), 4.04-3.98 (4H, m), 2.74 (3H, s), 1.33-1.27 (4H, m), 0.74-0.68 (2H, m), 0.51-0.47 (2H, m)。

【0431】

実施例 136：7-((9-(シクロプロピルメチル)-6-メチル-9H-プリン-2-イル)アミノ)-2, 2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン：

【0432】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-2, 2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび 6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリミジンから、30%の収率で表題化合物を調製した。

【0433】

実施例 137：7-((9-(シクロプロピルメチル)-6-メチル-9H-プリン-2-イル)アミノ)-4-(オキセタン-3-イルメチル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン：

【0434】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-(オキセタン-3-イルメチル)

ー2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリミジンから、63%の収率で表題化合物を調製した。

【0435】

実施例138: 7- ((9- (2-シクロプロピルエチル) -6-メチル-9H-プリン-2-イル) アミノ) -4- (2-フルオロエチル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4- (2-フルオロエチル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび6-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリミジンから、58%の収率で表題化合物を調製した。

10

【0436】

実施例139: 5-ブロモ-N- (シクロプロピルメチル) -2-ニトロ-4- (トリフルオロメトキシ) アニリン:

【0437】

水素化ナトリウム (60% (w/w)、3.75mmol、0.15g) を、5-ブロモ-2-ニトロ-4- (トリフルオロメトキシ) アニリン (3.42mmol、1.03g) およびブロモメチルシクロプロパン (17.07mmol、1.66mL) のTHF (12mL) 中の溶液に少しずつ添加した。混合物を4時間加熱還流し、減圧下で濃縮し、粗製の表題化合物を得 (3.51g)、これを更なる精製をせずに用いた。

20

【0438】

実施例140: 6-ブロモ-1- (シクロプロピルメチル) -5- (トリフルオロメトキシ) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール:

【0439】

実施例98と同様の操作を用いて、5-ブロモ-N- (シクロプロピルメチル) -2-ニトロ-4- (トリフルオロメトキシ) アニリンから15%の収率で表題化合物を調製した。

【0440】

実施例141: 6- ((1- (シクロプロピルメチル) -5- (トリフルオロメトキシ) -1H-ベンゾ [d] イミダゾル-6-イル) アミノ) -1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン:

30

【0441】

実施例37と同様の操作を用いて、6-アミノ-1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オンおよび6-ブロモ-1- (シクロプロピルメチル) -5- (トリフルオロメトキシ) -1H-ベンゾ [d] イミダゾールから、68%の収率で表題化合物を調製した。

【0442】

実施例142: 7- ((1- (シクロプロピルメチル) -5- (トリフルオロメトキシ) -1H-ベンゾ [d] イミダゾル-6-イル) アミノ) -2, 2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

40

【0443】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-2, 2-ジフルオロ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンおよび6-ブロモ-1- (シクロプロピルメチル) -5- (トリフルオロメトキシ) -1H-ベンゾ [d] イミダゾールから、7%の収率で表題化合物を調製した。

【0444】

実施例143: 7- ((1- (シクロプロピルメチル) -5- (トリフルオロメトキシ) -1H-ベンゾ [d] イミダゾル-6-イル) アミノ) -4-メチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン:

【0445】

50

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾールから、39% の収率で表題化合物を調製した。

【0446】

実施例 144: 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-7-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール:

【0447】

実施例 56 および実施例 57 と同様の操作を用いて、2, 3-ジフルオロ-4-ブロモ-ニトロベンゼンから、78% の収率で表題化合物を調製した。

10

【0448】

実施例 145: 7-((1-(シクロプロピルメチル)-7-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) アミノ)-4-エチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン:

【0449】

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-エチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび 6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-7-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾールから、41% の収率で表題化合物を調製した。

【0450】

20

実施例 146: 6-クロロ-1-(2-シクロプロピルエチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン:

【0451】

実施例 101 と同様の操作を用いて、4, 6-ジクロロ-2-メチル-3-ニトロピリジンおよび 1-(シクロプロピルエチル) アミンから、33% の収率で表題化合物を調製した。

【0452】

実施例 147: 7-((1-(2-シクロプロピルエチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-4-メチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン:

30

【0453】

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび 6-クロロ-1-(2-シクロプロピルエチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、8% の収率で表題化合物を調製した。

【0454】

実施例 148: 7-((1-(2-シクロプロピルエチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) アミノ)-4-メチル-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン:

【0455】

40

実施例 37 と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン塩酸塩および 6-クロロ-1-(2-シクロプロピルエチル)-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、41% の収率で表題化合物を調製した。

【0456】

実施例 149: 6-クロロ-N2-(シクロプロピルメチル)-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2, 3-ジアミン:

【0457】

NMP (25 mL) 中の、2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル-5-アミノピリジン (21.70 mmol, 5.00 g) およびシクロプロピルメチルアミン (86.

50

80 mmol、7.52 mL) の溶液を、150℃で一晩加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、更なる精製をせずに用いた。

【0458】

実施例150：5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン：

【0459】

オルトギ酸トリメチル(50 mL)中の6-クロロ-N2-(シクロプロピルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2,3-ジアミンおよび触媒であるパラトルエンスルホン酸の溶液を、90℃で4時間加熱した後、混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中0~10%の酢酸エチル勾配)によって精製し、黄色の油として表題化合物を得(5.01 g、84%)、静置して凝固させた。

【0460】

実施例151：6-((3-(シクロプロピルメチル)-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン：

【0461】

実施例37と同様の操作を用いて、6-アミノ-1-メチル-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、53%の収率で表題化合物を調製した。

【0462】

実施例152：2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン：

【0463】

発煙硝酸(20 mL)を、濃硫酸(20 mL)中の2,6-ジクロロ-4-メチルピリジン(18.5 mmol、3.0 g)の氷冷溶液に滴下して添加した。得られた溶液を、90℃で18時間加熱した。溶液を室温に冷却し、氷水の混合物に注入した。室温に加温した後、懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。空気乾燥の後に、淡黄色の固体として表題化合物を得た(1.32 g、36%、3,5-ジニトロ-2,6-ジクロロ-4-メチルピリジンとの3:1の混合物)。

【0464】

実施例153：6-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン：

【0465】

シクロプロピルメチルアミン(8.4 mmol、0.72 mL)を、3-ニトロ-2,6-ジクロロピリジン(~75%純度、~4.8 mmol、1.32 g)のTHF(10 mL)中の溶液に滴下して添加した。得られた溶液を、室温で18時間攪拌した。さらにシクロプロピルメチルアミン(2.7 mmol、0.23 mL)を添加し、反応混合物を18時間攪拌した。黄色の懸濁液を酢酸エチルで希釈し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させ、黄色の油として粗製の表題化合物を得(1.35 g)、これを更なる精製をせずに用いた。

【0466】

実施例154：5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン：

【0467】

6-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(~4.8 mmol、1.35 g)、鉄粉(29.6 mmol、1.65 g)、塩化アンモニウム(58.9 mmol、3.15 g)および水(7 mL)のエタノール(70 mL)中の混合物を、90℃で4時間加熱した。懸濁液を、熱いままCelite(登録商標)を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルで再懸濁し

10

20

30

40

50

、懸濁液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ（ MgSO_4 ）、蒸発させた。粗製の還元生成物を、オルトギ酸トリメチル（40 mL）中に再懸濁し、パラトルエンスルホン酸一水和物（0.30 g）を添加した。懸濁液を100℃で18時間加熱し、次に室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、蒸発させ、暗褐色の油を得、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、イソヘキサン中の酢酸エチル勾配）によって精製し、黄色の固体として表題化合物を得た（0.46 g、～46%、3-ニトロ-2,6-ジクロロ-4-メチルピリジンから調製）。

【0468】

実施例155：6-クロロ-7-（（3-（シクロプロピルメチル）-7-メチル-3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル）アミノ）-2 H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン：

10

【0469】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-6-クロロ-2 H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3（4H）-オンおよび5-クロロ-3-（シクロプロピルメチル）-7-メチル-3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、21%の収率で表題化合物を調製した。

【0470】

実施例156：6-クロロ-7-（（3-（シクロプロピルメチル）-7-メチル-3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル）アミノ）-4-（2,2-ジフルオロエチル）-2 H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3（4H）-オン：

20

【0471】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-6-クロロ-4-（2,2-ジフルオロエチル）-2 H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3（4H）-オンおよび5-クロロ-3-（シクロプロピルメチル）-7-メチル-3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、54%の収率で表題化合物を調製した。

【0472】

実施例157：N-（5-（1 H-イミダゾル-1-イル）ピリジン-2-イル）-3-（シクロプロピルメチル）-7-メチル-3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン：

30

【0473】

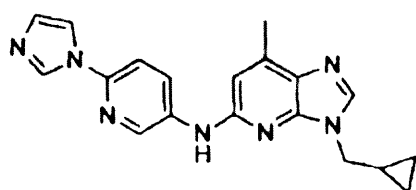
実施例37と同様の操作を用いて、5-（1 H-イミダゾル-1-イル）ピリジン-2-アミンおよび5-クロロ-3-（シクロプロピルメチル）-7-メチル-3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、83%の収率で表題化合物を調製した。

【0474】

実施例158：N-（6-（1 H-イミダゾル-1-イル）ピリジン-3-イル）-3-（シクロプロピルメチル）-7-メチル-3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン：

【化80】

40



【0475】

実施例37と同様の操作を用いて、6-（1 H-イミダゾル-1-イル）ピリジン-3

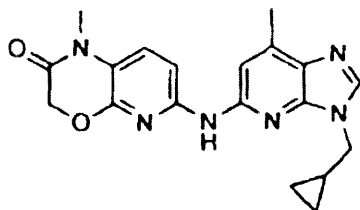
50

ーアミンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、42%の収率で表題化合物を調製した。

【0476】

実施例159：6-(3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン：

【化81】



10

【0477】

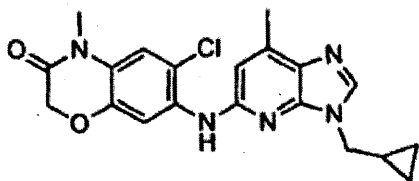
実施例37と同様の操作を用いて、6-アミノ-1-メチル-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、96%の収率で表題化合物を調製した。

20

【0478】

実施例160：6-クロロ-7-(3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：

【化82】



30

【0479】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-6-クロロ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、44%の収率で表題化合物を調製した。

40

【0480】

実施例161：6-(3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-3-エチルキナゾリン-4(3H)-オン：

【0481】

実施例37と同様の操作を用いて、6-アミノ-3-エチルキナゾリン-4(3H)-オンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、52%の収率で表題化合物を調製した。

【0482】

実施例162：6-クロロ-1-(4-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1H

50

ーイミダゾ [4, 5-c] ピリジン:

【0483】

6-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン (2.15 mmol、0.33 g)、臭化テトラヒドロフルフルル (2.74 mmol、0.31 mL) および炭酸カリウム (4.27 mmol、0.59 g) の、DMF (3 mL) 中の混合物を、攪拌しながら 75℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。懸濁液を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、粗生成物を得、さらにカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) によって精製し、黄色の油として表題化合物を得た (0.26 g、異性体混合物、52%)。

【0484】

実施例 163: 4-メチル-7-((1-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル)アミノ)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン:

【0485】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-エチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび6-クロロ-1-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、21%の収率で表題化合物を調製した。

【0486】

実施例 164: 6-クロロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン:

【0487】

実施例 162と同様の操作を用いて、6-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンおよび1-ブromo-2-フルオロ-2-メチルプロパンから、25%の収率で、異性体混合物として、表題化合物を調製した。

【0488】

実施例 165: 7-((1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン:

【0489】

実施例 37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オンおよび6-クロロ-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンから、20%の収率で表題化合物を調製した。

【0490】

実施例 166: 5, 6-ジクロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン:

【0491】

ヘキサン (2.5 M、30 mmol、12 mL) 中のn-ブチルリチウムの溶液を、-78℃で、無水THF (100 mL) 中のジイソプロピルアミン (30 mmol、4.3 mL) の溶液に滴下して添加した。1時間後、無水THF (25 mL) 中の2, 3, 6-トリクロロピリジン (27.4 mmol、5 g) の溶液を、15分間にわたり添加した。さらに1時間後、無水THF (10 mL) 中のヨウ化メチル (30.4 mmol、1.9 mL) の溶液を、5分間にわたり滴下して添加した。オレンジ茶色の溶液を-78℃で15分間攪拌し、次に室温に加温し、室温で18時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によって慎重にクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、イソヘキサン中、酢酸エチル勾配) によって粗生成物を部分精製し、無色の油状固体として、中間体である2, 3, 6-トリクロロ-4-メチルピリジンを得た (2.4 g)。

10

20

30

40

50

【0492】

氷冷濃硫酸（10 mL）中の、部分精製された2, 3, 6-トリクロロ-4-メチルピリジン（2.4 g）の溶液に、発煙硝酸（10 mL）を滴下して処理した。混合物を室温で1時間、次に95℃で18時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を氷に慎重に注いだ。氷を融解させた後、混合水溶液を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させた（ MgSO_4 ）。溶液を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、イソヘキサン中の酢酸エチル勾配）によって部分精製し、中間体である2, 3, 6-トリクロロ-4-メチル-5-ニトロピリジンを、黄色の固体として得た（1.6 g）。

【0493】

無水THF（10 mL）中の部分精製された2, 3, 6-トリクロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン（1.1 g）の氷冷溶液を、ジイソプロピルエチルアミン（5.7 mmol、1 mL）およびシクロプロピルメチルアミン（5.1 mmol、0.44 mL）で処理した。溶液を室温で18時間攪拌し、次に酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。溶液を乾燥させ（ MgSO_4 ）、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、イソヘキサン中の酢酸エチル勾配）によって部分精製し、中間体である5, 6-ジクロロ-N-（シクロプロピルメチル）-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミンを、黄色の油として得た（0.69 g）。

【0494】

部分精製された5, 6-ジクロロ-N-（シクロプロピルメチル）-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン（0.69 g）のエタノール（30 mL）および水（3 mL）中の溶液を、鉄粉（12.5 mmol、0.70 g）および塩化アンモニウム（1.34 g、25 mmol）を用いて処理した。懸濁液を激しく攪拌しながら90℃で1時間加熱した。室温に冷却後、混合物を、Celite（登録商標）を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をトリメチルオルトギ酸（40 mL）中に再懸濁した。パラトルエンスルホン酸一水和物（0.89 mmol、0.17 g）を添加し、懸濁液を100℃で加熱しながら5時間攪拌した。室温に冷却後、懸濁液を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。溶液を乾燥させ（ MgSO_4 ）、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、イソヘキサン中の酢酸エチル勾配）によって精製し、白色固体として表題化合物を得た（0.17 g）。

【0495】

実施例167：7-（（6-クロロ-3-（シクロプロピルメチル）-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル）アミノ）-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン：

【0496】

実施例37と同様の操作を用いて、7-アミノ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オンおよび5, 6-ジクロロ-3-（シクロプロピルメチル）-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンから、41%の収率で表題化合物を調製した。

【0497】

実施例168：5-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-3-イルピリジン-2-アミン：

【0498】

脱気したDMF（6 mL）および水（2 mL）中の、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）ピリジン-2-アミン（1.51 mmol、0.33 g）、3-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン（1.51 mmol、0.30 g）、炭酸ナトリウム（3.0 mmol、0.32 g）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.076 mmol、88 mg）の懸濁液を、95℃で12時間、窒素雰囲気下で加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、固体残渣をメタノールで粉砕した。有機抽出物をシリカパッドで濾過し、メタノールで溶出した。溶媒を減圧下で濾液から除去し、粗製の表題化合物を得、これを更なる精製をせずに用いた。

10

20

30

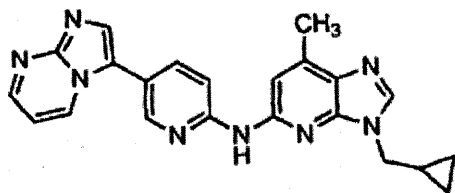
40

50

【0499】

実施例169：3-(シクロプロピルメチル)-N-(5-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル-2-ピリジル)-7-メチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン：

【化83】



10

【0500】

実施例37と同様の操作を用いて、5-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルピリジン-2-アミンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、24%の収率で表題化合物を調製した。

【0501】

実施例170：5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)ピリジン-2-アミン：

20

【0502】

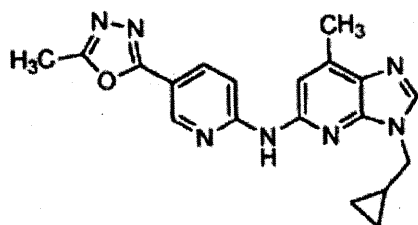
実施例168と同様の操作を用いて、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンおよび2-ブromo-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾールから表題化合物を調製した。粗製の反応混合物を、Celliteを通して濾過し、濾過ケーキを10%のメタノールを含むジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン中、ジクロロメタン～10%（7M アンモニア/メタノール）の勾配で溶出）によって精製し、黄色の固体として表題化合物を得た（0.08g、29%）。

【0503】

30

実施例171：3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-N-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2-ピリジル]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン：

【化84】



40

【0504】

実施例37と同様の操作を用いて、5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)ピリジン-2-アミンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、62%の収率で表題化合物を得た。

【0505】

実施例172：5-(1-メチル-1H-イミダゾル-4-イル)ピリジン-2-アミ

50

ン：

【0506】

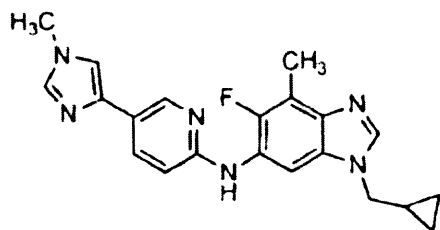
実施例37と同様の操作を用いて、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンおよび4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾールから、38%の収率で表題化合物(〜80%純度)を調製した。

【0507】

実施例173：3-(シクロプロピルメチル)-6-フルオロ-7-メチル-N-[5-(1-メチルイミダゾル-4-イル)-2-ピリジル]ベンゾイミダゾル-5-アミン：

【化85】

10



20

【0508】

実施例37と同様の操作を用いて、5-(1-メチル-1H-イミダゾル-4-イル)ピリジン-2-アミンおよび6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから、22%の収率で表題化合物を調製した。

【0509】

実施例174：6-(4-クロロイミダゾル-1-イル)ピリジン-3-アミン：

【0510】

DMF(10mL)中の4-クロロ-1H-イミダゾール(9.75mmol、1.0g)、2-クロロ-5-ニトロピリジン(9.75mmol、1.54g)および炭酸カリウム(11.70mmol、1.61g)の懸濁液を攪拌しながら、80℃で3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水を添加した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、粗製の6-(4-クロロイミダゾル-1-イル)-3-ニトロピリジン(1.94g、89%)を得た。ニトロピリジンおよび鉄粉(42.3mmol、2.4g)をエタノール(28mL)および酢酸(6mL)中に懸濁させ、混合物を90℃で12時間加熱した。懸濁液を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。混合物を、Cellite通して濾過し、減圧下で溶媒を除去した。固体残渣をエーテルで洗浄し、濾過し、乾燥させ、表題化合物を得た(1.30g、78%)。

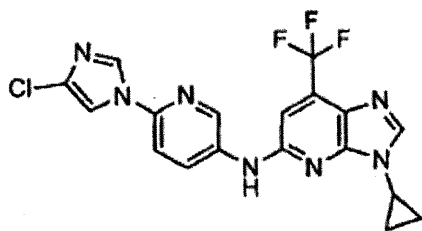
30

【0511】

実施例175：N-[6-(4-クロロイミダゾル-1-イル)-3-ピリジル]-3-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン：

40

【化 8 6】



10

【0 5 1 2】

実施例 37 と同様の操作を用いて、6-(4-クロロイミダゾル-1-イル)ピリジン-3-アミンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピル)-7-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、82%の収率で表題化合物を調製した。

【0 5 1 3】

実施例 176: 5-(4-ピリジル)ピリジン-2-アミン:

【0 5 1 4】

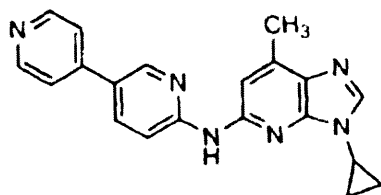
実施例 168 と同様の操作を用いて、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンおよび4-ヨードピリジンから表題化合物を調製した。カラムクロマトグラフィー後、ジエチルエーテルで生成物を粉碎し、56%の収率で表題化合物を得た。

20

【0 5 1 5】

実施例 177: 3-シクロプロピル-7-メチル-N-[5-(4-ピリジル)-2ピリジル]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン:

【化 8 7】



30

【0 5 1 6】

実施例 37 と同様の操作を用いて、5-(4-ピリジル)ピリジン-2-アミンおよび5-クロロ-3-(シクロプロピル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから、39%の収率で表題化合物を調製した。

【0 5 1 7】

液体クロマトグラフィー — 質量分析:

40

【0 5 1 8】

方法 1:

LC-MSは、Waters 2996 ダイオードアレイ検出器を備えた、Waters 2795 Alliance HT HPLCに、Phenomenex Luna C18 (2) カラム (5 μm, 100 × 4.6 mm + ガードカートリッジ) を使用する Micromass ZQ シングル四重極型質量分析計を連結させ、アセトニトリル/水 (各移動相は0.1%のギ酸を含む) の5~95%の直線勾配での溶出を3.5分以内行って、95%での溶出を2分間保持することにより実施した。

【0 5 1 9】

50

方法 2 :

LC-MSは、Waters 2996 ダイオードアレイ検出器を備えた、Waters 2795 Alliance HT HPLCに、Waters Xterra MS C18カラム(5 μ m、100 $\times$ 4.6mm+ガードカートリッジ)を使用するMicromass ZQ、シングル四重極型質量分析計を連結させ、最初に5%アセトニトリル/水(水性移動相は10mMの重炭酸アンモニウムを含む)で0.5分間保持した後、5~95%の直線勾配での溶出を3.5分以内行って、95%での溶出を1.5分間保持することにより実施した。

【0520】

高性能液体クロマトグラフィー :

10

方法 3 :

HPLCは、Agilent DAD検出器を備えたAgilent 1100 HPLCシステムにおいて、Hichrom ACE 3 C18-ARカラム(100 $\times$ 4.6mm)を使用して、アセトニトリル/水(各移動相は0.1%のギ酸を含む)の2~100%の直線勾配での溶出を12分以内行って、100%での溶出を3.4分間保持することによって実施した。

【0521】

方法 4 :

HPLCは、Agilent DAD検出器を備えたAgilent 1100 HPLCシステムにおいて、Hichrom ACE Excel 3 SuperC18カラム(150 $\times$ 4.6mm)を使用して、アセトニトリル/水(水性移動相は10mMの重炭酸アンモニウムを含む)の4.5~100%の直線勾配での溶出を9分以内行って、100%での溶出を4.6分間保持することによって実施した。

20

【0522】

方法 5 :

HPLCは、Agilent DAD検出器を備えたAgilent 1100 HPLCシステムにおいて、Phenomenex Gemini NX C18カラム(3 μ m、150 $\times$ 4.6mm)を使用して、アセトニトリル/水(水性移動相は10mMの重炭酸アンモニウムを含む)の4.5~100%の直線勾配での溶出を9分以内行って、100%での溶出を4.6分間保持することによって実施した。

30

【0523】

方法 6 :

HPLCは、Agilent DAD検出器を備えたAgilent 1100 HPLCシステムにおいて、Supelco Ascentis Express C18カラム(2.7 μ m、150 $\times$ 4.6mm)を使用して、アセトニトリル/水(各移動相は0.1%のギ酸を含む)の4~100%の直線勾配での溶出を9分以内行って、100%での溶出を4.6分間保持することによって実施した。

【0524】

方法 7 :

HPLCは、Waters 2487 二波長吸光度検出器を備えたWaters Alliance Separations Module 2695において、YMC-Triart C18カラム(S-5 μ m、12nm、50 $\times$ 4.6mm)を使用して、アセトニトリル/水(各移動相は0.05%のTFAを含む)の10~90%の直線勾配での溶出を5分以内行って、90%での溶出を1分間保持することによって実施した。実施例化合物について同定されたLCMS分子イオン、および¹H NMRデータを表1に示す。

40

【0525】

【表 1 - 1】

表 1

実施例	分子イオン (MH ⁺)	保持 時間	方法	¹ H NMRデータ
37	376	2.45	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.83 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 6.94 (1H, s), 4.54 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.76 - 2.69 (1H, m), 1.29 - 1.21 (1H, m), 1.12 - 1.05 (2H, m), 0.67 - 0.55 (4H, m), 0.45 - 0.40 (2H, m).
38	386	2.96	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.17 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 4.05 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.32 (3H, s), 1.30 - 1.22 (1H, m), 0.61 - 0.55 (2H, m), 0.46 - 0.41 (2H, m).
39	351	2.41	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.04 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.22 - 8.18 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.96 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.0 Hz), 1.30 - 1.16 (1H, m), 0.61 - 0.55 (2H, m), 0.46 - 0.40 (2H, m).
40	349	7.82	方法3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.16 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.35 - 7.30 (1H, m), 7.29 - 7.26 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.28 (2H, s), 4.07 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.17 (3H, s), 1.29 - 1.20 (1H, m), 0.60 - 0.54 (2H, m), 0.46 - 0.40 (2H, m).
42	351	2.55	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.68 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.68 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.31 (3H, s), 1.42 - 1.34 (1H, m), 0.64 - 0.49 (4H, m).
43	337	3.07	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.78 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 4.14 (2H, d, J=7.3 Hz), 3.39 (3H, s), 1.49 - 1.40 (1H, m), 0.63 - 0.51 (4H, m).
45	351	2.60	方法2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.81 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.26 - 7.20 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.64 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.38 (3H, s), 1.39 - 1.30 (1H, m), 0.75 - 0.69 (2H, m), 0.52 - 0.48 (2H, m).

10

20

30

40

【表 1 - 2】

46	395	2.69	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.59 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.55 (2H, s), 4.04 - 3.94 (4H, m), 3.46 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.18 (3H, s), 1.32 - 1.23 (1H, m), 0.54 - 0.47 (2H, m), 0.43 - 0.37 (2H, m).
52	418	2.80	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.24 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.56 - 7.51 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=2.3 Hz), 4.71 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=5.8 Hz), 3.31 (3H, s), 2.68 - 2.55 (3H, m), 2.47 - 2.36 (2H, m).
55	400	2.45	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.81 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.76 (1H, s), 4.26 (2H, d, J=5.6 Hz), 3.32 (3H, s), 2.65 - 2.61 (6H, m), 2.48 - 2.35 (2H, m).
58	367	2.89	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.20 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.55 - 7.48 (2H, m), 6.95 - 6.90 (2H, m), 6.72 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 4.61 (2H, s), 4.07 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.25 (3H, s), 1.31 - 1.22 (1H, m), 0.59 - 0.53 (2H, m), 0.41 (2H, q, J=5.0 Hz).
59	411	8.98	方法3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.24 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.56 - 7.51 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 6.65 (1H, d, J=2.3 Hz), 4.60 (2H, s), 4.12 - 4.03 (4H, m), 3.55 (2H, dd, J=5.7, 5.7 Hz), 3.28 (3H, s), 1.30 - 1.22 (1H, m), 0.62 - 0.55 (2H, m), 0.46 - 0.41 (2H, m).
60	353	2.37	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.93 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=11.5 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.1 Hz), 6.82 (1H, s), 6.74 (2H, d, J=1.8 Hz), 5.76 (1H, d, J=2.8 Hz), 4.62 (2H, s), 3.92 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.30 - 1.21 (1H, m), 0.75 - 0.69 (2H, m), 0.39 (2H, dd, J=5.1, 10.6 Hz).
61	417	2.74	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.22 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.62 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.26 (1H, tt, J=3.6, 55.6 Hz), 4.64 (2H, s), 4.41 - 4.30 (2H, m), 4.06 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.27 - 1.20 (1H, m), 0.58 - 0.51 (2H, m), 0.40 (2H, m).
62	401	2.85	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.30 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.48 - 7.42 (2H, m), 6.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.61 (2H, s), 4.09 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 1.32 - 1.24 (1H, m), 0.60 - 0.54 (2H, m), 0.46 - 0.41 (2H, m).

10

20

30

40

【表 1 - 3】

63	368	3.03	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.58 – 8.55 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.20 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.63 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.31 – 1.23 (1H, m), 0.61 – 0.54 (2H, m), 0.48 – 0.42 (2H, m).
65	381	2.65	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.85 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.22 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.83 – 6.76 (2H, m), 5.77 (1H, s), 4.62 (2H, s), 4.21 – 4.15 (2H, m), 3.37 (3H, s), 1.75 – 1.68 (2H, m), 0.65 – 0.56 (1H, m), 0.49 – 0.43 (2H, m).
66	438	2.60	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.85 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=11.1 Hz), 7.23 (1H, d, J=7.1 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.79 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.76 – 6.72 (1H, m), 5.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.77 (2H, dd, J=6.3, 7.6 Hz), 4.60 – 4.58 (4H, m), 4.28 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.17 (2H, dd, J=6.7, 6.7 Hz), 3.48 – 3.39 (1H, m), 1.71 (2H, q, J=6.7 Hz), 0.64 – 0.56 (1H, m), 0.49 – 0.43 (2H, m).
67	382	2.60	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.22 (0.1H, s), 7.90 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.87 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=11.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 5.79 – 5.74 (1H, m), 4.69 (2H, s), 4.20 – 4.15 (2H, m), 3.48 (3H, s), 1.71 (2H, dd, J=6.8, 13.6 Hz), 0.64 – 0.55 (1H, m), 0.49 – 0.43 (2H, m), 0.03 – -0.02 (2H, m).
70	385	3.55	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.44 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.37 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.03 – 6.98 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=2.3 Hz), 4.09 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.42 (3H, s), 1.32 – 1.24 (1H, m), 0.62 – 0.55 (2H, m), 0.44 (2H, q, J=5.0 Hz).
71	364	3.27	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.44 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.29 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.04 – 6.98 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=2.5 Hz), 4.09 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.43 (3H, s), 1.32 – 1.23 (1H, m), 0.62 – 0.55 (2H, m), 0.47 – 0.41 (2H, m).
75	389	2.58	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.12 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.23 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.51 (1H, d, J=2.5 Hz), 4.56 (2H, s), 4.02 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.23 (3H, s), 2.05 – 1.96 (1H, m), 1.25 – 1.16 (1H, m), 0.91 – 0.84 (2H, m), 0.65 – 0.60 (2H, m), 0.56 – 0.49 (2H, m), 0.37 (2H, q, J=5.0 Hz).

10

20

30

40

【表 1 - 4】

77	390	3.38	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.07 (1H, s), 7.63 – 7.59 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.18 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.61 (2H, s), 3.95 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.21 (3H, s), 1.95 – 1.88 (1H, m), 1.19 – 1.09 (1H, m), 0.85 – 0.78 (2H, m), 0.59 – 0.54 (2H, m), 0.48 – 0.41 (2H, m), 0.30 (2H, q, J=4.9 Hz).
81	379	8.89	方法3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.09 (1H, s), 7.43 – 7.39 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.84 (1H, dd, J=1.9, 8.7 Hz), 6.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.61 (2H, s), 4.04 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.28 (3H, s), 1.26 – 1.19 (1H, m), 0.61 – 0.55 (2H, m), 0.44 – 0.38 (2H, m).
82	365	2.98	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.29 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.07 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.79 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 6.70 (1H, d, J=2.5 Hz), 4.57 (2H, s), 3.98 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.24 (3H, s), 1.25 – 1.16 (1H, m), 0.57 – 0.51 (2H, m), 0.40 – 0.34 (2H, m).
83	415	2.72	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.11 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 6.87 (1H, d, J=2.5 Hz), 4.04 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.84 (3H, s), 3.35 (3H, s), 1.27 – 1.19 (1H, m), 0.57 – 0.51 (2H, m), 0.39 (2H, q, J=5.0 Hz).
86	382	2.55	方法4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.19 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.33 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 4.73 (2H, s), 4.07 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.50 – 2.48 (3H, m), 1.28 – 1.20 (1H, m), 0.58 – 0.52 (2H, m), 0.43 – 0.38 (2H, m).
87	382	2.34	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.49 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.16 (1H, s), 7.93 (1H, s), 6.61 (1H, s), 4.72 (2H, s), 4.04 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.51 (3H, s), 2.47 (3H, s), 1.30 – 1.21 (1H, m), 0.59 – 0.53 (2H, m), 0.43 (2H, q, J=5.1 Hz).
88	363	3.12	方法3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.32 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.24 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=2.9, 8.7 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.91 (1H, d, J=1.8 Hz), 3.93 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.62 (3H, d, J=2.0 Hz), 1.31 – 1.23 (1H, m), 0.74 – 0.68 (2H, m), 0.42 – 0.37 (2H, m).
91	364	7.70	方法3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.92 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.98 (2H, s), 7.02 (1H, s), 6.46 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.32 (3H, s), 1.32 – 1.23 (1H, m), 0.61 – 0.55 (2H, m), 0.48 – 0.42 (2H, m).

10

20

30

40

【表 1 - 5】

93	385	9.72	方法3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.21 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=5.8 Hz), 6.94 - 6.90 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=2.5, 8.6 Hz), 4.59 (2H, s), 4.04 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.23 (3H, s), 1.26 - 1.18 (1H, m), 0.56 - 0.50 (2H, m), 0.37 (2H, q, J=4.9 Hz).
94	355	3.46	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.28 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40 - 7.37 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 4.08 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.57 (3H, s), 1.30 - 1.22 (1H, m), 0.60 - 0.54 (2H, m), 0.41 (2H, q, J=5.0 Hz).
95	384	3.35	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.57 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.44 - 7.37 (2H, m), 7.08 (1H, s), 6.94 - 6.85 (2H, m), 4.11 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.31 - 1.23 (1H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m), 0.42 (2H, q, J=4.9 Hz).
99	372	3.09	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.35 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.01 - 6.96 (3H, m), 4.05 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.24 (3H, s), 2.84 - 2.77 (2H, m), 2.54 (2H, m, obscured by DMSO peak), 1.23 - 1.14 (1H, m), 0.57 - 0.50 (2H, m), 0.38 (2H, q, J=5.0 Hz).
103	398	2.82	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.38 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.71 (1H, q, J=6.7 Hz), 4.01 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.29 (3H, s), 1.43 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.34 (1H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m), 0.47 - 0.42 (2H, m).
104	376	2.82	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.26 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 7.11 - 6.98 (2H, m), 5.75 (1H, d, J=16.9 Hz), 5.27 (1H, d, J=11.4 Hz), 4.55 (2H, s), 3.93 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.21 (3H, s), 1.31 - 1.23 (1H, m), 0.51 - 0.43 (2H, m), 0.40 - 0.33 (2H, m).
106	366	2.37	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.23 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.70 - 4.63 (4H, m), 4.51 - 4.46 (4H, m), 3.63 - 3.54 (1H, m), 3.28 (3H, s).

10

20

30

40

【表 1 - 6】

108	350	8.81	方法3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.19 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.06 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.53 (2H, s), 3.99 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.26 (3H, s), 1.37 - 1.28 (1H, m), 0.49 - 0.42 (2H, m), 0.41 - 0.33 (2H, m).
109	336	2.88	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.27 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.08 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 6.69 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.02 (2H, d, J=7.3 Hz), 1.41 - 1.32 (1H, m), 0.50 - 0.36 (4H, m).
110	319	1.92	方法7	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 7.96 (2H, d, J=2.0 Hz), 7.93 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.70 (1H, s), 4.08 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.84 (3H, s), 1.50 - 1.36 (1H, m), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.53 - 0.43 (2H, m).
111	351	2.41	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.46 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.19 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.83 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.36 (3H, s, obscured by solvent), 1.47 - 1.38 (1H, m), 0.61 - 0.52 (2H, m), 0.49 - 0.41 (2H, m).
116	368	2.85	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.85 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.16 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=12.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.57 (2H, s), 3.97 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.21 (3H, s), 1.31 - 1.23 (1H, m), 0.51 - 0.45 (2H, m), 0.42 - 0.36 (2H, m).
118	364	3.03	方法3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.74 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.46 - 7.42 (1H, m), 7.24 - 7.17 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.78 (1H, s), 4.61 (2H, s), 3.99 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.26 (3H, s), 2.63 (3H, s), 1.25 - 1.15 (1H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m), 0.43 - 0.38 (2H, m).
119	366	3.18	方法2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 10.04 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.01 - 6.97 (3H, m), 6.70 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.03 (2H, dd, J=7.1, 7.1 Hz), 3.38 (3H, s), 2.86 (3H, s), 1.84 - 1.76 (2H, m), 1.38 - 1.29 (2H, m), 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz).

10

20

30

40

【表 1 - 7】

120	365	2.40	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.25 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.14 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.79 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.69 (1H, s), 4.01 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.32 (3H, s), 2.64 (3H, s), 1.28 - 1.19 (1H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m), 0.43 - 0.38 (2H, m).
121	398	9.22	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 7.93 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.79 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.77 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.06 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.08 - 0.99 (1H, m), 0.37 - 0.30 (2H, m), 0.23 - 0.17 (2H, m).
122	422	2.35	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.72 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.43 - 7.36 (2H, m), 7.17 - 7.12 (1H, m), 6.78 (1H, s), 4.59 (2H, s), 4.57 (1H, s), 4.00 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.88 (2H, s), 2.63 (3H, s), 1.26 - 1.19 (1H, m), 1.12 (6H, s), 0.58 - 0.53 (2H, m), 0.44 - 0.39 (2H, m).
123	408	8.50	方法3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.75 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.21 - 7.17 (1H, m), 7.15 - 7.12 (1H, m), 6.79 (1H, s), 4.59 (2H, s), 4.08 - 3.98 (4H, m), 3.53 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.63 (3H, s), 1.28 - 1.19 (1H, m), 0.59 - 0.53 (2H, m), 0.43 - 0.38 (2H, m).
124	365	2.34	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.54 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.87 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 2.69 (3H, s), 1.32 - 1.24 (1H, m), 0.67 - 0.61 (2H, m), 0.54 - 0.49 (2H, m).
125	334	2.36	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.84 (1H, s), 7.59 - 7.54 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 6.73 (1H, s), 6.60 (1H, s), 3.87 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.80 (3H, s), 2.63 (3H, s), 1.28 - 1.19 (1H, m), 0.73 - 0.67 (2H, m), 0.38 (2H, q, J=5.3 Hz).
126	390	8.56	方法3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.87 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.97 - 6.93 (1H, m), 6.72 (1H, s), 4.57 (2H, s), 3.88 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.80 (3H, s), 2.78 - 2.71 (1H, m), 1.27 - 1.13 (3H, m), 0.85 - 0.69 (4H, m), 0.43 - 0.36 (2H, m).
127	379	8.53	方法3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.47 (0.3H, s), 8.04 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.89 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.65 (1H, s), 4.68 (2H, s), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.89 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.81 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.27 - 1.21 (1H, m), 0.76 - 0.70 (2H, m), 0.40 (2H, q, J=5.2 Hz).

10

20

30

40

【表 1 - 8】

128	414	2.52	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.84 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.20 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.27 (1H, tt, J=3.9, 55.1 Hz), 4.67 (2H, s), 4.43 - 4.32 (2H, m), 4.01 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.28 - 1.20 (1H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m), 0.41 (2H, m).
129	396	2.45	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.81 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.81 (1H, s), 4.67 (2H, s), 4.72 - 4.58 (2H, m), 4.29-4.20 (2H, m), 4.03 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.64 (3H, s), 1.26 - 1.22 (1H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m), 0.45-0.42 (2H, m).
130	398	8.86	方法3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.08 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.52 - 7.47 (2H, m), 6.83 (1H, s), 4.59 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.41 (3H, s), 2.67 (3H, s), 1.29 - 1.21 (1H, m), 0.61 - 0.55 (2H, m), 0.46 - 0.41 (2H, m).
132	365	3.18	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.51 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.48 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.55 (2H, s), 3.94 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.20 (3H, s), 2.54 (3H, s), 1.29 - 1.21 (1H, m), 0.51 - 0.37 (4H, m).
133	449	10.21	方法4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.37 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.55 (1H, s), 6.32 (1H, tt, J=3.7, 55.1 Hz), 4.78 (2H, s), 4.49 (2H, dt, J=3.5, 15.2 Hz), 4.00 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.64 (3H, s), 1.36 - 1.28 (1H, m), 0.60 - 0.54 (2H, m), 0.50 - 0.44 (2H, m).
134	399	3.54	方法2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.51 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.01 (1H, s), 4.65 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=7.3 Hz), 3.35 (3H, s), 2.77 (3H, s), 1.39 - 1.28 (1H, m), 0.74 - 0.68 (2H, m), 0.52 - 0.48 (2H, m).
135	379	3.36	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.89 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.25 - 7.22 (1H, m), 7.11 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.61 (2H, s), 4.04 - 3.98 (4H, m), 2.74 (3H, s), 1.33 - 1.27 (4H, m), 0.74 - 0.68 (2H, m), 0.51 - 0.47 (2H, m).
136	401	3.69	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.99 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.92 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.19 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.04 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.49 (3H, s), 2.75 (3H, s), 1.38 - 1.30 (1H, m), 0.75 - 0.69 (2H, m), 0.50 (2H, q, J=5.2 Hz).

10

20

30

40

【表 1 - 9】

137	421	3.03	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.62 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.64 - 4.58 (4H, m), 4.39 (2H, m), 4.26 (2H, d, J=7.1 Hz), 4.02 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.33 - 3.26 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.37 - 1.29 (1H, m), 0.59 - 0.53 (2H, m), 0.50 - 0.44 (2H, m).
138	397	9.04	方法5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.62 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.66 (3H, s), 4.65 (2H, td, J=4.9, 47.3 Hz), 4.32 - 4.20 (2H, m), 4.03 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.63 (3H, s), 1.38 - 1.31 (1H, m), 0.60 - 0.54 (2H, m), 0.51 - 0.45 (2H, m).
141	434	9.14	方法3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.20 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.74 - 7.71 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.66 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.82 (2H, s), 4.01 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.34 (3H, s), 1.36 - 1.27 (1H, m), 0.79 - 0.72 (2H, m), 0.47 (2H, q, J=5.2 Hz).
142	469	3.88	方法2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.02 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.30 (1H, s), 7.04 - 6.99 (2H, m), 6.97 - 6.93 (1H, m), 5.94 (1H, s), 3.95 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.48 (3H, s), 1.30 - 1.22 (1H, m), 0.77 - 0.71 (2H, m), 0.41 (2H, q, J=5.2 Hz).
143	434	3.48	方法2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.98 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.75 - 7.73 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=2.5 Hz), 5.82 (1H, s), 4.70 (2H, s), 3.92 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.49 (3H, s), 1.29 - 1.21 (1H, m), 0.76 - 0.70 (2H, m), 0.39 (2H, q, J=5.2 Hz).
145	382	2.94	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.90 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, t, J=8.1 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.5 Hz), 5.61 (1H, s), 4.63 (2H, s), 4.20 - 4.12 (4H, m), 1.40 - 1.33 (1H, m), 1.30 - 1.25 (3H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.43 (2H, q, J=5.2 Hz).
147	379	2.42	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.02 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.78 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.61 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.70 (2H, s), 4.16 - 4.11 (2H, m), 3.49 (3H, s), 2.79 (3H, s), 1.70 (2H, q, J=6.7 Hz), 0.63 - 0.55 (1H, m), 0.50 - 0.44 (2H, m).

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

148	379	3.02	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 9.46 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.13 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.21 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.30 (3H, s), 2.63 (3H, s), 1.68 (2H, dd, J=6.7, 13.8 Hz), 0.64 - 0.55 (1H, m), 0.41 - 0.35 (2H, m), 0.02 - -0.03 (2H, m).
151	419	3.57	方法6	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.10 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.24 (1H, s), 4.85 (2H, s), 4.11 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.37 (3H, s), 1.43 - 1.34 (1H, m), 0.75 - 0.69 (2H, m), 0.52 - 0.48 (2H, m).
155	384	2.60	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 10.67 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.87 (1H, s), 6.95 (1H, s), 6.75 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.96 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.47 (3H, s), 1.34 - 1.26 (1H, m), 0.55 - 0.49 (2H, m), 0.41 (2H, q, J=5.0 Hz).
156	448	3.03	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.27 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.48 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.29 (1H, tt, J=3.6, 55.2 Hz), 4.72 (2H, s), 4.50 - 4.39 (2H, m), 3.98 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.48 (3H, s), 1.35 - 1.27 (1H, m), 0.55 - 0.39 (4H, m).
157	346	2.57	方法4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.35 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.25 - 7.22 (2H, m), 6.85 (1H, s), 4.09 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.66 (3H, s), 1.43 - 1.34 (1H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.50 - 0.46 (2H, m).
158	346	2.06	方法2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.71 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.30 - 8.25 (2H, m), 7.96 (1H, s), 7.61 (1H, t, J=1.3 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.54 (1H, s), 4.07 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.62 (3H, s), 1.41 - 1.32 (1H, m), 0.73 - 0.66 (2H, m), 0.47 (2H, q, J=5.2 Hz).
159	365	2.50	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.95 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (1H, s), 6.67 (1H, s), 4.82 (2H, s), 4.07 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.36 (3H, s), 2.63 (3H, s), 1.44 - 1.33 (1H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.50 - 0.45 (2H, m).
160	398	2.83	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.26 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.28 (1H, s), 6.82 (1H, s), 4.68 (2H, s), 3.98 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.36 - 1.28 (1H, m), 0.56 - 0.51 (2H, m), 0.46 - 0.41 (2H, m).

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

161	375	2.57	方法1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.55 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.96 - 7.92 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.80 (1H, s), 6.60 (1H, s), 4.11 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.08 (2H, dd, J=7.2, 14.5 Hz), 2.62 (3H, s), 1.46 - 1.38 (4H, m), 0.69 - 0.63 (2H, m), 0.53 - 0.49 (2H, m).
163	380	8.34	方法5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.90 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.98 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.34 - 4.27 (1H, m), 4.22 - 4.15 (2H, m), 3.81 - 3.63 (2H, m), 3.29 (3H, s), 2.06 - 1.96 (1H, m), 1.87 - 1.71 (2H, m), 1.64 - 1.54 (1H, m).
165	370	2.50	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.91 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (1H, s), 4.63 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=22.9 Hz), 3.29 (3H, s), 1.36 (6H, d, J=21.5 Hz).
167	398	3.36	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.32 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.64 (2H, s), 4.01 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.37 - 1.29 (1H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m), 0.47 - 0.41 (2H, m).
169	397	8.62	方法4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 9.18 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.49 - 8.47 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.22 - 8.19 (1H, m), 8.01 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.88 - 7.83 (1H, m), 7.63 (1H, s), 6.93 (1H, s), 4.11 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.68 (3H, s), 1.44 - 1.36 (1H, m), 0.74 - 0.68 (2H, m), 0.53 - 0.47 (2H, m).
171	362	2.59	方法1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 10.24 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.24 - 8.19 (2H, m), 7.29 (1H, s), 4.10 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.58 (3H, s), 2.54 (3H, s), 1.41 - 1.33 (1H, m), 0.58 - 0.46 (4H, m).
173	377	2.62	方法2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D6) 8.62 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.22 (1H, s), 7.95 - 7.90 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.11 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.73 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.35 - 1.27 (1H, m), 0.65 - 0.59 (2H, m), 0.53 - 0.49 (2H, m).
175	420	9.94	方法4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.79 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.99 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 6.88 (1H, s), 3.51 - 3.45 (2H, m), 1.29 - 1.20 (2H, m), 1.20 - 1.12 (2H, m).

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

177	343	3.00	方法2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.68 - 8.65 (2H, m), 8.59 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J=2.5, 8.6 Hz), 7.86 (1H, s), 7.55 - 7.50 (3H, m), 6.93 (1H, s), 3.50 - 3.43 (1H, m), 2.64 (3H, s), 1.23 - 1.15 (4H, m)
-----	-----	------	-----	---

10

【0 5 2 6】

式 (I) に係る本発明の化合物の効果は、以下の実験によって確認することができる。以下に実験的方法を記載するが、本発明はそれらに限定されない。

【0 5 2 7】

生物学の実施例 1：結合アッセイ：

シンチレーション近接アッセイに用いた GABA_A α 5 / β 3 / γ 2 タンパク質は、HEK 293 GABA_A α 5 / β 3 / γ 2 を発現する HEK 293 細胞株から産生される膜に由来した。HEK 293 GABA_A α 5 / β 3 / γ 2 を発現する HEK 293 細胞株を培養し、細胞を回収し、遠心分離した。組織ホモジナイザで細胞ペレットをホモジナイズし、膜を生成した。得られたホモジネートを 48, 000 g で 30 分間遠心分離し、10 mM のリン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) に再懸濁し、2 回洗浄した。最終的な膜の再懸濁は、10 mM のリン酸カリウムおよび 100 mM の KCl を含む緩衝液で行った。

20

【0 5 2 8】

アッセイの際、試験化合物 (50×) を、白色壁・透明底を有する 384 ウェルプレートにウェルあたり 0.5 μl 添加した。

【0 5 2 9】

適当なウェルに DMSO を 0.5 μl 添加して、最大シグナルの対照を調製した。10 μl のタンパク質と PVT-WGA ビーズ (0.2 mg / ウェル) 10 μl の混合物をプレートに添加した。タンパク質とビーズを、100 mM の KCl を含む 10 mM のリン酸カリウム (pH 7.4) によって適切な濃度に希釈した。プレートを室温で 30 分間振とうしてプレインキュベートし、次に放射性リガンドを添加して反応を開始させた。30 nM (5×) の濃度の [³H] - Ro15-1788 を 5 μl 添加し、プレートを密封した。反応混合物を、プレート振とう機上で穏やかに攪拌しながら室温で一晩インキュベートした。スクリーニングのすべてのフェーズの DMSO 最終濃度は、2% (v/v) であった。一晩のインキュベーション終了後、プレートを 1,000 rpm で 2 分間遠心分離し、Perkin Elmer 製 Microbeta 上で解析した。

30

【0 5 3 0】

濃度-反応試験を 1 試料あたり 2 回ずつ実施し、各複製データポイントに関して % 効果を算出した。未加工データを Activity Base に入力し、Excel および XL Fit を使用して、曲線を平均値データにフィットさせ、Ki として示した。

40

【0 5 3 1】

上記のアッセイにより本発明の化合物を試験したところ、全て GABA_A α 5 に対する親和性を有することが明らかとなった。特定の実施形態では、好ましい化合物は、Ki (nM) < 100 の化合物である。後出の表 2 に、以下の実施例の算出された Ki 値を列挙する。

【0 5 3 2】

【表 2】

表 2

実施例No.	Ki (nM)
37	38.8
42	24.0
43	42.0
46	38.0
52	6.7
67	4.1
86	11.8
111	34.6
158	18.4
159	6.4
160	0.9

10

【0533】

生物学的实施例 2：機能アッセイ：

20

PatchXpress (Molecular Devices 社) (自動化パッチクランプシステム) による機能アッセイ全体を通して、GABA_A $\alpha 5 / \beta 3 / \gamma 2$ HEK293 細胞株を用いた。適切な GABA_A サブタイプ ($\alpha 5 / \beta 3 / \gamma 2$ 、 $\alpha 1 / \beta 3 / \gamma 2$ 、 $\alpha 2 / \beta 3 / \gamma 2$ または $\alpha 3 / \beta 3 / \gamma 2$) を安定して発現する細胞を、TrypLE (Invitrogen 社、cat # 12604) を 1 の割合：Dulbecco のリン酸緩衝生理食塩水 (Invitrogen 社、cat # 14190) を 1 の割合の混合液を使用して、ポリ-D-リジン処理された培養フラスコから解離させた。解離させた細胞を、増殖培地 (10% (v/v) ウシ胎児血清 (Invitrogen 社、cat # 10082) および 1% (v/v) 非必須アミノ酸 (Invitrogen 社、cat # 11140) を添加した D-MEM/F-12 培地 (Invitrogen 社、cat # 11320)) に浮遊させて、5% の CO₂ の湿式インキュベーターで、37℃で 1 時間回復させた。回復期の終わりに、細胞を 1,000 rpm で 2 分間遠心分離し、得られたペレットを外液 (137 mM NaCl、4 mM KCl、10 mM HEPES、1.8 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、10 mM グルコース、NaOH で pH 7.35 に調整) に浮遊させた。細胞数をカウントし、外液中に $2.5 \times 10^6 / \text{ml}$ となるように希釈した。パッチクランプアッセイのプロトコルには、濃度をマッチさせた DMSO (0.3% v/v) を含む GABA EC₂₀ を対照として適用した場合の電流振幅の測定と、試験化合物による 1 分間のプレインキュベーションと、その後の GABA EC₂₀ で希釈した同化合物の添加とが含まれる。化合物および/または GABA を 5 秒間で適用し、各適用の間に 2 分間の洗浄時間を設けた。化合物の前適用段階の終わりに洗浄時間を設けなかった。内液は、90 mM KCl、50 mM KF、11 mM EGTA、10 mM HEPES、1 mM MgCl₂、2 mM Mg-ATP で構成され、KOH で pH を 7.35 に調整し、保持電位は -60 mV であった。1 μ M の化合物濃度でアッセイした。試験化合物の存在下での GABA 適用から得られる電流振幅を、GABA 単独で得られる対照反応に対して標準化した。GABA 反応の変化 (%) が、化合物の機能として示された。

30

40

【0534】

本発明の化合物を、上記のアッセイにおいて試験し、全てが、GABA_A $\alpha 5$ NAM 活性、並びに $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ および $\alpha 3$ と比較し $\alpha 5$ サブタイプに対する選択性を有することが明らかとなった。特定の実施形態では、好ましい化合物は、 $\alpha 5$ サブタイプにおいて -2

50

0 %より低い機能的効能、より好ましい化合物は、 α 5 サブタイプにおいて - 4 0 %より低い機能的効能を示す。

【0 5 3 5】

特定の実施形態では、好ましい化合物は、 α 1、 α 2 または α 3 サブタイプと比較し、 α 5 サブタイプに対して 2 倍、4 倍、特に 1 0 倍選択的に結合する。好ましくは、この結合選択性は、これらの全てのサブユニットについて示される。

【表 3】

表 3

実施例No.	α 5 1 μ M (%)	α 1 1 μ M (%)
37	-46.0	5.0
42	-55.9	-0.2
43	-55.1	-8.0
46	-42.4	0.9
52	-41.8	-7.5
67	-52.5	0.5
86	-49.4	3.3
111	-44.4	0.3
158	-50.0	-8.3
159	-46.7	-4.8
160	-42.5	-9.8

10

20

【0 5 3 6】

生物学的実施例 3：ラットの新奇物体認識試験：

背景：

NOR（新奇物体認識試験）は、新奇物体を探索する動物の自然な傾向を利用した、視覚性認識記憶に関する 2 試行の自発活動試験である（Behav Brain Res、1998、31（1）：pp. 47-59）。獲得試行（T1）と記憶保持試行（T2）との試行間の間隔の変化（ITI）を用いることにより、記憶の欠如または改善のいずれかを試験することができる。T2での両方の物体の探索が類似となるように、ITIを延長（約 24 時間）させることによって、一時的に能力の欠如を誘導することができ、それによって新規化合物の認知促進能を評価することができる。

30

【0 5 3 7】

試験デザイン：

雄性のLister Hoodedラット（試験開始時：228～273 g、Harlan, UK）を用いた。

40

【0 5 3 8】

試験前に、灰色・艶消しのPerspex NOR試験箱に1日に2回、2日連続で、ラットを馴化させた。各馴化セッションは、空の試験箱（46×30×45 cm）に3分間入れること、横の別箱（13×30×45 cm）に1分間入れること、次に試験領域にさらに3分間入れることからなった。2回目の馴化セッション前の各日に、動物に、適切なビヒクルを適切な投与経路から、偽投与した。

【0 5 3 9】

NOR試験は、各3分間持続するT1およびT2の2つのセッションで構成される。

【0 5 4 0】

試験1日目（T1）に、試験前に、ラットを空の試験箱中で3分間、再度馴化させた。

50

空の試験箱に3分間馴化させた後、ラットを横の別箱に入れ、2つの同一の物体を試験場所に入れ、互いにおよび2つの側壁に対して等しい間隔で配置した。ラットを次に試験領域に戻し、3分間自由に物体を探索させた。3分間の試験セッション後に、ラットをホームケージに戻した。

【0541】

24時間の遅延の後、見慣れた物体のうちの1つを、形状が異なる以外は同じ色、材料および類似のサイズの新しい物体で置き換えたことを除き、試験を反復した(T2)。用いた物体は、以前にこの試験で確認されており、等しい顕著性を有することが示されている黒色の錐体および塔の形状であった。プロトコルは、T1と類似であり、3分間馴化させ、次に約1分間別箱に入れ、その間に物体を試験箱に入れ、次に物体へ3分間触れさせた。試行の間、物体を70%エタノールで清浄した。

10

【0542】

研究デザインは、実際に可能な限り無作為化して行った。処置においてはバランスを保ち、例えば、各 $n=12$ で、6個体では見慣れた物体として塔形を、他の6個体では錐体を用い、各6個体の垂群では3個体では左側に新奇物体を置き、3個体では右側に新奇物体を置いた。投薬に関しては、一日を通して、および用いた4つの試験箱に関して可能な限り、群を無作為化した。T1およびT2の30分前に本発明の化合物を投与した。

【0543】

試験の評価：

実験プロトコルは、NORにおける24時間の遅延により誘導された記憶欠損の解消による、注意／認識記憶の改善を試験する。T2における能力測定は、以下の通りである：
 $d1 \text{ インデックス (全体の差) } = (\text{新奇物体の探索に費やした時間}) - (\text{見慣れた物体の探索に費やした時間})$ ；

20

$d2 \text{ インデックス} = (d1 \text{ インデックス}) / (\text{総探索時間})$ ；

(T2) T1スコア = T1において両方の物体を探索する総時間；

T2スコア = T2において両方の物体を探索する総時間。

全ての能力測定を、それぞれの個々の動物に関して決定した後、統計処理を行った。

【0544】

統計解析：

T1スコア、d1およびd2インデックスは、In Vivo Stat, UKによる最小二乗(予測)平均値に基づき、二元配置ANOVA(処置×物体)の後に一回測定パラメトリック分析を使用した先験的比較事後検定LSDを使用して分析した。

30

【0545】

結果：

結果を図1に示す。d2インデックスのスコアの増加から、20mg/kgでの実施例160の投与(経口)は、有意に能力を改善した。

【0546】

生物学的実施例4：低温保存された肝細胞／肝ミクロソーム安定性：

低温保存された肝細胞安定性：半減期／固有クリアランスのフォーマット

プールされ低温保存されたヒト肝細胞を使用して、肝細胞安定性アッセイを行った。DMSO中で調製した試験化合物および対照化合物(テストステロン、ミダゾラム、4-メチルウンベリフェロン)を、各々 $1 \mu\text{M}$ (DMSOの最終濃度0.25%、 $n=2$)の初期濃度で、両方の種に関して50万細胞/mLの細胞密度の肝細胞と共に、 37°C でインキュベートした。アリコートをして0、10、20、45および90分後に採取して反応を終了させ、分析用の内部標準物質を含むアセトニトリルによって化合物を抽出した。試料を遠心分離し、上清分画を質量分析(LC-MS/MS)によって親化合物に関して分析した。

40

【0547】

T=0試料(内部標準に関して標準化)のMS反応と比較した、各試料におけるMS反応から、残留化合物量(%として表す)を決定した。

50

【0548】

%残留化合物のLnプロットを用いて、以下の関係式から、化合物が消失する半減期を決定した：

$$t_{1/2}(\text{分}) = -0.693 / \lambda$$

式中、 λ は、%残留化合物のLn対時間の曲線の勾配である。

【0549】

肝臓ミクロソーム安定性：

半減期／固有クリアランスのフォーマット：

プールされたヒト肝ミクロソームを使用して、ミクロソーム安定性アッセイを行った。DMSO中で調製した試験化合物および対照化合物（プロプラノロールまたはデキストロメトルファン、ミダゾラム）を、各々1 μ M（DMSOの最終濃度0.25%、n=2）の初期濃度で、ミクロソーム（0.5 mgタンパク質/mL）と共に、37℃において、補因子（NADPH（1 mM））の存在下でインキュベートした。アリコートをして0、10、20、45および90分後に採取して反応を終了させ、分析用の内部標準物質を含むアセトニトリルによって化合物を抽出した。試料を遠心分離し、上清分画を質量分析（LC-MS/MS）によって親化合物に関して分析した。

【0550】

T=0試料（内部標準に関して標準化）のMS反応と比較した、各試料におけるMS反応から、残留化合物量（%として表す）を決定した。

【0551】

%残留化合物のLnプロットを用いて、以下の関係式から、化合物が消失する半減期を決定した：

$$t_{1/2}(\text{分}) = -0.693 / \lambda$$

式中、 λ は、%残留化合物のLn対時間の曲線の勾配である。

【0552】

表4は、以下の実施例化合物の、低温保存された肝細胞安定性および肝ミクロソーム安定性を示す。

【0553】

【表4】

表4

実施例番号	肝細胞安定性 (%)	ミクロソーム安定性 (%)
87	103	76
88	81	95
95	96	89
120	85	94
124	75	72
151	101	77
157	87	78

【0554】

製剤例1：

以下の成分を従来法に従い混合し、打錠して、各々10 mgの活性成分を含有する10,000個の錠剤を得た。

【0555】

・6-クロロ-7-((3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン：100 g

- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）：20 g
- ・ステアリン酸マグネシウム（滑剤）：10 g
- ・結晶セルロース：870 g

【0556】

製剤例2：

以下の成分を従来法に従い混合した。溶液を、従来法で滅菌し、不純物除去装置により濾過し、アンプルに5 mLずつ入れて、オートクレーブ滅菌し、各々活性成分を20 mg含有する10,000個のアンプルを得た。

【0557】

- ・6-クロロ-7-((3-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-メチル-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3(4H)-オン：200 g
- ・マンニトール：20 g
- ・蒸留水：50 L

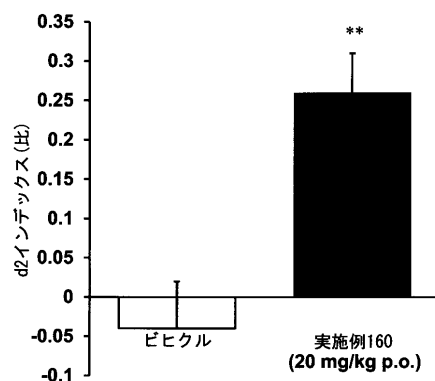
【産業上の利用可能性】

【0558】

式(I)で表される本発明の化合物は、GABA_Aα5に対する強力かつ選択的なネガティブアロステリックモジュレーターとして作用する。したがって、本発明の化合物は、GABA_Aα5受容体に関連する疾患の処置または予防に用いることができる。

【図1】

図1



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/053314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. See extra sheet		
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)		
Int.Cl. C07D401/12, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/538, A61K31/5383, A61P25/00, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18,		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2015 Registered utility model specifications of Japan 1996-2015 Published registered utility model applications of Japan 1994-2015		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/117645 A1 (GALAPAGOS NV) 2013.08.15, whole document & US 2013/0217664 A1 & US 2013/0217722 A1 & US 2014/0213576 A1 & WO 2013/117645 A1 & WO 2013/117646 A1 & WO 2014/111380 A1	1-20, 22-23
A	WO 2002/050062 A2 (NEUROGEN CORPORATION) 2002.06.27, whole document & JP 2004-536782 A & US 2003/0069257 A1 & US 2006/0025425 A1 & US 2008/0227793 A1 & US 2010/0267698 A1 & EP 1368342 A2 & KR 10-0854174 B1	1-20, 22-23
A	WO 2000/037471 A1 (NEUROGEN CORPORATION) 2000.06.29, whole document & US 6414147 B1	1-20, 22-23
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08.04.2015		Date of mailing of the international search report 21.04.2015
Name and mailing address of the ISA/IP Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Yumi Ogawa Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3492
		4P 3444

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/053314

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claim 21 relates to a method for the treatment of the human by surgery or therapy, which does not require an international search by the International Searching Authority.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/053314

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12 (2006.01) i, A61K31/4439 (2006.01) i, A61K31/4709 (2006.01) i,
A61K31/517 (2006.01) i, A61K31/519 (2006.01) i, A61K31/538 (2006.01) i,
A61K31/5383 (2006.01) i, A61P25/00 (2006.01) i, A61P25/06 (2006.01) i,
A61P25/08 (2006.01) i, A61P25/14 (2006.01) i, A61P25/16 (2006.01) i,
A61P25/18 (2006.01) i, A61P25/20 (2006.01) i, A61P25/22 (2006.01) i,
A61P25/24 (2006.01) i, A61P25/28 (2006.01) i, A61P25/32 (2006.01) i,
C07D401/14 (2006.01) i, C07D403/12 (2006.01) i, C07D413/12 (2006.01) i,
C07D413/14 (2006.01) i, C07D471/04 (2006.01) i, C07D473/32 (2006.01) i,
C07D498/04 (2006.01) i, C07D519/00 (2006.01) i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)		
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4	4 C 0 8 6		
C 0 7 D	498/04	(2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 1 2 T			
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12				
A 6 1 K	31/538	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1			
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/538				
A 6 1 K	31/5383	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985				
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/5383				
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/519				
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/444				
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439				
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1			
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00				
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1			
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/00				
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28				
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/18				
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00				
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/20				
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	21/00				
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	31/18				
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/14				
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/30				
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/22				
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/16				
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/24				
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/04				
			A 6 1 P	9/00				
			A 6 1 P	25/32				

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100164563

弁理士 佐々木 貴英

(72)発明者 斎藤 哲二

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 東野 勝人

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 川原田 宗市

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 ルイス, アーウェル

イギリス国, エセックス, サフロン ウォールデン, シービー10 1エックスエル チェスター

- フォード リサーチ パーク
 (72)発明者 チェンバース, マーク スチュアート
 イギリス国, エセックス, サフロン ウォールデン, シービー 10 1 エックスエル チェスター
 フォード リサーチ パーク
 (72)発明者 レイ, アラスデア
 イギリス国, エセックス, サフロン ウォールデン, シービー 10 1 エックスエル チェスター
 フォード リサーチ パーク
 (72)発明者 ハースト, キム ルイーズ
 イギリス国, エセックス, サフロン ウォールデン, シービー 10 1 エックスエル チェスター
 フォード リサーチ パーク
 (72)発明者 ハートリー, チャールズ デイビッド
 イギリス国, エセックス, サフロン ウォールデン, シービー 10 1 エックスエル チェスター
 フォード リサーチ パーク

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG04 HH04
 4C063 AA01 AA03 BB09 CC26 CC54 DD12 DD25 DD26 EE01
 4C065 AA05 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK09 LL01 PP16
 PP18
 4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE07 FF07 GG07 GG08 HH01 HH07
 MM02 MM06 UU01
 4C084 AA19 MA13 MA16 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37 MA41 MA43
 MA52 MA55 MA56 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA011 ZA012
 ZA021 ZA022 ZA051 ZA052 ZA081 ZA082 ZA121 ZA122 ZA151 ZA152
 ZA161 ZA162 ZA181 ZA182 ZA221 ZA222 ZA361 ZA362 ZA941 ZA942
 ZB261 ZB262 ZC201 ZC202 ZC391 ZC392 ZC551 ZC552 ZC751 ZC752
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC74 CB05 CB07 CB22 GA07 GA08
 GA09 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA08
 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA36 ZA94 ZB26 ZC20 ZC39
 ZC55 ZC75