

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-142973

(P2019-142973A)

(43) 公開日 令和1年8月29日(2019.8.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 7 2
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 有 請求項の数 21 O L (全 299 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-91102 (P2019-91102)	(71) 出願人	515311132
(22) 出願日	令和1年5月14日 (2019.5.14)		インサイト・ホールディングス・コーポレーション
(62) 分割の表示	特願2017-134538 (P2017-134538) の分割		INCYTE HOLDINGS CORPORATION
原出願日	平成26年3月14日 (2014.3.14)		アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801番
(31) 優先権主張番号	61/794,812	(74) 代理人	100106518
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		弁理士 松谷 道子
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100156144
			弁理士 落合 康
(特許庁注：以下のものは登録商標)			
1. TWEEN			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 BETタンパク質阻害剤としての三環式複素環

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】がんなどの疾患の治療に有用な組合せ医薬の提供。

【解決手段】ルキソリチニブ、および、BRD2、BRD3、BRD4、及びBRD-tなどのBETタンパク質の阻害剤である三環式複素環との組合せ医薬の開示。BETタンパク質の阻害剤が(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オンまたはその薬剂的に許容可能な塩であることが望ましい。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) ルキソリチニブおよび (b) B E T タンパク質の阻害剤を含む、増殖性疾患治療を必要とする患者における増殖性疾患治療のための組合せ医薬であって、B E T タンパク質の阻害剤が、

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(4 R) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ; および

(4 S) - 2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

ならびに上記の化合物のいずれかの薬剂的に許容可能な塩から選択される、組合せ医薬。

【請求項 2】

B E T タンパク質の阻害剤が (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンまたはその薬剂的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

【請求項 3】

B E T タンパク質の阻害剤が (4 R) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンまたはその薬剂的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

【請求項 4】

B E T タンパク質の阻害剤が (4 S) - 2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジンまたはその薬剂的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

【請求項 5】

ルキソリチニブおよび B E T タンパク質の阻害剤が同時に患者に投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 6】

ルキソリチニブおよび B E T タンパク質の阻害剤が順番に患者に投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 7】

増殖性疾患が、がんである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 8】

がんが、線癌、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、乳がん、脳がん、癌腫、骨髄肉腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胃腸がん、多形神経膠芽腫、グリオーマ、胆嚢がん、胃 (g a s t r i c) がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸がん、腎がん、喉頭がん、白血病、肺がん、リンパ腫、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、中皮腫、多発性骨髄腫、眼がん、視神経腫瘍、口腔がん、卵巣がん、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腎細胞がん、直腸がん、肉腫、皮膚がん、脊髄腫瘍、小腸がん、胃 (s t o m a c h) がん、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、精巣がん、甲状腺がん、咽喉がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮癌、子宮がん、腔がんまたはウィルムス腫瘍である、請求項 7 に記載の組合せ医薬。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

増殖性疾患が、非がん性増殖性疾患である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 10】

ルキソリチニブ、および (4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オンまたはその薬剂的に許容可能な塩を含む、増殖性疾患治療を必要とする患者における増殖性疾患治療のための組合せ医薬。

【請求項 11】

増殖性疾患が、がんである、請求項 10 に記載の組合せ医薬。

【請求項 12】

がんが、線癌、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、乳がん、脳がん、癌腫、骨髄肉腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胃腸がん、多形神経膠芽腫、グリオーマ、胆嚢がん、胃 (g a s t r i c) がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸がん、腎がん、喉頭がん、白血病、肺がん、リンパ腫、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、中皮腫、多発性骨髄腫、眼がん、視神経腫瘍、口腔がん、卵巣がん、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腎細胞がん、直腸がん、肉腫、皮膚がん、脊髄腫瘍、小腸がん、胃 (s t o m a c h) がん、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、精巣がん、甲状腺がん、咽喉がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮癌、子宮がん、腔がんまたはウィルムス腫瘍である、請求項 11 に記載の組合せ医薬。

10

【請求項 13】

増殖性疾患が、非がん性増殖性疾患である、請求項 10 に記載の組合せ医薬。

20

【請求項 14】

ルキソリチニブ、および (4R) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オンまたはその薬剂的に許容可能な塩を含む、増殖性疾患治療を必要とする患者における増殖性疾患治療のための組合せ医薬。

【請求項 15】

増殖性疾患が、がんである、請求項 14 に記載の組合せ医薬。

【請求項 16】

がんが、線癌、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、乳がん、脳がん、癌腫、骨髄肉腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胃腸がん、多形神経膠芽腫、グリオーマ、胆嚢がん、胃 (g a s t r i c) がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸がん、腎がん、喉頭がん、白血病、肺がん、リンパ腫、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、中皮腫、多発性骨髄腫、眼がん、視神経腫瘍、口腔がん、卵巣がん、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腎細胞がん、直腸がん、肉腫、皮膚がん、脊髄腫瘍、小腸がん、胃 (s t o m a c h) がん、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、精巣がん、甲状腺がん、咽喉がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮癌、子宮がん、腔がんまたはウィルムス腫瘍である、請求項 15 に記載の組合せ医薬。

30

【請求項 17】

増殖性疾患が、非がん性増殖性疾患である、請求項 14 に記載の組合せ医薬。

40

【請求項 18】

ルキソリチニブ、および (4S) - 2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジンまたはその薬剂的に許容可能な塩を含む、増殖性疾患治療を必要とする患者における増殖性疾患治療のための組合せ医薬。

【請求項 19】

増殖性疾患が、がんである、請求項 18 に記載の組合せ医薬。

【請求項 20】

がんが、線癌、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、乳がん、脳がん、癌腫、骨髄肉腫、子宮

50

頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胃腸がん、多形神経膠芽腫、グリオーマ、胆嚢がん、胃 (g a s t r i c) がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸がん、腎がん、喉頭がん、白血病、肺がん、リンパ腫、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、中皮腫、多発性骨髄腫、眼がん、視神経腫瘍、口腔がん、卵巣がん、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腎細胞がん、直腸がん、肉腫、皮膚がん、脊髄腫瘍、小腸がん、胃 (s t o m a c h) がん、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、精巣がん、甲状腺がん、咽喉がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮癌、子宮がん、腔がんまたはウィルムス腫瘍である、請求項 19 に記載の組合せ医薬。

【請求項 21】

増殖性疾患が、非がん性増殖性疾患である、請求項 18 に記載の組合せ医薬。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、BRD2、BRD3、BRD4、及びBRD-tなどのBETタンパク質の阻害剤であり、がんなどの疾患の治療に有用な三環式複素環に関する。

【背景技術】

【0002】

真核生物組織のゲノムは、細胞核内で、高度に組織化されている。DNAは、ヒストンタンパク質コアの周囲を巻くことにより、クロマチン中に充填されて、ヌクレオソームを形成する。これらのヌクレオソームは、凝集によりさらに圧縮され、フォールディングして、高度に凝縮されたクロマチン構造を形成する。凝縮の種々の状態の範囲が可能であり、この構造の堅固さは、細胞周期中に変わり、細胞分裂過程中、最もコンパクトになる。該クロマチン構造は、調節タンパク質のDNAへのアクセスによる、遺伝子転写の調節に重要な役割を果たす。該クロマチン構造は、主に、コアヌクレオソーム構造を超えて広がるヒストンH3及びH4の末端内で、ヒストンタンパク質に対する一連の翻訳後修飾により制御される。これらの可逆的修飾としては、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化及びSUMO化が挙げられる。これらの後成的マークは、ヒストン末端内の特定残基を修飾する特異的酵素により、書き込み及び消去されて、これにより、後成的コードを生成する。他の核タンパク質は、これらのマークと結合し、クロマチン構造及び遺伝子転写の調節を通じて、この情報により特定された出力に影響する。神経変性障害、代謝疾患、炎症及びがんなどの疾患での異所性ヒストンマークに至る後成的修飾因子及び制御因子をコードする遺伝子への遺伝的变化に関する証拠が増えている。

20

30

【0003】

該修飾が、転写装置によるDNAへのアクセス増加を可能とするDNA及び該ヒストンタンパク質間相互作用を弱めるので、ヒストンアセチル化は、通常、遺伝子転写の活性化と関連している。特定のタンパク質が、後天的コードを「解読」するため、ヒストン内のアセチル化リジン残基と結合する。プロモドメインと呼ばれる、高度に保存されたタンパク質分子が、ヒストン及び他タンパク質上のアセチル化リジン残基と結合する。ヒトゲノム中には、60以上のプロモドメイン含有タンパク質がある。

【0004】

プロモドメイン含有タンパク質のBET(プロモドメイン及び特異的末端)ファミリーは、ヒストン及び他タンパク質のアセチル化リジン残基と結合可能な直列型N末端プロモドメインを含む保存構造機構を共有する4つのタンパク質(BRD2、BRD3、BRD4及びBRD-t)を含む。BRD-tが、生殖細胞に限定されている一方、BRD2、BRD3及びBRD4は、広範に発現される。BRDタンパク質は、遺伝子転写の調節及び細胞増殖の制御で、必須の、しかし、重複していない役割を果たす。BETタンパク質は、遺伝子転写の多くの局面を調節するメディエーター、PAF_c及び転写伸長因子複合体を含む巨大タンパク質と関連する。BRD2及びBRD4タンパク質は、有糸分裂中の染色体を含む複合体中に残存しており、細胞周期を開始するサイクリンD及びc-Mycを含む重要遺伝子の転写促進に必要であることが示された。非特許文献1。BRD4は、

40

50

RNAポリメラーゼIIのリン酸化ならびに増殖性遺伝子転写及び伸長の刺激をもたらす誘導遺伝子のプロモーターに対して、タンパク質転写伸長因子B複合体を補充するために必須である。非特許文献2。場合によっては、BRD4のキナーゼ活性は、直接、RNAポリメラーゼIIをリン酸化及び活性化し得る。非特許文献3。BRD4欠乏細胞は、細胞周期を通して、進行の障害を示す。BRD2及びBRD3は、活発に転写された遺伝子と一緒に、ヒストンと関連することが報告され、転写伸長の促進と関連し得る。非特許文献4。アセチル化ヒストンに加えて、BETタンパク質は、NF-kBのRelAサブユニット及びGATA1を含むアセチル化された転写因子と選択的に結合し、それにより、炎症及び造血分化に関する遺伝子発現を制御するこれらのタンパク質の転写活性を、直接的に調節することが示された。非特許文献5；非特許文献6。

10

【0005】

新規の融着癌遺伝子、BRD-NUTを生成するため、NUT（試験の核タンパク質）を、BRD3またはBRD4に関連させる反復性転座は、上皮腫瘍の極めて悪性型で発見される。非特許文献7；非特許文献8。この癌遺伝子の選択的切除は、正常細胞分化を回復し、腫瘍原性表現型を回復に向かわせる。非特許文献9。BRD2、BRD3及びBRD4の遺伝的ロックダウンは、広範囲の血液及び固形腫瘍細胞の増殖及び生存率を損なうことが示された。非特許文献10；非特許文献11。がんの役割を別にして、BETタンパク質は、細菌チャレンジに対する炎症応答を調節し、BRD2ハイボルフマウスモデルは、劇的に低レベルの炎症性サイトカイン及び肥満症誘発性糖尿病の予防を示した。非特許文献12；非特許文献13。加えて、いくつかのウイルスは、ウイルス複製の過程の一部として、宿主細胞クロマチンにこれらのゲノムを繫留するため、これらのBETタンパク質を使用し、または、ウイルスの遺伝子転写及び抑制を促進するため、BETタンパク質を使用する。非特許文献14；非特許文献15。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283, 9040~9048

【非特許文献2】Jang et al., Mol. Cell, 2005, 19, 523~534

30

【非特許文献3】Devaiah et al., Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 2012, 109, 6927~6932

【非特許文献4】Leroy et al., Mol. Cell, 2008, 30, 51~60

【非特許文献5】Huang et al., Mol. Cell Biol., 2009, 29, 1375~1387

【非特許文献6】Lamonica et al., Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 2011, 108, E159~168

【非特許文献7】French et al., Cancer Res., 2003, 63, 304~307

40

【非特許文献8】French et al., J. Clin. Oncol., 2004, 22, 4135~4139

【非特許文献9】Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468, 1068~1073

【非特許文献10】Zuber et al., Nature, 2011, 478, 524~528

【非特許文献11】Delmore et al., Cell, 2011, 146, 904~917

【非特許文献12】Wang et al., Biochem. J., 2009, 425, 71~83

50

【非特許文献13】Belkina et al., J. Immunol. 102838、印刷前のオンライン出版、2013年2月18日

【非特許文献14】You et al., Cell, 2004, 117, 349~60

【非特許文献15】Zhu et al., Cell Reports, 2012, 2, 807~816

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、がんなどのBETタンパク質関連疾患の治療のために使用され得るBRD2、BRD3、及びBRD4を含む、BETファミリーのタンパク質の活性化を調節する化合物の必要性がある。本発明の化合物は、この必要性を満たす助けとなる。

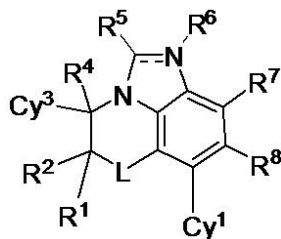
10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本開示は、とりわけ、式(I)：

【化1】



20

(I)

の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩を提供する：式中、変数は、以下定義の通りである。

【0009】

本開示は、式(I)の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、及び少なくとも1つの薬剂的に許容可能な担体を含む組成物も提供する。

本開示は、式(I)の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩の治療有効量を、患者に投与することを含むがん及び他の疾患の治療方法も提供する。

30

【0010】

1つ以上の実施形態の詳細を、以下の詳細な説明中で記載する。他の特徴、目的、及び利点は、明細書及び請求の範囲から明白であろう。

【発明を実施するための形態】

【0011】

「例えば(e.g.)」及び「など(such as)」という語、及びその文法的均等物について、特に明示的に言及しない限り、「及びこれに限定されない」という言い回しが続くと理解される。

【0012】

単数形「1つ(a)」、「1つ(an)」、及び「その、該(the)」は、文脈上、明確に、他の意味を指示する場合を除き、複数の参照対象を含む。

40

【0013】

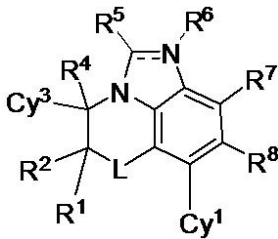
「約(about)」という語は、「およそ(approximately)」を意味する(例えば、指示された値のプラスまたはマイナスおよそ10%)。

【0014】

I. 化合物

本開示は、とりわけ、式(I)：

【化2】



(I)

のBETタンパク質阻害化合物である化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩に関し、
 式中：

【化3】

ニニ

は、単結合または二重結合であり；

Lは、 CR^9R^{9a} 、O、S、SO、または SO_2 であり；

Cy¹は、フェニルまたは、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4
 個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリアル基から選択され、前記Cy¹のフェニル
 または5～6員ヘテロアリアル基は、独立して、R¹¹から選択される1、2、3または4
 個の基により置換されているもよく；

R¹及びR²は、独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～6アルキル、C₂～6アル
 ケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)
 R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)
 NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)
 NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)OR^{a1}、S(=O)R^{b1}、S(=O)NR^{c1}
 R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b1}及びS(=O)₂NR^{c1}
 R^{d1}から選択され、前記R¹及びR²のC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、及び
 C₂～6アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)
 R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)
 NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)
 NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)OR^{a1}、S(=O)R^{b1}、S(=O)NR^{c1}
 R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b1}及びS(=O)₂NR^{c1}
 R^{d1}から選択される1、2または3個の基により置換されているもよく；

但し、LがOまたはSである場合、R¹もR²のいずれも、Cl、Br、I、CN、ま
 たはOHではなく；

あるいは、R¹及びR²は、それらが結合する炭素原子と一緒に、C₃～7シク
 ロアルキル基を形成し、前記シクロアルキル基は、独立して、R²⁰から選択される1、
 2、3または4個の基により置換されているもよく；

Cy³は、フェニル、C₃～7シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される
 1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～10員ヘテロアリアル基、ならびに、炭
 素と、N、O及びSから選択される、1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～10員
 ヘテロシクロアルキル基から選択され、Cy³のフェニル、C₃～7シクロアルキル、5
 ～10員ヘテロアリアル基、及び4～10員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、R¹³
 から選択される1、2、3または4個の基により置換されているもよく、前記5～10員ヘ
 テロアリアル基の環形成窒素原子または前記4～10員ヘテロシクロアルキル基の環形成
 窒素原子は、酸化されているもよく；

R⁴は、H、C(=O)NR^{14a}R^{14b}、C(=O)R^{14a}、C(=O)OR^{14a}
 R^{14a}、または、独立して、ハロ、NR^{14a}R^{14b}、OR^{14a}、SR^{14a}、CN、
 C(=O)R^{14a}、C(=O)NR^{14a}R^{14b}、C(=O)OR^{14a}、OC(=O)
 R^{14b}、OC(=O)NR^{14a}R^{14b}、NR^{14a}C(=O)R^{14b}、NR^{14a}
 C(=O)NR^{14a}R^{14b}、NR^{14a}C(=O)OR^{14b}、S(=O)R

R^{14a} 、 $S(=O)NR^{14a}R^{14b}$ 、 $S(=O)_2R^{14a}$ 、 $NR^{14a}S(=O)_2R^{14b}$ 、及び $S(=O)_2NR^{14a}R^{14b}$ から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、

【化4】

$C \equiv N$

が単結合である場合、 $=O$ 及び $=S$ から選択され、

あるいは、

【化5】

$C \equiv N$

が二重結合である場合、 R^5 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-C(=O)OR^{15a}$ 、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~10員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^5 のアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル及び4~10員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{15} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^6 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^6 のアルキル、アルケニル、及びアルキニルは、各々、独立して、 R^{16} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^6 は、 C_{6-10} アリアル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~10員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される、1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^6 の C_{6-10} アリアル、 C_{3-7} シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル及び4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^7 は、 H 、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される、1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル基及び4~7員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^{17} から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^8 は、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され、前記 R^8 の C_{1-3} アルキルは、独立して、 R^{18} から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^9 及び R^{9a} は、独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され；

R^{11} は、各存在において、独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され、前記 C_{1-3} アルキルは、 OH により置換されていてもよく；

R^{13} は、各存在において、独立して、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a ³、 SR^a ³、 $C(=O)R^b$ ³、 $C(=O)NR^c$ ³ R^d ³、 $C(=O)OR^a$ ³、 $OC(=O)R^b$

10

20

30

40

50

R^3 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、前記 R^1 の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R^1 は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、ハロ、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5~6員ヘテロアリールは、各々、独立して、ハロ、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $S(=O)_2NR^cR^d$ 、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び C_{3-7} シクロアルキルから選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{1a} 及び R^{1b} は、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{1a} 及び R^{1b} の C_{1-6} アルキルは、 R^2 から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

または R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、 R^2 から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよい 4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{1a} 及び R^{1b} は、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{1a} 及び R^{1b} の C_{1-6} アルキルは、 R^2 から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

または R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、 R^2 から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよい 4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^1 は、各存在において、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^cR^d$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5~10員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される、1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4~7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^1 の C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール及び 4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、 R^2 から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

R^1 及び R^1 は、各存在において、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、CN、O

10

20

30

40

50

R^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、及び $NR^cC(=O)R^a$ から選択され；

R^a 、 R^c 、及び R^d は、各存在において、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^e$ 、 $S(=O)_2R^f$ 、 $C(=O)NR^gR^h$ 、及び C_{1-4} アルコキシにより置換されていてもよいフェニルから選択され；

R^b は、各存在において、 C_{1-6} アルキルであり；

R^e は、各存在において、フェニル、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、及び C_{2-8} ジアルキルアミノから選択される基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり；

R^f は、 C_{1-4} アルキルであり；

R^g 及び R^h は、各存在において、独立して、 H 及び C_{1-4} アルキルから選択され；

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} は、各存在において、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、各存在において、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、ハロ、 CN 、 OH 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$ 、 $S(=O)R^{b4}$ 、 $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 及び $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} は、各存在において、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} は、各存在において、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5~6員ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

または R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよい4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} は、各存在において、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、炭素と窒素と、 N 、 O 及び S から選択される0、1または2個の追加のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記4~7員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{b6} は、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_2

10

20

30

40

50

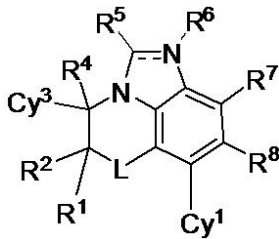
～₆ アルキニル、C₁～₆ ハロアルキル、フェニル、C₃～₇ シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される、1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール基及び4～7員ヘテロシクロアルキル基は、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；及び

R²⁰は、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄アルキルチオ、C₁～₄アルキルアミノ、ジ(C₁～₄アルキル)アミノ、C₁～₄ハロアルキル、C₁～₄ハロアルコキシ、C₁～₄アルキル-C(=O)-、C₁～₄アルキル-C(=O)O-、C₁～₄アルキル-OC(=O)-、HOC(=O)-、H₂NC(=O)-、C₁～₄アルキル-NHC(=O)-、ジ(C₁～₄アルキル)NC(=O)-、C₁～₄アルキル-C(=O)NH-、C₁～₄アルキル-O-C(=O)NH-、C₁～₄アルキル-S(=O)-、H₂NS(=O)-、C₁～₄アルキル-NHS(=O)-、ジ(C₁～₄アルキル)NS(=O)-、C₁～₄アルキル-S(=O)₂-、C₁～₄アルキル-S(=O)₂NH-、H₂NS(=O)₂-、C₁～₄アルキル-NHS(=O)₂-、及びジ(C₁～₄アルキル)NS(=O)₂-から選択される。

【0015】

本開示は、とりわけ、式(I)：

【化6】



(I)

のBETタンパク質阻害化合物である化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩に関し、式中：

【化7】

==

は、単結合または二重結合であり；

Lは、CR⁹R^{9a}、O、S、SO、またはSO₂であり；

Cy¹は、フェニルまたは、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリール基から選択され、前記Cy¹のフェニルまたは5～6員ヘテロアリールは、独立して、R¹¹から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R¹及びR²は、独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₆ハロアルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)OR^{a1}、S(=O)R^{b1}、S(=O)NR^{c1}R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b1}及びS(=O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、前記R¹及びR²のC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、及びC₂～₆アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)OR^{a1}、S(=O)R^{b1}、S(=O)NR^{c1}

R^d 、 $S(=O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^c$ 、 R^d から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

但し、L が O または S である場合、 R^1 も R^2 のいずれも、Cl、Br、I、CN、または OH ではなく；

あるいは、 R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 C_{3-7} シクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキル基は、独立して、 R^{20} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

Cy^3 は、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される、1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 Cy^3 のフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^1 から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく、前記 5 ~ 10 員ヘテロアリール基の環形成窒素原子または前記 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子は、酸化されていてもよく；

R^4 は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、

【化 8】

$C \equiv N$

が単結合である場合、 $=O$ 及び $=S$ から選択され、

あるいは、

【化 9】

$C \equiv N$

が二重結合である場合、 R^5 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 NR^{15a} 、 R^{15b} 、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^5 のアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{15} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

R^6 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^6 のアルキル、アルケニル、及びアルキニルは、各々、独立して、 R^{16} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^6 は、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^6 の C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

R^7 は、H、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール基及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^1 から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R^8 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され、前記 R^8 の C_{1-3} アルキルは、独立して、 R^{18} から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^9 及び R^{9a} は、独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され；

R^{11} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され；

R^{13} は、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(=O)R^b3$ 、 $C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=O)OR^a3$ 、 $OC(=O)R^b3$ 、 $OC(=O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(=O)R^b3$ 、 $NR^c3C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=O)OR^a3$ 、 $S(=O)R^b3$ 、 $S(=O)NR^c3R^d3$ 、 $S(=O)2R^b3$ 、 $NR^c3S(=O)2R^b3$ 及び $S(=O)2NR^c3R^d3$ から選択され、前記 R^{13} の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(=O)R^b3$ 、 $C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=O)OR^a3$ 、 $OC(=O)R^b3$ 、 $OC(=O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(=O)R^b3$ 、 $NR^c3C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=O)OR^a3$ 、 $S(=O)R^b3$ 、 $S(=O)NR^c3R^d3$ 、 $S(=O)2R^b3$ 、 $NR^c3S(=O)2R^b3$ 及び $S(=O)2NR^c3R^d3$ から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^{15} は、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(=O)R^b5$ 、 $C(=O)NR^c5R^d5$ 、 $C(=O)OR^a5$ 、 $OC(=O)R^b5$ 、 $OC(=O)NR^c5R^d5$ 、 NR^c5R^d5 、 $NR^c5C(=O)R^b5$ 、 $NR^c5C(=O)NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5C(=O)OR^a5$ 、 $S(=O)R^b5$ 、 $S(=O)NR^c5R^d5$ 、 $S(=O)2R^b5$ 、 $NR^c5S(=O)2R^b5$ 及び $S(=O)2NR^c5R^d5$ から選択され；

R^{15a} 及び R^{15b} は、独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{15a} 及び R^{15b} のアルキルは、 R^{20} から選択される0、1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{16} は、各存在において、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a6 、 SR^a6 、 $C(=O)R^b6$ 、 $C(=O)NR^c6R^d6$ 、 $C(=O)OR^a6$ 、 $OC(=O)R^b6$ 、 $OC(=O)NR^c6R^d6$ 、 NR^c6R^d6 、 $NR^c6C(=O)R^b6$ 、 $NR^c6C(=O)NR^c6R^d6$ 、 $NR^c6C(=O)OR^a6$ 、 $S(=O)R^b6$ 、 $S(=O)NR^c6R^d6$ 、 $S(=O)2R^b6$ 、 $NR^c6S(=O)2R^b6$ 及び $S(=O)2NR^c6R^d6$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~10員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^{16} の C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール及び4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^{17} 及び R^{18} は、各存在において、独立して、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され；

R^a 、 R^c 、及び R^d は、各存在において、独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され；

R^b は、各存在において、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アル

10

20

30

40

50

ケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$ 、 $S(=O)R^{b4}$ 、 $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 及び $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、炭素と窒素と、N、O 及び S から選択される 0、1 または 2 個の追加のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{b6} は、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリアル基及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基は、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；及び

R^{20} は、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)O-、 C_{1-4} アルキル-OC(=O)-、 $HOC(=O)-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHC(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NC(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)NH-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)-、 $H_2NS(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂NH-、 $H_2NS(=O)_2-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)₂-、及びジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)₂- から選択される。

【0016】

10

20

30

40

50

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 1 0】

ニニ

は、単結合または二重結合であり；

L は、 CR^9R^{9a} 、O、S、SO、または SO_2 であり；

Cy¹ は、フェニルまたは、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基から選択され、前記 Cy¹ のフェニルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールは、独立して、 R^{11} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されているもよく；

R¹ は、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$ 、 $S(=O)R^{b1}$ 、 $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ 及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 R¹ 及び R² の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$ 、 $S(=O)R^{b1}$ 、 $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ 及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されているもよく；

R² は、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル-O-、及び C_{1-6} ハロアルキル-O- から選択され；

但し、L が O または S である場合、R¹ も R² のいずれも、Cl、Br、I、CN、または OH ではなく；

Cy³ は、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 Cy³ のフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{13} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されているもよく；さらに、前記 5 ~ 10 員ヘテロアリール基の環形成窒素原子または前記 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子は、酸化されているもよく；

R⁴ は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R⁵ は、

【化 1 1】

$C \equiv N$

が単結合である場合、 $=O$ 及び $=S$ から選択され、

あるいは、

【化 1 2】

$C \equiv N$

が二重結合である場合、R⁵ は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R⁵ のアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{15} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されているもよく；

10

20

30

40

50

R⁶ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、及び C₁ ~ 6 ハロアルキルから選択され、前記 R⁶ のアルキル、アルケニル、及びアルキニルは、各々、独立して、R¹ ~ 6 から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

あるいは、R⁶ は、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 7 シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R⁶ の C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 7 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、R² ~ 0 から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

R⁷ は、H、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b、C(=O)NR^cR^d、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、フェニル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R⁷ のアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール基及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、R¹ ~ 7 から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R⁸ は、H、ハロ、CN、OH、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 アルキル-O-、及び C₁ ~ 6 ハロアルキル-O- から選択され；

R⁹ 及び R^{9a} は、独立して、H、C₁ ~ 3 アルキルから選択され；

R¹¹ は、各存在において、独立して、H、C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 3 ハロアルキル、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b、及び C(=O)NR^cR^d から選択され；

R¹³ は、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、OR^{a3}、SR^{a3}、C(=O)R^{b3}、C(=O)NR^{c3}R^{d3}、C(=O)OR^{a3}、OC(=O)R^{b3}、OC(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)R^{b3}、NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)OR^{a3}、S(=O)R^{b3}、S(=O)NR^{c3}R^{d3}、S(=O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(=O)₂R^{b3} 及び S(=O)₂NR^{c3}R^{d3} から選択され、前記 R¹³ の C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル及び C₂ ~ 6 アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a3}、SR^{a3}、C(=O)R^{b3}、C(=O)NR^{c3}R^{d3}、C(=O)OR^{a3}、OC(=O)R^{b3}、OC(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)R^{b3}、NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)OR^{a3}、S(=O)R^{b3}、S(=O)NR^{c3}R^{d3}、S(=O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(=O)₂R^{b3} 及び S(=O)₂NR^{c3}R^{d3} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R¹⁵ は、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、OR^{a5}、SR^{a5}、C(=O)R^{b5}、C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=O)OR^{a5}、OC(=O)R^{b5}、OC(=O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=O)R^{b5}、NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=O)OR^{a5}、S(=O)R^{b5}、S(=O)NR^{c5}R^{d5}、S(=O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(=O)₂R^{b5} 及び S(=O)₂NR^{c5}R^{d5} から選択され；

R^{15a} 及び R^{15b} は、独立して、H 及び C₁ ~ 6 アルキルから選択され、前記 R^{15a} 及び R^{15b} のアルキルは、R² ~ 0 から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R¹⁶ は、各存在において、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a6}、SR^{a6}、C(=O)R^{b6}、C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=O)OR^{a6}、OC(=O)R^{b6}、OC(=O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=O)R^{b6}、NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=O)OR^{a6}、S(=O)R^{b6}、S(=O)

10

20

30

40

50

$NR^c R^d$ 、 $S(=O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(=O)_2 R^b$ 及び $S(=O)_2 NR^c R^d$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^{16} の C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されているもよく；

R^{17} は、各存在において、独立して、ハロ、CN、 OR^a 、 $NR^c R^d$ 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^c R^d$ から選択され；

R^a 、 R^c 、及び R^d は、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

R^b は、各存在において、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^c R^d$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^c C(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)OR^{a4}$ 、 $S(=O)R^{b4}$ 、 $S(=O)NR^c R^d$ 、 $S(=O)_2 R^{b4}$ 、 $NR^c S(=O)_2 R^{b4}$ 及び $S(=O)_2 NR^c R^d$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

あるいは、 R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、炭素と窒素と、N、O 及び S から選択される 0、1 または 2 個の追加のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

R^{b6} は、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロ

10

20

30

40

50

アリール基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール基及び4～7員ヘテロシクロアルキル基は、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；及び

R^{20} は、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)O-、 C_{1-4} アルキル-OC(=O)-、HOC(=O)-、 $H_2NC(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHC(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NC(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)NH-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)-、 $H_2NS(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂NH-、 $H_2NS(=O)_2-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)₂-、及びジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)₂-から選択される。

【0017】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、

【化13】

==

は、単結合または二重結合であり；

Lは、Oであり；

Cy^1 は、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5員ヘテロアリール基であり、前記 Cy^1 の5員ヘテロアリールは、独立して、 R^{11} から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^1 は、H、F、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a1 、 SR^a1 、 $C(=O)R^b1$ 、 $C(=O)NR^c1R^d1$ 、 $C(=O)OR^a1$ 、 $OC(=O)R^b1$ 、 $OC(=O)NR^c1R^d1$ 、 NR^c1R^d1 、 $NR^c1C(=O)R^b1$ 、 $NR^c1C(=O)NR^c1R^d1$ 、 $NR^c1C(=O)OR^a1$ 、 $S(=O)R^b1$ 、 $S(=O)NR^c1R^d1$ 、 $S(=O)_2R^b1$ 、 $NR^c1S(=O)_2R^b1$ 及び $S(=O)_2NR^c1R^d1$ から選択され、前記 R^1 及び R^2 の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a1 、 SR^a1 、 $C(=O)R^b1$ 、 $C(=O)NR^c1R^d1$ 、 $C(=O)OR^a1$ 、 $OC(=O)R^b1$ 、 $OC(=O)NR^c1R^d1$ 、 NR^c1R^d1 、 $NR^c1C(=O)R^b1$ 、 $NR^c1C(=O)NR^c1R^d1$ 、 $NR^c1C(=O)OR^a1$ 、 $S(=O)R^b1$ 、 $S(=O)NR^c1R^d1$ 、 $S(=O)_2R^b1$ 、 $NR^c1S(=O)_2R^b1$ 及び $S(=O)_2NR^c1R^d1$ から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^2 は、H、F、及び C_{1-6} アルキルから選択され；

Cy^3 は、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～10員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～10員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 Cy^3 のフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{13} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；さらに、前記5～10員ヘテロアリール基の環形成窒素原子または前記4～10員ヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子は、酸化されていてもよく；

R^4 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、

【化14】

C==N

10

20

30

40

50

が単結合である場合、 $=O$ 及び $=S$ から選択され、
あるいは、

【化15】



が二重結合である場合、 R^5 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 NR^{15a} R^{15b} 、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^5 のアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル及び4~7員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{15} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^6 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^6 のアルキル、アルケニル、及びアルキニルは、各々、独立して、 R^{16} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^7 は、 H 、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^c R^d 、 SR^b 、 $C(=O)NR^c$ R^d 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル基及び4~7員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^{17} から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^8 は、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル- O -、及び C_{1-6} ハロアルキル- O - から選択され；

R^{11} は、各存在において、独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^c R^d 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^c$ R^d から選択され；

R^{13} は、各存在において、独立して、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a 3 、 SR^a 3 、 $C(=O)R^b$ 3 、 $C(=O)NR^c$ 3 R^d 3 、 $C(=O)OR^a$ 3 、 $OC(=O)R^b$ 3 、 $OC(=O)NR^c$ 3 R^d 3 、 NR^c 3 R^d 3 、 NR^c 3 $C(=O)R^b$ 3 、 NR^c 3 $C(=O)NR^c$ 3 R^d 3 、 NR^c 3 $C(=O)OR^a$ 3 、 $S(=O)R^b$ 3 、 $S(=O)NR^c$ 3 R^d 3 、 $S(=O)_2R^b$ 3 、 NR^c 3 $S(=O)_2R^b$ 3 及び $S(=O)_2NR^c$ 3 R^d 3 から選択され、前記 R^{13} の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、独立して、ハロ、 CN 、 OH 、 OR^a 3 、 SR^a 3 、 $C(=O)R^b$ 3 、 $C(=O)NR^c$ 3 R^d 3 、 $C(=O)OR^a$ 3 、 $OC(=O)R^b$ 3 、 $OC(=O)NR^c$ 3 R^d 3 、 NR^c 3 R^d 3 、 NR^c 3 $C(=O)R^b$ 3 、 NR^c 3 $C(=O)NR^c$ 3 R^d 3 、 NR^c 3 $C(=O)OR^a$ 3 、 $S(=O)R^b$ 3 、 $S(=O)NR^c$ 3 R^d 3 、 $S(=O)_2R^b$ 3 、 NR^c 3 $S(=O)_2R^b$ 3 及び $S(=O)_2NR^c$ 3 R^d 3 から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^{15} は、各存在において、独立して、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 OR^a 5 、 SR^a 5 、 $C(=O)R^b$ 5 、 $C(=O)NR^c$ 5 R^d 5 、 $C(=O)OR^a$ 5 、 $OC(=O)R^b$ 5 、 $OC(=O)NR^c$ 5 R^d 5 、 NR^c 5 R^d 5 、 NR^c 5 $C(=O)R^b$ 5 、 NR^c 5 $C(=O)NR^c$ 5 R^d 5 、 NR^c 5 $C(=O)OR^a$ 5 、 $S(=O)R^b$ 5 、 $S(=O)NR^c$ 5 R^d 5 、 $S(=O)_2R^b$ 5 、 NR^c 5 $S(=O)_2R^b$ 5 及び $S(=O)_2NR^c$ 5 R^d 5 から選択され；

R^{15a} 及び R^{15b} は、独立して、 H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{15a} 及び R^{15b} のアルキルは、 R^{20} から選択される0、1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R^{16} は、各存在において、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^cR^d$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^{16} の C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されているもよく；

R^{17} は、各存在において、独立して、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され；

R^a 、 R^c 、及び R^d は、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

R^b は、各存在において、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されているもよく；

あるいは、 R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成してもよく、前記 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、R

10

20

30

40

50

R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{b6} は、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール基及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基は、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；及び

R^{20} は、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル - C (=O) -、 C_{1-4} アルキル - C (=O) O -、 C_{1-4} アルキル - OC (=O) -、HOC (=O) -、 $H_2NC (=O) -$ 、 C_{1-4} アルキル - NHC (=O) -、ジ (C_{1-4} アルキル) NC (=O) -、 C_{1-4} アルキル - C (=O) NH -、 C_{1-4} アルキル - S (=O) -、 $H_2NS (=O) -$ 、 C_{1-4} アルキル - NHS (=O) -、ジ (C_{1-4} アルキル) NS (=O) -、 C_{1-4} アルキル - S (=O)₂ -、 C_{1-4} アルキル - S (=O)₂ NH -、 $H_2NS (=O)_2 -$ 、 C_{1-4} アルキル - NHS (=O)₂ -、及びジ (C_{1-4} アルキル) NS (=O)₂ - から選択される。

10

【0018】

20

いくつかの実施形態では、

【化16】

==

は、単結合または二重結合であり；

L は、O であり；

Cy^1 は、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 員ヘテロアリール基であり、前記 Cy^1 の 5 員ヘテロアリールは、独立して、 R^{11} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R^1 は、H、F、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a1} 、 $C (=O) R^{b1}$ 、 $C (=O) NR^{c1} R^{d1}$ 、及び $C (=O) OR^{a1}$ から選択され；

30

R^2 は、H、F、及び C_{1-6} アルキルから選択され；

Cy^3 は、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 Cy^3 のフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{13} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；さらに、前記 5 ~ 10 員ヘテロアリール基の環形成窒素原子または前記 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子は、酸化されていてもよく；

40

R^4 は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、

【化17】

C == N

が単結合である場合、= O 及び = S から選択され、

あるいは、

【化18】

C == N

が二重結合である場合、 R^5 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $NR^{15a} R^{15b}$ 、フェニル、 C_{3-7} シクロア

50

ルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記R⁵のアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、独立して、R¹⁵から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R⁶は、H及びC₁～6アルキルから選択され、前記R⁶のアルキルは、独立して、R¹⁶から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R⁷は、H、ハロ、CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、フェニル、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリアル基から選択され、前記R⁷のアルキル、フェニル、または5～6員ヘテロアリアル基は、独立して、R¹⁷から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R⁸は、H、ハロ、CN、OH、及びC₁～6アルキルから選択され；

R¹¹は、各存在において、独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b、及びC(=O)NR^cR^dから選択され；

R¹³は、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、OR^{a3}、SR^{a3}、C(=O)R^{b3}、C(=O)NR^{c3}R^{d3}、C(=O)OR^{a3}、OC(=O)R^{b3}、OC(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)R^{b3}、NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)OR^{a3}、S(=O)R^{b3}、S(=O)NR^{c3}R^{d3}、S(=O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(=O)₂R^{b3}及びS(=O)₂NR^{c3}R^{d3}から選択され、前記R¹³のC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル及びC₂～6アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a3}、SR^{a3}、C(=O)R^{b3}、C(=O)NR^{c3}R^{d3}、C(=O)OR^{a3}、OC(=O)R^{b3}、OC(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)R^{b3}、NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)OR^{a3}、S(=O)R^{b3}、S(=O)NR^{c3}R^{d3}、S(=O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(=O)₂R^{b3}及びS(=O)₂NR^{c3}R^{d3}から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R¹⁵は、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、OR^{a5}、C(=O)R^{b5}、C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=O)OR^{a5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=O)R^{b5}から選択され；

R^{15a}及びR^{15b}は、独立して、H及びC₁～6アルキルから選択され、前記R^{15a}及びR^{15b}のアルキルは、R²⁰から選択される0、1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R¹⁶は、各存在において、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a6}、C(=O)R^{b6}、C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=O)OR^{a6}、OC(=O)R^{b6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=O)R^{b6}、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記R¹⁶の4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R¹⁷は、各存在において、独立して、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b、及びC(=O)NR^cR^dから選択され；

R^a、R^c、及びR^dは、各存在において、独立して、H及びC₁～6アルキルから選択され；

R^bは、各存在において、C₁～6アルキルであり；

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及びR^{d1}は、各存在において、独立して、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、及びC₁～6ハロアルキルから選択され、前記R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及びR^{d1}を形成するC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、及びC₂～6アルキニルは、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2また

10

20

30

40

50

は 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} を形成する C_{1-6} アルキルは、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$ 、 $S(=O)R^{b4}$ 、 $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 及び $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} は、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} を形成する C_{1-6} アルキルは、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} は、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} を形成する C_{1-6} アルキルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} は、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

あるいは、 R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、炭素と窒素と、N、O 及び S から選択される 0、1 または 2 個の追加のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

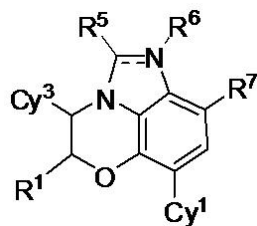
R^{b6} は、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキルから選択され；及び

R^{20} は、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)O-、 C_{1-4} アルキル-OC(=O)-、 $HO C(=O)-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHC(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NC(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)NH-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)-、 $H_2NS(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂NH-、 $H_2NS(=O)_2-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)₂-、及びジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)₂- から選択される。

【0019】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、該化合物は、式(Ia)：

【化19】



(Ia)

の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩であり、式中：

【化20】

==

は、単結合または二重結合であり；

Cy^1 は、イソキサゾリル及びピラゾリルから選択され、前記 Cy^1 のイソキサゾリル及びピラゾリルは、独立して、 R^{11} から選択される 1 または 2 個の基により置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよく；

R^1 は、H、メチル、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ 、及び $-C(=O)N(CH_3)_2$ から選択され；

Cy^3 は、フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロフラニルから選択され、前記 Cy^3 のフェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロフラニルは、独立して、 R^{1-3} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^5 は、

【化21】



が単結合である場合、 $=O$ であり、

あるいは、

【化22】



が二重結合である場合、 R^5 は、H、メチル、 $-CH=CH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 、 $-N(H)CH_2CH_3$ 、 $-N(H)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(H)CH_2CH_2OH$ 、 $-N(H)CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-N(H)CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-N(H)C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、モルホリニル、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、ピペリジニル、ヒドロキシピペリジニル、アゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、ピペラジニル、プトキシカルボニルピペラジニル、及びフェニルであり；

R^6 は、H、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、前記 R^6 のメチル、エチル、及びプロピルは、各々、独立して、 R^{1-6} から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^7 は、H、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エトキシ、CN、フェニル、及びピリジニルから選択され；

R^{11} は、各存在において、独立して、H、メチル、エチル、クロロ、及びメトキシから選択され；

R^{13} は、各存在において、独立して、H、F、CN、メトキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2C(=O)OH$ 、 $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ 、及び $-OCH_2C(=O)N(CH_3)_2$ から選択され；及び

R^{16} は、各存在において、独立して、H、モルホリニル、及びピペリジニルから選択される。

【0020】

上記化合物のいくつかの実施形態では、Lは、Oである。

【0021】

いくつかの実施形態では、Lは、Sである。

【0022】

いくつかの実施形態では、Lは、 CR^9R^{9a} である。

【0023】

いくつかの実施形態では、Lは、 CH_2 である。

【0024】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、独立して、 R^{11} から選択される1または2個の基により置換されたイソオキサゾリルである。

【0025】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、独立して、 R^{11} から選択される1または2個の基により置換されたピラゾリルである。

10

20

30

40

50

【0026】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ 、及び $-C(=O)N(CH_3)_2$ から選択される。

【0027】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ 、及び $-C(=O)N(CH_3)_2$ から選択される

【0028】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hである。

【0029】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0030】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ である。

【0031】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$ である。

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ である。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ である。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)N(H)CH_3$ である。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)NH_2$ である。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2OH$ である。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、メチルである。

【0039】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロフラニル、及びペリニルから選択され、前記 Cy^3 のフェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロフラニル、及びペリニルが、独立して、 $R^{1,3}$ から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよい。

【0040】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロフラニルから選択され、前記 Cy^3 のフェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロフラニルが、独立して、 $R^{1,3}$ から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよい。

【0041】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、独立して、 $R^{1,3}$ から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよいフェニルである。

【0042】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、独立して、 $R^{1,3}$ から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよいピリジニルである。

10

20

30

40

50

【0043】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、独立して、 R^{13} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいオキシドピリジニルである。

【0044】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、独立して、 R^{13} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいチアゾリルである。

【0045】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、独立して、 R^{13} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいシクロヘキシルである。

【0046】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、独立して、 R^{13} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいジヒドロベンゾフラニルである。

【0047】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、独立して、 R^{13} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいテトラヒドロフラニルである。

【0048】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、独立して、 R^{13} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいピペリジニルである。

【0049】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(H)C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-CH_3$ である。

【0050】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H である。

【0051】

いくつかの実施形態では、

【化23】



が単結合である場合、 R^5 が、=O である。

【0052】

いくつかの実施形態では、

【化24】



が単結合である場合、 R^5 が、=S である。

【0053】

いくつかの実施形態では、

【化25】



が二重結合である場合、 R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ 、フェニル、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^5 のアルキル、及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{15} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい。

【0054】

いくつかの実施形態では、

【化26】



が二重結合である場合、 R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-C(=O)R^{15a}R^{15b}$ 、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2, 5-ジヒドロ

10

20

30

40

50

- 1H-ピロリル、1,4-ジアゼパニル、モルホリニル、及びオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニルから選択され、前記R⁵のC₁~₄アルキル、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、1,4-ジアゼパニル、モルホリニル、及びオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニルは、独立して、R¹~⁵から選択される1または2個の基により置換されていてもよい。

【0055】

いくつかの実施形態では、

【化27】

C₂=N

が二重結合である場合、R⁵は、H、メチル、-CH=CH₂、-N(H)CH₃、-N(H)CH₂CH₃、-N(H)CH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(H)CH₂CH₂OH、-N(H)CH(CH₃)CH₂OH、-N(H)CH₂CH(OH)CH₃、-N(H)C(CH₃)₂CH₂OH、-N(CH₃)CH₂CH₂OH、モルホリニル、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、ペリリジニル、ヒドロキシペリリジニル、アゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、ペラジニル、プトキシカルボニルペラジニルまたはフェニルである。

【0056】

いくつかの実施形態では、

【化28】

C₂=N

が二重結合である場合、R⁵は、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~6員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記R⁵の4~6員ヘテロシクロアルキルは、独立して、R¹~⁵から選択される1または2個の基により置換されていてもよい。

【0057】

いくつかの実施形態では、

【化29】

C₂=N

が二重結合である場合、R⁵は、ピロリジニル、ペリリジニル、アゼチジニル、またはペラジニルであり、前記R⁵のピロリジニル、ペリリジニル、アゼチジニル、またはペラジニルは、独立して、R¹~⁵から選択される1または2個の基により置換されていてもよい。

【0058】

いくつかの実施形態では、

【化30】

C₂=N

が二重結合である場合、R⁵は、ピロリジニルであり、前記R⁵のピロリジニルは、独立して、R¹~⁵から選択される1または2個の基により置換されていてもよい。

【0059】

いくつかの実施形態では、

【化31】

C₂=N

が二重結合である場合、R⁵は、ペリリジニルであり、前記R⁵のペリリジニルは、独立して、R¹~⁵から選択される1または2個の基により置換されていてもよい。

【0060】

いくつかの実施形態では、

【化32】

C₂=N

が二重結合である場合、R⁵は、アゼチジニルであり、前記R⁵のアゼチジニルは、独立

10

20

30

40

50

して、 R^{15} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい。

【0061】

いくつかの実施形態では、

【化33】



が二重結合である場合、 R^5 は、ピペラジニルであり、前記 R^5 のピペラジニルは、独立して、 R^{15} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい。

【0062】

いくつかの実施形態では、 R^{15} は、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 CN 、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルは、独立して、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $S(=O)_2NR^cR^d$ 、5~6員ヘテロアリアル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び C_{3-7} シクロアルキルから選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよい。

10

20

【0063】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 H 、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシである。

【0064】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 H 、メチル、またはメトキシである。

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 H である。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H 、ハロ、 CN 、 NR^cR^d 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5~6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 5~6員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^7 のアルキル、アルケニル、5~6員ヘテロアリアル基、及び 5~6員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^{17} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよい。

30

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NR^cR^d 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、及び 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルから選択され、前記 R^7 の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、及び 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルは、独立して、 R^{17} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよい。

40

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、及び CN から選択される。

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H 、 Br 、メチル、及び CN から選択される。

【0070】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H である。

【0071】

50

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $B r$ である。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、メチルである。

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $C N$ である。

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、 H 、 $H a l$ 、 C_{1-4} アルキル、及び $C N$ から選択される。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、 H である。

10

【0076】

いくつかの実施形態では、

【化34】



が二重結合である場合、 R^6 は、存在しない。

【0077】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、該化合物は、次の化合物から選択される：

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン；

20

(4R) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン；

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン；

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン；

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン；

30

4 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ベンゾニトリル；

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン；

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン；

40

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン；

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン；

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン；

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - (2 - モルホリン - 4 -

50

- イルエチル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]
]ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジ
 ヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;
- 7 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ
 イミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4
 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
 - オン ;
- (4 R) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 10
 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン -
 2 (1 H) - オン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2
 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン -
 2 (1 H) - オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - オキシドピリジン
 - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサ
 ジン - 2 (1 H) - オン ;
- 4 - シクロヘキシル - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 , 5
 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ; 20
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (テトラヒドロフラン -
 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジ
 ン - 2 (1 H) - オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (5 - フルオロピリジン
 - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサ
 ジン - 2 (1 H) - オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン -
 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベン
 ゾオキサジン - 5 - カルボン酸エチル ; 30
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (1 , 3 - チアゾール -
 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジ
 ン - 2 (1 H) - オン ;
- 2 - { 2 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1
 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン
 - 4 - イル]フェノキシ } - N - エチルアセトアミド ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル -
 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジ
 ン - 5 - カルボキシレート ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 2 - オキソ - 4 40
 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベン
 ゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - イソプロピル - 4 - フェ
 ニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン - 2
 - アミン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 4 - フェニル -
 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン - 2 - アミ
 ン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 4 - フェニル -
 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]ベンゾオキサジン - 2 - アミ 50

ン；

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン；

2 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } エタノール；

2 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール；

1 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } プロパン - 2 - オール；

2 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } - 2 - メチルプロパン - 1 - オール；

2 - [[7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] (メチル) アミノ] エタノール；

7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン；

9 - プロモ - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン；

9 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン；

7 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン；

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン；

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン；

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 , 4 - ジフェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン；

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - カルボニトリル；

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 , 9 - ジフェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン；

7 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン；

9 - プロモ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン；

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - メチル - 4 - フェニル -

10

20

30

40

50

4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N, N - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

2 - { 2 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] フェノキシ } - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド ;

2 - { 2 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] フェノキシ } - N, N - ジメチルアセトアミド ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 9 - ピリジン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;

1 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;

1 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - オール ;

1 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - オール ;

1 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - オール ; 及び

4 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;

またはその薬剂的に許容可能な塩。

【 0 0 7 8 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、該化合物は、次の化合物から選択される :

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキ

10

20

30

40

50

サジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピペリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

4 - (1 - アセチルピペリジン - 2 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

[7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] メチルアセテート ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - エチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド ;

N - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] メチル } アセトアミド ;

4 - (アミノメチル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 2 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

2 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 ,

10

20

30

40

50

- 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N - イソプロピルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;
- 5 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] - N, N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 9 - ピリミジン - 5 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;
- エチル (2 E) - 3 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] アクリレート ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 9 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ビニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;
- (1 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] エタン - 1, 2 - ジオール ;
- 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] エタノール ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N, N - ジメチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - カルボキサミド ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - カルボキサミド ;
- (4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン -

2 - カルボキサミド ;

4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル ;

3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;

5 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル ;

4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;

3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;

3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;

(4 S) - 2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 2 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 2 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 2 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - ピペリジン - 3 - イル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 2 - [1 - (シクロプロピルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [1 - (メチ

10

20

30

40

50

ルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(4 S) - 2 - (1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(4 S) - 2 - [1 - (シクロプロピルカルボニル) ピロリジン - 3 - イル] - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(4 S) - 2 - (1 - アセチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(4 S) - 2 - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(4 S) - 2 - [1 - (シクロプロピルカルボニル) ピペリジン - 3 - イル] - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4, 5, 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4, 5, 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メトキシ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4, 5, 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4, 5, 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン;

7 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

7 - [5 - (フルオロメチル) - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボニトリル;

3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド;

3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド;

3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N, N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

4 - [2 - (アミノメチル)ピリジン - 3 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

N - ({ 3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } メチル) アセトアミド ;

3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボン酸メチル ;

3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N - エチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - シクロプロピル - 3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

(4 S) - 9 - (アミノメチル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] メチル } アセトアミド ;

N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] メチル } - 2 - フェニルアセトアミド ;

N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] メチル } - 2 - メトキシアセトアミド ;

N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] メチル } メタンスルホンアミド ;

N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] メチル } - N ' - イソプロピル尿素 ;

2 - (ジメチルアミノ) - N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] メチル } アセトアミド ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N - イソプロピルピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ

10

20

30

40

50

ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール ;

4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - スルホンアミド ;

(4 S) - 2 - (4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (メチルスルホニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

2 - { 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } - N , N - ジメチルアセトアミド ;

2 - シアノ - N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - N - メチルアセトアミド ;

N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } モルホリン - 4 - カルボキサミド ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

メチル { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

(3 R) - 1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;

1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - オール ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2

10

20

30

40

50

- イル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - オール ;
- 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン ;
- 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸エチル ;
- (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;
- (3 S) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;
- 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - オール ;
- (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - オール ;
- (3 S) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - オール ;
- 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;
- 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 2 - オン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル ;
- { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } メタノール ;

2 - { 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } エタノール ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン ;

(3 S) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン ;

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N - メチルピロリジン - 3 - アミン ;

(3 S) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N - メチルピロリジン - 3 - アミン ;

tert - ブチル { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート ;

tert - ブチル { (3 S) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート ;

(4 S) - 2 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

2 - [[7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] (メチル) アミノ] エタノール ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N , N - ジメチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;

1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ

10

20

30

40

50

オキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル} アセトアミド ;
 2 - { 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
 ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
 オキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル} アセトアミド ;
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - エチル
 ピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5
 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [(8 a S)
 - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル] - 4 - ピリジン - 2
 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ; 10
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [(8 a R)
 - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル] - 4 - ピリジン - 2
 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール ;
 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン ;
 tert - ブチル { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - 20
 イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1
 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - イル } カルバメート ;
 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
 2 - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリ
 ジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] アミノ } エタノール ;
 tert - ブチル (2 - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 30
 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1
 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } エチル) カルバメート ;
 N - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] エタン - 1 , 2 - ジアミン ;
 N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イ
 ル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 ,
 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } アセトアミド ;
 N - { (3 S) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イ
 ル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 ,
 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } アセトアミド ; 40
 (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) -
 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベ
 ンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - アミン ;
 (3 S) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) -
 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベ
 ンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - アミン ;
 N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イ
 ル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 ,
 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ
 アセトアミド ; 50

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
オキサジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - イル } エタンスルホンアミド ;

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
オキサジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - イル } プロパン - 2 - スルホンアミド ;

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
オキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } メタンスルホンアミド ;

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
オキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 2 - メトキシアセトアミド ;

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
オキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミ
ド ;

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
オキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } プロパンアミド ;

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
オキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } プロパンアミド ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - プロピオ
ニル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイ
ミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (エチ
ルスルホニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 -
ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) -
4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベ
ンゾオキサジン - 2 - イル] - N - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) -
4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベ
ンゾオキサジン - 2 - イル] - N - エチルピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

(3 R) - N - シクロプロピル - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサ
ゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4
- d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

(4 S) - 8 , 9 - ジクロロ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)
- 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]
ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - [(イソプロピルアミノ
) メチル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e]
[1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (ヒドロキシメチル) -
4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベ
ンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4
 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
 - チオン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 H - ピラゾール - 4 -

10

20

30

40

50

イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

9 - (アニリノメチル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - { [(4 - メトキシベンジル) アミノ] メチル } - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

9 - クロロ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

9 - プロモ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ; 及び

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - カルボニトリル ;

またはその薬剂的に許容可能な塩。

【 0 0 7 9 】

上に挙げた化合物がキラル中心を含有する場合、化合物は可能性のある立体異性体のいずれかとなり得る。単一のキラル中心を持つ化合物において、キラル中心の立体化学は (R) または (S) であり得る。2つのキラル中心を持つ化合物において、キラル中心の立体化学は各々独立して (R) または (S) となり得るため、キラル中心の立体配置は (R) 及び (R) 、 (R) 及び (S) ; (S) 及び (R) 、または (S) 及び (S) となり得る。3つのキラル中心を持つ化合物において、3つのキラル中心の各立体化学は、各々独立して (R) または (S) となり得るため、キラル中心の立体配置は (R) 、 (R) 、 及

10

20

30

40

50

び(R); (R)、(R)、及び(S); (R)、(S)、及び(R); (R)、(S)、及び(S); (S)、(R)、及び(R); (S)、(R)、及び(S); (S)、(S)、及び(R); または(S)、(S)、及び(S)となり得る。

【0080】

明確さのため別々の実施形態の文脈において説明される本発明のある特定の特徴はまた、単一の実施形態にて組み合わされて提供されてもよいことを理解されたい。反対に、簡潔さのために単一の実施形態の文脈において説明される本発明の様々な特徴もまた、別々に提供されても、またはあらゆる副組合せにて提供されてもよい。

【0081】

「置換された」という用語は、正確には原子または原子団が水素を別の基に結合した「置換基」と置き換えることを意味する。水素原子は正確には、取り除かれ、置換基と置き換えられる。単一の二価置換基、例えばオキソは、2つの水素原子を置き換えることができる。「随意に置換された」という用語は、非置換または置換を意味する。置換基は独立して選択され、置換はあらゆる化学的に利用可能な位置で起こり得る。所与の原子における置換は原子価によって制限されることを理解されたい。定義の全体を通して、「 C_{n-m} 」という用語は終点を含む範囲を指し示し、 n 及び m は整数であって、炭素数を示している。例として、 C_{1-4} 、 C_{1-6} といったものが挙げられる。

10

【0082】

典型的に n が整数である「 n 員」という用語は、環形成原子の数が n である部分の環形成原子の数を表している。例えば、ペリジニルは6員ヘテロシクロアルキル環の一例であり、ピラゾリルは5員ヘテロアリアル環の一例であり、ピリジルは6員ヘテロアリアル環の一例であり、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレンは10員シクロアルキル基の一例である。

20

【0083】

本明細書にて使用される場合、「 C_{n-m} アルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、直鎖または分枝鎖であり得る飽和炭化水素基を指し、 $n \sim m$ 個の炭素を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~6個の炭素原子、または1~4個の炭素原子、または1~3個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、及び t -ブチルなどの化学基が挙げられる。

30

【0084】

本明細書にて使用される場合、「 C_{n-m} アルコキシ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式-O-アルキルの基を指し示しており、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素を持つ。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、及びプロポキシ（例えば、 n -プロポキシ及びイソプロポキシ）が挙げられる。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~3個の炭素原子を持つ。

【0085】

本明細書にて使用される場合、「アルキレン」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、二価アルキル連結基を指し示す。アルキレン基の例として、これらに限定されないが、エタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、プロパン-1,2-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ブタン-1,3-ジイル、ブタン-1,2-ジイル、及び2-メチル-プロパン-1,3-ジイルといったものが挙げられる。

40

【0086】

本明細書にて使用される場合、「 C_{n-m} アルケニル」とは、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、1つ以上の二重炭素-炭素結合を有し、 $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、アルケニル部分には、2~6個または2~4個の炭素原子が含有される。アルケニル基の例として、これらに限定されないが、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、及び sec -ブテニルといったものが挙げられる。

【0087】

50

本明細書にて使用される場合、「 $C_n - m$ アルキニル」とは、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、1つ以上の三重炭素 - 炭素結合を有し、 $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。アルキニル基の例として、これらに限定されないが、エチニル、プロピン - 1 - イル、及びプロピン - 2 - イルといったものが挙げられる。いくつかの実施形態において、アルキニル部分には、2 ~ 6個または2 ~ 4個の炭素原子が含有される。

【0088】

本明細書にて使用される場合、「 $C_n - m$ アルキルアミノ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 - NH (アルキル) の基を指し示し、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を持つ。いくつかの実施形態において、アルキル基は1 ~ 6個または1 ~ 4個の炭素原子を持つ。

10

【0089】

本明細書にて使用される場合、「ジ - $C_n - m$ - アルキルアミノ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 - N (アルキル)₂ の基を指し示し、2つのアルキル基は、各々独立して、 $n \sim m$ 個の炭素原子を持つ。いくつかの実施形態において、各アルキル基は独立して、1 ~ 6個または1 ~ 4個の炭素原子を持つ。

【0090】

本明細書にて使用される場合、「チオ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 - SH の基を指し示す。

【0091】

本明細書にて使用される場合、「 $C_n - m$ アルキルチオ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 - S - アルキルの基を指し示し、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を持つ。いくつかの実施形態において、アルキル基は1 ~ 6個または1 ~ 4個の炭素原子を持つ。

20

【0092】

本明細書にて使用される場合、「 $C_n - m$ アルキルスルフィニル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 - S (=O) - アルキルの基を指し示し、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を持つ。いくつかの実施形態において、アルキル基は1 ~ 6個または1 ~ 4個の炭素原子を持つ。

【0093】

本明細書にて使用される場合、「 $C_n - m$ アルキルスルホニル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 - S (=O)₂ - アルキルの基を指し示し、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を持つ。いくつかの実施形態において、アルキル基は1 ~ 6個または1 ~ 4個の炭素原子を持つ。

30

【0094】

本明細書にて使用される場合、「アミノ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 - NH₂ の基を指し示す。

【0095】

本明細書にて使用される場合、「アリール」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、アントラセニル、及びフェナントレニルといったものなど、これらに限定されない単環式または多環式 (例えば、2、3、または4個の縮合環を持つ) 芳香族炭化水素を指す。いくつかの実施形態において、アリールは $C_{6 - 10}$ アリールである。いくつかの実施形態において、アリール基はナフタレン環またはフェニル環である。いくつかの実施形態において、アリール基はフェニルである。

40

【0096】

本明細書にて使用される場合、「アリールアルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 - アルキレン - アリールの基を指す。いくつかの実施形態において、アリールアルキルは $C_{6 - 10}$ アリール - $C_{1 - 3}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、アリールアルキルは $C_{6 - 10}$ アリール - $C_{1 - 4}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、アリールアルキルはベンジルである。

50

【0097】

本明細書にて使用される場合、「カルボニル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、 $-C(=O)-$ 基を指し示す。

【0098】

本明細書にて使用される場合、「カルボキシ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 $-C(=O)OH$ の基を指し示す。

【0099】

本明細書にて使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、非芳香族環状炭化水素部分を指す。この部分には随意に、1つ以上のアルケニル基が環構造の一部として含有されてもよい。シクロアルキル基には、単環式または多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環を持つ）環系が含まれ得る。シクロアルキルの定義にはまた、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、及び同様のもののベンゾ誘導体といったシクロアルキル環と縮合した（すなわち、共通する結合を持つ）、1個以上の芳香環を持つ部分が含まれる。シクロアルキル基の1個以上の環形成炭素原子を酸化させて、カルボニル結合を形成することができる。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは C_{3-7} シクロアルキルであり、これは単環式または二環式である。シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルビニル、及びノルカルニルといったものが挙げられる。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

10

20

【0100】

本明細書にて使用される場合、「シクロアルキルアルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 $-$ アルキレン $-$ シクロアルキルの基を指し示す。いくつかの実施形態において、シクロアルキルアルキルは C_{3-7} シクロアルキル $-C_{1-3}$ アルキルであって、シクロアルキル部分は単環式または二環式である。いくつかの実施形態において、シクロアルキルアルキルは C_{3-7} シクロアルキル $-C_{1-4}$ アルキルであって、シクロアルキル部分は単環式または二環式である。

【0101】

本明細書にて使用される場合、「 C_{n-m} ハロアルコキシ」とは、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、 $n \sim m$ 個の炭素原子を持つ式 $-O-$ ハロアルキルの基を指す。ハロアルコキシ基の一例は OCF_3 である。さらなるハロアルコキシ基の例は $OCHF_2$ である。いくつかの実施形態において、ハロアルコキシ基はフッ化したもののみである。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~6個または1~4個の炭素原子を持つ。

30

【0102】

本明細書にて使用される場合、「ハロ」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、F、Cl、I、またはBrから選択されたハロゲン原子を指す。いくつかの実施形態において、「ハロ」とはF、Cl、またはBrから選択されたハロゲン原子を指す。いくつかの実施形態において、ハロ基の例はFである。

40

【0103】

本明細書にて使用される場合、「 C_{n-m} ハロアルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、1個のハロゲン原子~同じまたは異なり得る $2s+1$ 個のハロゲン原子を持つアルキル基を指す。「s」とはアルキル基中の炭素原子の数であり、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を持つ。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基はフッ化されたもののみである。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基はフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基はトリフルオロメチルである。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~6個または1~4個の炭素原子を持つ。

50

【0104】

本明細書にて使用される場合、「ヘテロアリアル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、単環式または多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環を持つ）芳香族炭化水素部分を指し、窒素、硫黄、及び酸素から選択された1つ以上のヘテロ原子環員を持つ。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアルは5員～10員C₁。ヘテロアリアルであって、これは単環式または多環式であり、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択された、1、2、3または4個のヘテロ原子環員を持つ。ヘテロアリアル基が2個以上のヘテロ原子環員を含有する場合、ヘテロ原子は同じでも、または異なっているてもよい。ヘテロアリアル基の環中の窒素原子を酸化させて、N-オキシドを形成することができる。ヘテロアリアル基の例として、これらに限定されないが、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、ピラゾール、アゾリル、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイソオキサゾール、イミダゾ[1,2-b]チアゾール、またはプリンといったものが挙げられる。

10

【0105】

5員環ヘテロアリアルとは、炭素、ならびにN、O、及びSから独立して選択された1個以上（例えば、1、2または3個）の環原子を含む5個の環原子を持つヘテロアリアル基である。5員環ヘテロアリアルの例として、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、及び1,3,4-オキサジアゾリルが挙げられる。

20

【0106】

6員環ヘテロアリアルとは、6個の環原子を持つ環を伴うヘテロアリアルであって、1個以上（例えば、1、2または3個）の環原子がN、O、及びSから独立して選択される。例示的な6員環ヘテロアリアルは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、及びピリダジニルである。

【0107】

本明細書にて使用される場合、「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式-アルキレン-ヘテロアリアルの基を指し示す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアルアルキルはC₁。ヘテロアリアル-C₁。アルキルであって、ヘテロアリアル部分は単環式または二環式であり、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択された1、2、3または4個のヘテロ原子環員を持つ。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアルアルキルはC₁。ヘテロアリアル-C₁。アルキルであって、ヘテロアリアル部分は単環式または二環式であり、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択された1、2、3または4個のヘテロ原子環員を持つ。

30

【0108】

本明細書にて使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、非芳香族環系を指し示す。これは、1個以上のアルケニルレンまたはアルキニレン基を環構造の一部として含有し、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択された少なくとも1個のヘテロ原子環員を持つ。ヘテロシクロアルキル基が2個以上のヘテロ原子を含有する場合、ヘテロ原子は同じであっても、または異なっているてもよい。ヘテロシクロアルキル基には、スピロ系を含む単環式または多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環を持つ）環系が含まれ得る。ヘテロシクロアルキルの定義にはまた、例えば1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン及びジヒドロベンゾフランといった、非芳香族環との1つ以上の芳香環縮合（すなわち、共通する結合を持つ）持つ部分が含まれる。ヘテロシクロアルキル基の環中の炭素原子またはヘテロ原子を酸化させてカルボニルまたはスルホニル基（または他の酸化型結合）を形成してもよく、または窒素原子を四級化してもよい。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは5員～1

40

50

0員C₂ - 9ヘテロシクロアルキルであって、これは単環式または二環式であり、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択された1、2、3または4個のヘテロ原子環員を持つ。ヘテロシクロアルキル基の例として、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン、ジヒドロベンゾフラン、アゼチジン、アゼパン、ピロリジン、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、チオモルホリン、及びピランが挙げられる。

【0109】

本明細書にて使用される場合、「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、式 - アルキレン - ヘテロシクロアルキルの基を指し示す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルアルキルはC₂ - 9ヘテロシクロアルキル - C₁ - 3アルキルであって、ヘテロシクロアルキル部分は単環式または多環式であり、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択された1、2、3または4個のヘテロ原子環員を持つ。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルアルキルはC₂ - 9ヘテロシクロアルキル - C₁ - 4アルキルであって、ヘテロシクロアルキル部分は単環式または多環式であり、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択された1、2、3または4個のヘテロ原子環員を持つ。

10

【0110】

本明細書に記載の化合物は不斉性であってもよい（例えば、1つ以上の立体中心を持つ）。特に断りがない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどの全ての立体異性体が意図される。非対称に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、活性型またはラセミ型で随意に単離することができる。光学不活な出発物質から光学活性型を随意に調製する方法は当該技術分野において既知であり、ラセミ混合物の分割、または立体選択的合成などによる方法が挙げられる。オレフィン及びC = N二重結合といったものの多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物の中に存在していてもよく、全てのそのような安定異性体は本発明の内にあるよう企図される。本発明の化合物の*cis*及び*trans*幾何異性体が、異性体の混合物または分離された異性体として記載され、かつそのように単離され得る。

20

【0111】

化合物のラセミ混合物は、当該技術分野において既知である多数の方法のいずれかによって分割することができる。方法の例としては、光学活性な造塩有機酸であるキラル分割酸を用いる、分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に適した分割剤は、例えば、酒石酸のD型及びL型、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸などの光学活性酸、または - カンファースルホン酸などの様々な光学活性カンファースルホン酸である。分別結晶法に適しているその他の分割剤としては、 - メチルベンジルアミン（例えば、S型及びR型、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2 - フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N - メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、及び1, 2 - ジアミノシクロヘキサンといったものの立体異性的に純粋な形態が挙げられる。

30

【0112】

ラセミ混合物はまた、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラム上で溶出することによっても分割することができる。適当な溶出溶媒組成物は当業者が決めることができる。

40

【0113】

本発明の化合物には互変異性型もまた含まれる。互変異性型は、単結合をプロトンの転位と同時に隣接する二重結合と交換することで生じる。互変異性型には、同じ実験式及び総電荷を有する異性体プロトン化状態である、プロトトロピックな（*prototropic*）互変異性体が含まれる。プロトトロピックな互変異性体の例として、ケトン - エノール対、アミド - イミド酸対、ラクタム - ラクチム対、アミド - イミド酸対、エナミン - イミン対、ならびに、例えば1H - 及び3H - イミダゾール、1H - 、2H - 、及び4H - 1, 2, 4 - トリアゾール、1H - 及び2H - イソインドール、ならびに1H - 及び2H - ピラゾールといった複素環系の2箇所以上の位置をプロトンが占有することのできる

50

環状形態が挙げられる。互変異性型は平衡状態であるか、または適切な置換によってある1つの形態へ立体的にロックされていてもよい。

【0114】

本発明の化合物にはまた、中間体または最終化合物において発生する全ての原子の同位体が含まれ得る。同位体は同じ原子番号であるが異なる質量数を持つそれらの原子を含む。

【0115】

「化合物」という用語は、本明細書にて使用される場合、示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むように意図されている。ある特定の互変異性型の名前または構造によって特定される本明細書の化合物は、特に断りがない限り、その他の互変異性型を含むように意図されている（例えば、プリン環の場合、特に断りがない限り、化合物名または構造が9H互変異性体を有するとき、7H互変異性体もまた包含されるものと理解される）。

10

【0116】

全ての化合物及びその薬剂的に許容可能な塩は、水及び溶媒などのその他の物質と共にみられ得る（例えば、水和物及び溶媒和物）か、または単離され得る。

【0117】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物またはその塩は実質的に単離される。「実質的に単離される」ことによって、化合物は少なくとも部分的または実質的に、それが形成された環境または検出された環境から分離されることが意図される。部分的分離として、例えば、本発明の化合物で濃縮された組成物を挙げることができる。実質的分離として、本発明の化合物またはその塩の、少なくとも約50%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%を含有する組成物を挙げることができる。化合物及びその塩を単離する方法は当該技術分野において一般的である。

20

【0118】

「薬剂的に許容可能な」という表現は、医学的良心の範囲内において、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答、またはその他の問題もしくは合併症なしに、合理的な利益/リスク比と釣り合っヒト及び動物の組織における使用に適している、それらの化合物、物質、及び/または剤形を指し示すように本明細書にて使用される。

30

【0119】

「外気温」及び「室温」という表現は、本明細書にて使用される場合、当該技術分野において理解され、例えば反応を行う部屋の温度などの温度、例えば、約20 ~ 約30の温度を一般的に指す。

【0120】

本発明にはまた、本明細書に記載される化合物の薬剂的に許容可能な塩が含まれる。本明細書にて使用される場合、「薬剂的に許容可能な塩」という表現は、親化合物が存在する酸または塩基部分をその塩形態へと変換することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。薬剂的に許容可能な塩の例として、これらに限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩；ならびに同様のものが挙げられる。本発明の薬剂的に許容可能な塩には、例えば無毒性無機酸または有機酸などから形成される親化合物の、従来の無毒性塩が含まれる。本発明の薬剂的に許容可能な塩は、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から従来の化学的方法によって合成することができる。一般的に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態を、水中、もしくは有機溶媒中、またはそれら2つの混合物中の理論量の適当な塩基または酸と反応させることによって調製することができる；概して、エーテル、酢酸エチル、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、またはブタノール）、またはアセトニトリル（MeCN）のような非水系媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceuti

40

50

cal Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, and in Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002) 中に見られる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物にはN-オキシド形態が含まれる。

【0121】

以下の略語が本明細書にて用いられ得る：AcOH（酢酸）；Ac₂O（無水酢酸）；aq.（水性）；atm.（気圧）；Boc（t-ブトキシカルボニル）；br（幅広）；Cbz（カルボキシベンジル）；calc.（計算値）；d（二重線）；dd（二重の二重線）；DCM（ジクロロメタン）；DEAD（ジエチルアゾジカルボキシラート）；DIAD（N,N'-ジイソプロピルアジドジカルボキシラート）；DIPEA（N,N'-ジイソプロピルエチルアミン）；DMF（N,N'-ジメチルホルムアミド）；Et（エチル）；EtOAc（酢酸エチル）；g（グラム）；h（時間）；HATU（N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート）；HCl（塩酸）；HPLC（高速液体クロマトグラフィー）；Hz（ヘルツ）；J（結合定数）；LCMS（液体クロマトグラフィー質量分析）；m（多重線）；M（モル）；mCPBA（3-クロロペルオキシ安息香酸）；MgSO₄（硫酸マグネシウム）；MS（質量分析法）；Me（メチル）；MeCN（アセトニトリル）；MeOH（メタノール）；mg（ミリグラム）；min.（分）；mL（ミリリットル）；mmol（ミリモル）；N（正常）；NaHCO₃（炭酸水素ナトリウム）；NaOH（水酸化ナトリウム）；Na₂SO₄（硫酸ナトリウム）；NH₄Cl（塩化アンモニウム）；NH₄OH（水酸化アンモニウム）；nM（ナノモル）；NMR（核磁気共鳴分光法）；OTf（トリフルオロメタンスルホネート）；Pd（パラジウム）；Ph（フェニル）；pM（ピコモル）；POCl₃（塩化ホスホリル）；RP-HPLC（逆相高速液体クロマトグラフィー）；s（一重線）；t（三重線または第3級）；TBS（tert-ブチルジメチルシリル）；tert（第3級）；tt（三重の三重線）；t-Bu（tert-ブチル）；TFA（トリフルオロ酢酸）；THF（テトラヒドロフラン）；μg（マイクログラム）；μL（マイクロリットル）；μM（マイクロモル）；wt%（重量パーセント）。

10

20

30

【0122】

II. 合成

その塩を含む本明細書の化合物は既知の有機合成技術で調製することができ、かつ多数の可能性のある合成経路のいずれかによって合成することができる。

【0123】

本発明の化合物を調製する反応は、有機合成の技術分野の当業者が容易に選択することができる適切な溶媒中で実施することができる。好適な溶媒は、反応が行われる温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲に渡りうる温度にて、出発物質（反応物）、中間体、または生産物と実質的に非反応性であってもよい。所与の反応は1つの溶媒中または2つ以上の溶媒の混合物中で行うことができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに適した溶媒を当業者は選択することができる。

40

【0124】

本発明の化合物の調製には、様々な化学基の保護及び脱保護が含まれ得る。保護及び脱保護、ならびに適当な保護基の選択の必要は、当業者が容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007)；Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000)；Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Str

50

ucture, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; 及び Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006) にて説明されている。

【0125】

当該技術分野において既知のあらゆる適切な方法によって、反応を監視することができる。例えば、生産物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、¹H または ¹³C）、赤外分光法、分光光度法（例えば、紫外可視）、質量分析法などの分光学的な手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー - 質量分析法（LCMS）、もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフ法によって監視することができる。当業者は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を含む種々の方法（"Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883）、及び順相シリカクロマトグラフィーによって化合物を精製することができる。

10

【0126】

式(I)の化合物は、スキームIに示すように形成することができる。チオール類(L=S)またはフェノール類(L=O)(i)を、Xがハロ(Br、Cl、I、またはメシレート)などの脱離基である標準的なアルキル化条件(Cy³COC(R¹R²)-X(ii)、または光延条件(例えば、Cy³COC(R¹R²)-Xであり、X=OH(iii)、DEAD、Ph₃P)を用いてアルキル化して、各々チオエーテルまたはエーテル誘導体(iii)を得ることができる。インサイツまたは加熱の際の環化は、アミン(v)を得るための式R⁴-MgX¹(X¹=ハロ)のGrignard試薬による処理及びニトロ基(例えば、H₂ Pd/CまたはFe)の還元の際に、イミン(iv)を産生し得る。化合物(v)をカルボニルジアミダゾールもしくはホスゲンと反応させて尿素を形成し、次いでN-クロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド、もしくはN-ヨードスクシンイミドによってハロゲン化してX=Cl、BrもしくはIである三環系ハロゲン化物(vi)を得るか、または最初にハロゲン化し、次いでカルボニルジアミダゾールもしくはホスゲンと反応させて尿素を形成し、三環系ハロゲン化物(vi)を得るかのいずれかが可能である。化合物(vi)をアルキル化(例えば、R⁶-X、X=ハロ(X=Br、Cl、またはI)、及びトリエチルアミン、NaH、もしくはNa₂CO₃などの塩基；または光延条件下)して、四置換尿素(vii)を産生することができる。最後に、(vii)のハロ基を、標準的な鈴木条件下、または標準的なStille条件下(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)などのパラジウム(0)触媒、及び塩基(例えば、炭酸水素または炭酸塩基)の存在下)、または標準的な根岸条件(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)などのパラジウム(0)触媒の存在下)下において、Mがボロン酸、ボロン酸エステル、または適切な置換金属(例えば、Cy¹-Mは、Cy¹-B(OH)₂、Cy¹-Sn(Bu)₄、またはZn-Cy¹)であるM-Cy¹とカップリングして、式中R⁵=Oである、式(I)(viii)の誘導体を得ることができる。あるいは、M-Cy¹は、式(I)(viii)の誘導体を得るために、塩基と共に加熱するか、またはBuchwald条件下(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)などのパラジウム(0)触媒、及び塩基(例えば、アルコキシド塩基)の存在下)において加熱することで行われる、化合物(vii)とのカップリングを伴う複素環(MがHであり、複素環Cy¹のアミン窒素と結合している)を含有するアミンであってもよい。あるいは、標準的な鈴木条件下、または標準的なStille条件下(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン

20

30

40

50

)パラジウム(0)などのパラジウム(0)触媒、及び塩基(例えば、炭酸水素または炭酸塩基)の存在下)、または標準的な根岸条件(例えば、アルキル化され得る式(I)(ix)の誘導体(例えば、 R^6-X 、 $X=$ ハロ($X=Br, Cl$ 、または I)、及びトリエチルアミン、 NaH 、もしくは Na_2CO_3 ;または光延条件下)などの塩基を得るための、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム(0)触媒の存在下)下において、 M が、ボロン酸、ボロン酸エステル、または適切な置換金属(例えば、 Cy^1-M は、 $Cy^1-B(OH)_2$ 、 $Cy^1-Sn(Bu)_4$ 、または $Zn-Cy^1$ である)である $M-Cy^1$ と尿素(vi)をカップリングして、式(I)(vii)の四置換尿素を得ることができる。あるいは、尿素(vi)を $POCl_3$ による処理の際に Cl などの2-ハロ-イミダゾールへ変換し、次いでアミン(HNR^2R^3)によって処理して、 $R^5=NRR^2$ であるベンゾイミダゾール(x)を得ることができる。その後、標準的な鈴木条件下、または標準的なStille条件下(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)などのパラジウム(0)触媒、及び塩基(例えば、炭酸水素または炭酸塩基)の存在下)、または標準的な根岸条件下(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)などのパラジウム(0)触媒の存在下)において、 M が、ボロン酸、ボロン酸エステル、または適切な置換金属(例えば、 Cy^1-M が、 $Cy^1-B(OH)_2$ 、 $Cy^1-Sn(Bu)_4$ 、または $Zn-Cy^1$ である)である $M-Cy^1$ とベンゾイミダゾール(x)をカップリングして、式(I)(xi)の誘導体を得ることができる。 $M-Cy^1$ は、式(I)(xi)の誘導体を得るために、塩基と共に加熱することか、またはBuchwald条件下(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)などのパラジウム(0)触媒、及び塩基(例えば、アルコキシド塩基)の存在下)において加熱することで行われる化合物(x)とのカップリングを伴う複素環(M が H であり、複素環 Cy^1 のアミン窒素に結合している)を含有するアミンであってもよい。あるいは、尿素(ix)を、 $POCl_3$ による処理の際に Cl などの2-ハロ-イミダゾールへ変換し、次いでアミン(HNR^2R^3)によって処理して、 $R^5=NRR^2$ であるベンゾイミダゾール(xi)を得てもよく、または標準的な鈴木条件下、または標準的なStille条件下(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)などのパラジウム(0)触媒、及び塩基(例えば、炭酸水素または炭酸塩基)の存在下)、または標準的な根岸条件下(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)などのパラジウム(0)触媒の存在下)において、 M が、ボロン酸、ボロン酸エステル、または適切な置換金属(例えば、 R^5-M は、 $R^5-B(OH)_2$ 、 $R^5-Sn(Bu)_4$ 、または $Zn-R^5$)である $M-R^5$ と塩化物誘導体をカップリングして、式(I)(xi)の誘導体を得てもよい。 $M-Cy^1$ は、式(I)(xi)の誘導体を得るために、塩基と共に加熱するか、またはBuchwald条件下(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)などのパラジウム(0)触媒、及び塩基(例えば、アルコキシド塩基)の存在下)において加熱することで行われる、(ix)のハロゲン化物とのカップリングを伴う複素環(M が H であり、複素環 Cy^1 のアミン窒素と結合している)を含有するアミンであってもよい。アミノ化合物(v)を、 $R^5C(OEt)_3$ 等のオストエステル、またはアルデヒド R^5CHO 及び $NaHSO_3$ のいずれかによって処理して、ベンゾイミダゾールを得ることができる。このベンゾイミダゾールを、 N -クロロスクシンイミド、 N -ブロモスクシンイミド、または N -ヨードスクシンイミドによってハロゲン化して、 $X=Cl, Br$ 、または I であるハロ-ベンゾイミダゾール(x)を得てもよく、またはこれら2つのステップを反対に実施して、以前上に記載したような式(I)(xi)の化合物へさらに変換することのできるベンゾイミダゾール(x)を得てもよい。

10

20

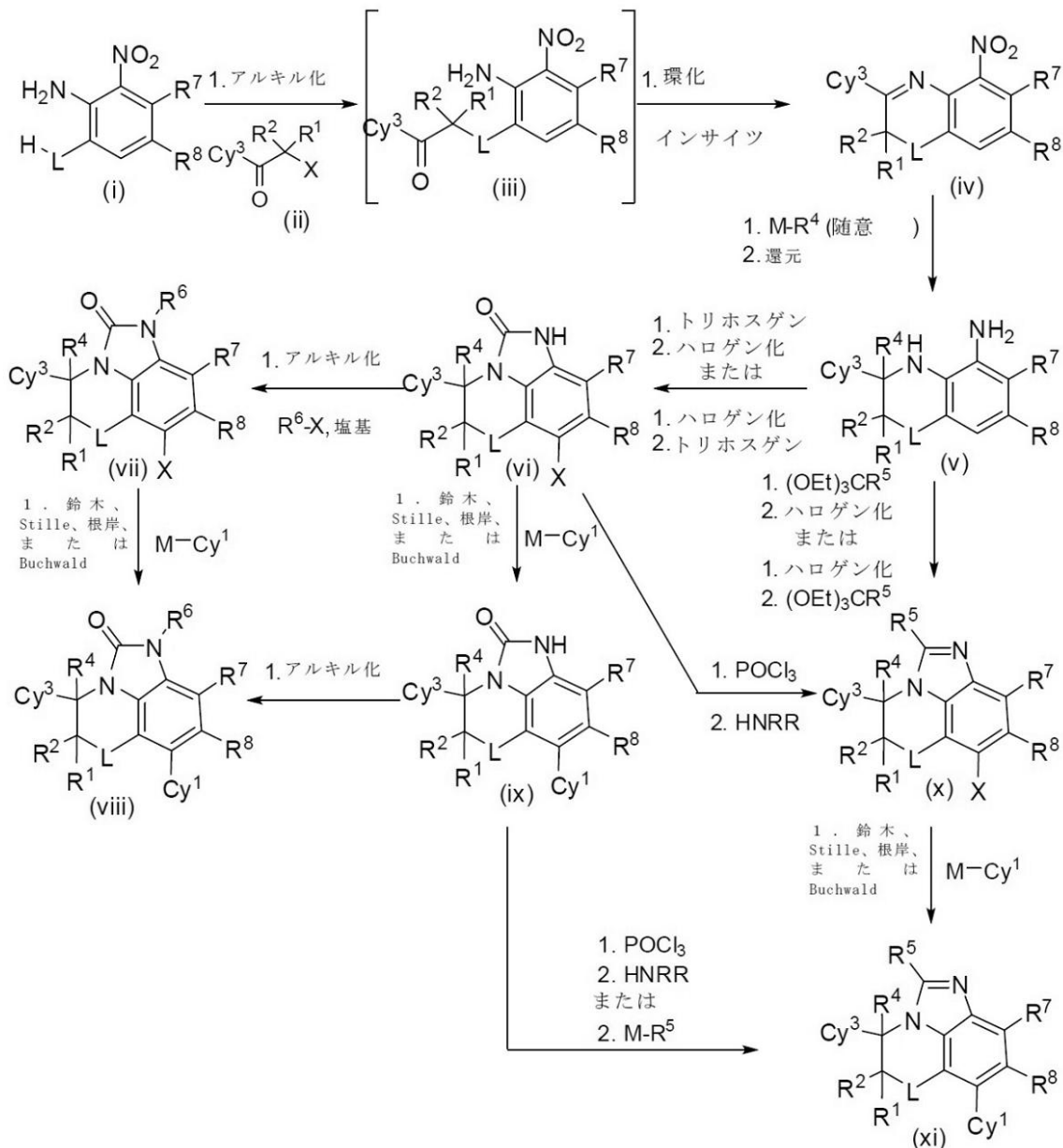
30

40

【0127】

スキームI

【化 3 5】



10

20

30

40

50

式 (I) の化合物は、スキーム I に示す通りに形成することができる。ハロゲン化窒素 (nitro-halide) (i) を HNR⁶ などのアミンと反応させて、アミノ誘導体を得ることができる。このアミノ誘導体は、X が例えばハロ (Br、Cl、I)、もしくはメシレート) などの脱離基である標準的なアルキル化条件を用いるか、または光延条件 (例えば、Cy³COC(R¹R²)-X、式中 X = OH (ii)、DEAD、Ph₃P) を用いて、(Cy³COC(R¹R²)-X (ii) によってアルキル化することで、チオエーテルまたはエーテル誘導体 (iii) を各々得ることができる。標準条件 (例えば、Fe または Zn) 下における (iii) のニトロ基の還元により、インサイトもしくは加熱の際に環化して、アミン (iv) を得るための式 R⁴-MgX¹ (X¹ = ハロ) の Grignard 試薬による処理中であるイミンを生成することができるアミノ化合物を得ることができるか、または (iii) を Pd/C 上 H₂ により還元して、R⁴ = H であるアミン (iv) を得ることができる。化合物 (iv) をカルボニルジイミダゾールもしくはホスゲンのいずれかと反応させて尿素を形成し、その後 N-クロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド、または N-ヨードスクシンイミドによりハロゲン化して、X = Cl、Br、もしくは I である三環系ハライド (v) を得てもよく、または最初にハロゲン化し、次いでカルボニルジイミダゾールもしくはホスゲンと反応させて尿素を形

成し、三環系ハライド (v) を得てもよい。最後に、標準的な鈴木条件下、または標準的な Stille 条件下 (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) などのパラジウム (0) 触媒、及び塩基 (例えば、炭酸水素または炭酸塩基) の存在下)、または標準的な根岸条件下 (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) などのパラジウム (0) 触媒の存在下) において、(v) のハロ基を、M がボロン酸、ボロン酸エステル、または適切な置換金属 (例えば、 $Cy^1 - M$ は、 $Cy^1 - B(OH)_2$ 、 $Cy^1 - Sn(Bu)_4$ 、または $Zn - Cy^1$) である $M - Cy^1$ とカップリングして、式 (I) (vi) の誘導体を得ることができる。M - Cy^1 は、式 (I) (vi) の誘導体を得るために、塩基と共に加熱するか、または Buchwald 条件下 (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) などのパラジウム (0) 触媒、及び塩基 (例えば、アルコキシド塩基) の存在下) において加熱することで行われる、化合物 (v) とのカップリングを伴う複素環 (M が H であり、複素環 Cy^1 のアミン窒素と結合している) を含有するアミンであり得る。

10

20

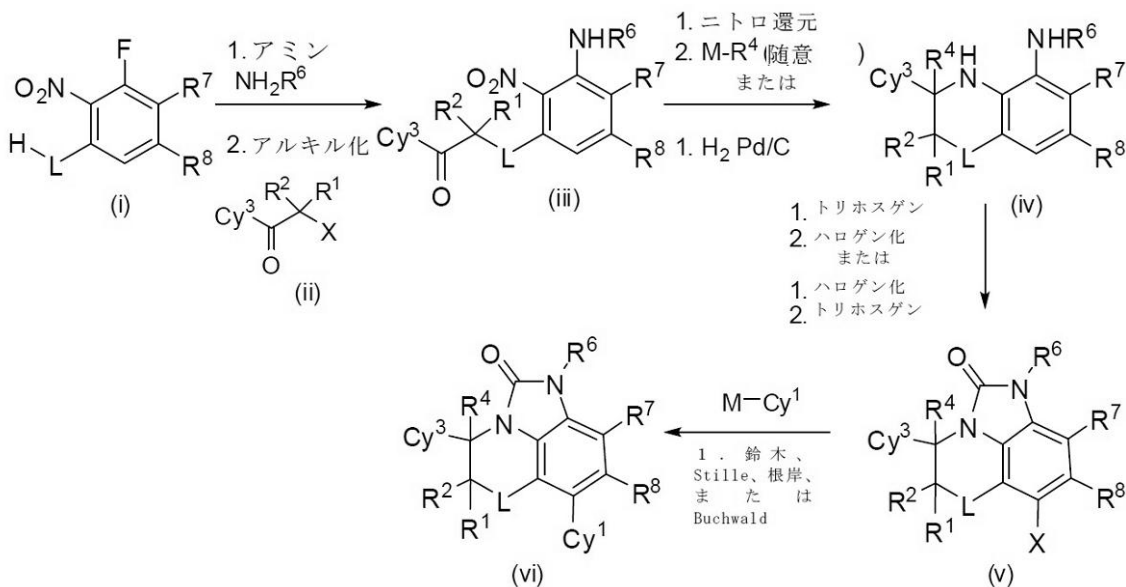
30

40

【0128】

スキーム I I

【化36】

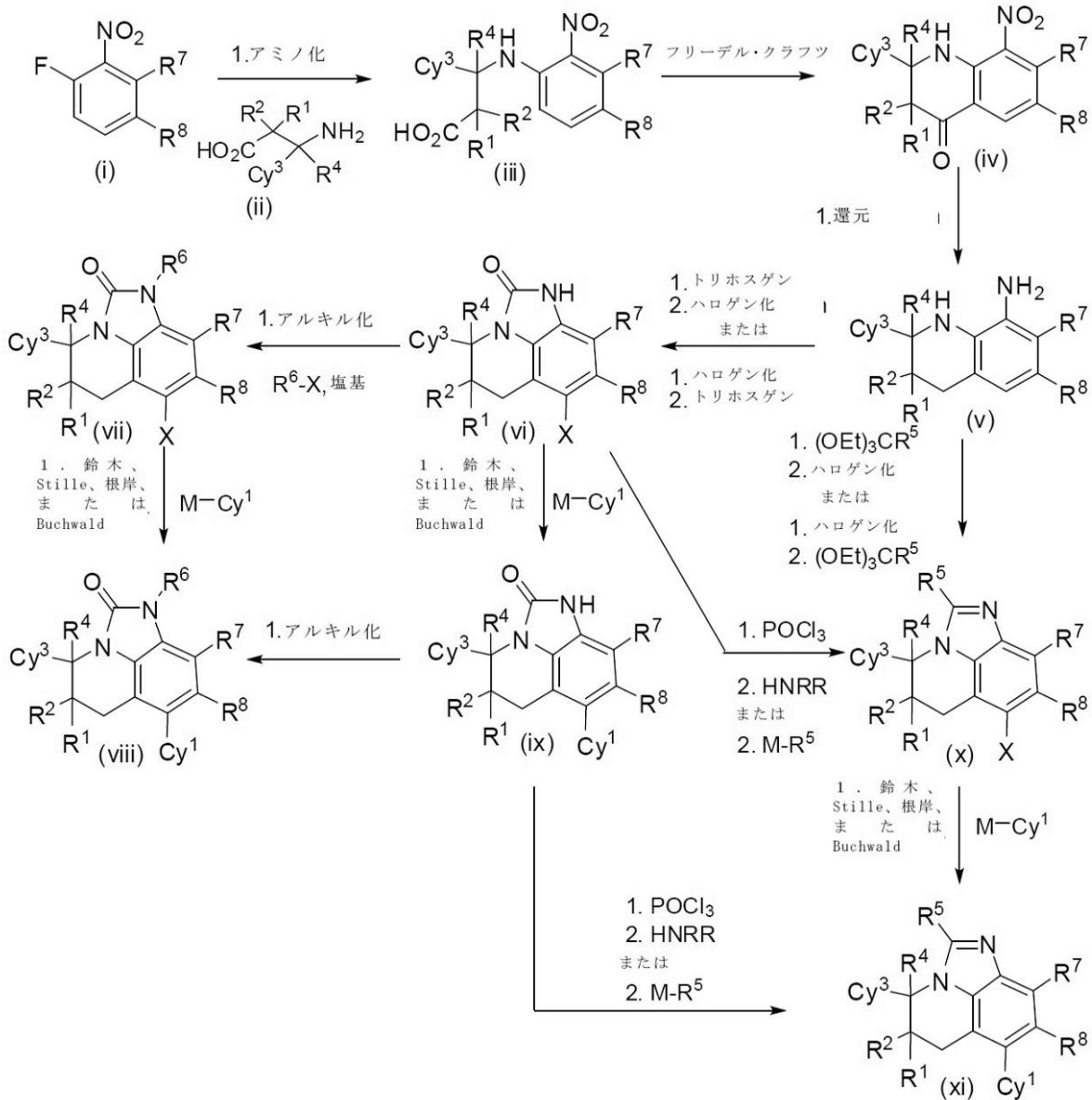


式 (I) の化合物はスキーム I I I 中に示す通りに形成することができる。ハロゲン化窒素 (i) を式 $HO_2CC(R^1R^2)C(Cy^3R^4)-NH_2$ のアミンと反応させて、カルボン酸誘導体 (iii) を得ることができる。塩化オキサリルでの処置による塩化アシルなどのハロゲン化アシルへのカルボン酸 (iii) の変換は、ケトン (iv) を得るためのフリーデル・クラフツ分子内環化に影響し得る。標準条件 (例えば、Pd/C 上 H_2 、または Fe によるニトロ基の還元に先んずる Wolff-Kishner 反応 (NH_2NH_2 、 KOH)) 下における (iv) のケトン基及びニトロ基の還元によって、ジアミン誘導体 (v) を得ることができる。その後、ジアミン (v) を、スキーム I に示したジアミン (v) のための方法と同様の方法によって式 (I) (式中 $L = CH_2$) の化合物へと変換することができる。

【0129】

スキーム I I I

【化 3 7】



10

20

30

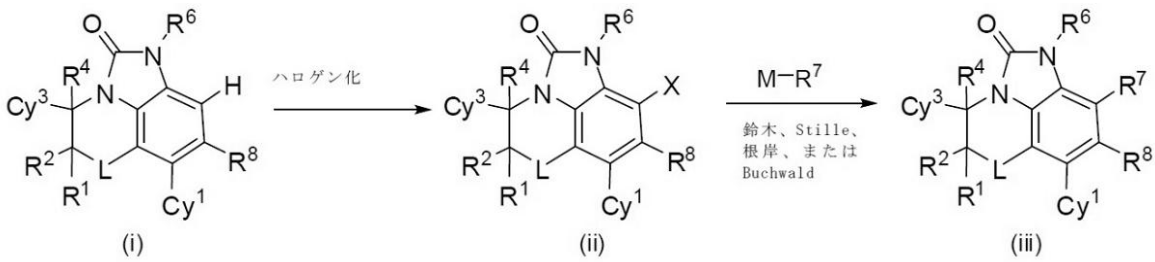
40

式 (I) の化合物はスキーム I V に記載の通りに形成することができる。化合物 (i) を N - クロロスクシンイミド、N - プロモスクシンイミド、または N - ヨードスクシンイミドによってハロゲン化して X = Cl、Br、または I である三環系ハライドを得ることができ、ならびに標準的な鈴木条件下、または標準的な S t i l l e 条件下 (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) などのパラジウム (0) 触媒、及び塩基 (例えば、炭酸水素または炭酸塩基) の存在下)、または標準的な根岸条件下 (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) などのパラジウム (0) 触媒の存在下) において、 (i i) のハロ基を、M がボロン酸、ボロン酸エステル、または適切な置換金属 (例えば、R⁷ - M は、R⁷ - B (O H)₂、R⁷ - S n (B u)₄、または Z n - R⁷ である) である M - R⁷ とカップリングして、式 (I) (v i) の誘導体を得ることができる。M - R⁷ は、式 (I) (i i i) の誘導体を得るための、塩基と共に加熱するか、または B u c h w a l d 条件下 (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) などのパラジウム (0) 触媒、及び塩基 (例えば、アルコキシド塩基) の存在下) において加熱することで行われる、化合物 (i i) とのカップリングを伴う複素環 (式中、M が H であり、複素環 R⁷ のアミン窒素と結合する) を含有するアミンであり得る。

【 0 1 3 0 】

50

スキーム I V
【化 3 8】

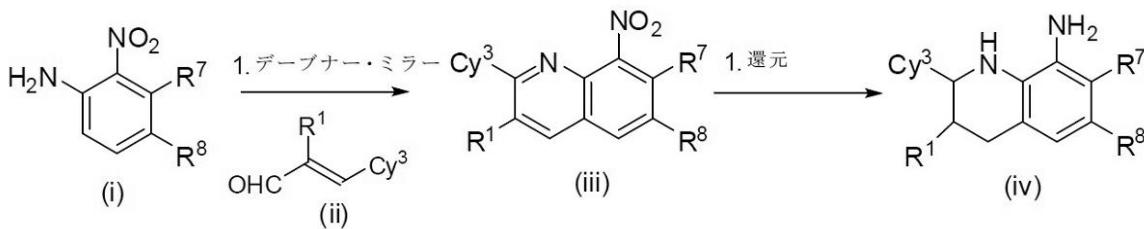


10

式 (I) の化合物はスキーム V に示す通りに形成することができる。ニトロアニリン (i) を式 $\text{OHC}(\text{R}^1) = \text{CHCy}^3$ (ii) のアルデヒドと反応させて、キノロン誘導体 (iii) を得ることができる。標準条件 (例えば、Pd / C 上 H_2) 下における (iii) のキノリン基及びニトロ基の還元によってジアミン誘導体 (iv) を得ることができる。その後、ジアミン (iv) を、スキーム I に示したジアミン (v) のための方法と同様の方法によって式 (I) (式中、 $\text{L} = \text{CH}_2$) の化合物へ変換することができる。

【 0 1 3 1】

スキーム V
【化 3 9】



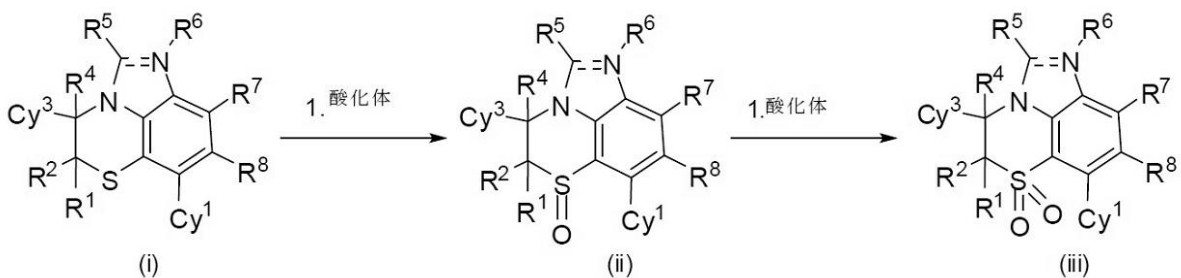
20

式 (I) の化合物はスキーム V I に示す通りに形成することができる。硫化物 (i) を mCPBA または H_2O_2 またはジオキシランなどの酸化体と反応させて、スルホキシド (ii) を得ることができる。このスルホキシド (ii) を mCPBA または H_2O_2 またはジオキシランなどの酸化体によってさらに酸化させて、スルホン (iii) を得ることができる。

30

【 0 1 3 2】

スキーム V I
【化 4 0】



40

スキーム I 及びスキーム I I のハロ - ケトン中間体 (ii) は、スキーム V I I に示す通りに合成することができる。カルボン酸 (i) をカップリング剤 (例えば、HBTU、HATU、または EDC) で活性化し、その後 N , O - ジメチルヒドロキシルアミンと反応させて、N - メトキシ - N - メチルカルボキサミド誘導体 (ii) を得ることができる。次いで、アミド (ii) を式 $\text{R}^1\text{R}^2 - \text{CH} - \text{MgX}^1$ ($\text{X}^1 = \text{ハロ}$) の Grignard 試薬と反応させて、ケトン (iii) を得てもよい。このケトン (iii) を Br_2 または NXS ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{もしくは I}$) によってハロゲン化して、ハロ - ケトン (iv) を得ることができる。ハロ - ケトン (iv) は、式 (I) の化合物を産生するため

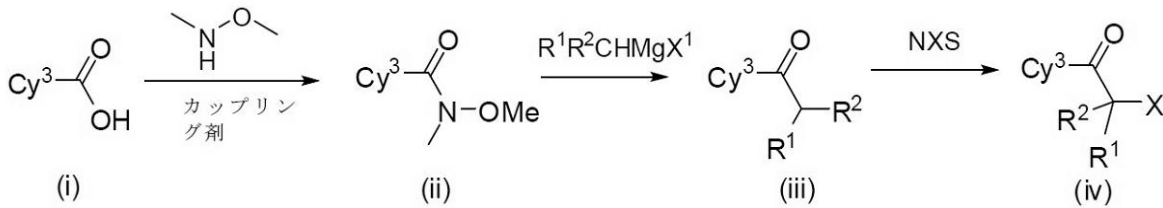
50

のスキーム I 及びスキーム I I に示す方法と同様の方法を用いて変換することができる。

【 0 1 3 3 】

スキーム V I I

【 化 4 1 】



10

式 (I) の化合物はスキーム V I I I に示す通りに形成することができる。標準的な鈴木条件下、または標準的な S t i l l e 条件下 (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) などのパラジウム (0) 触媒、及び塩基 (例えば、炭酸水素または炭酸塩基) の存在下)、または標準的な根岸条件下 (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) などのパラジウム (0) 触媒の存在下) において、2 - プロモキノリン (i) を、M がボロン酸、ボロン酸エステル、または適切な置換金属 (例えば、C y ¹ - M は、C y ¹ - B (O H) ₂、C y ¹ - S n (B u) ₄、または Z n - C y ¹ である) である M - C y ³ とカップリングして、化合物 (i i) を得ることができる。化合物 (i i) を還元 (例えば、ボラン / ピリジン、または 1 , 4 - ジヒドロ - 3 , 5 - ジカルボエトキシ - 2 , 6 - ジメチルピリジン / ジフェニルリン酸水素) して、化合物 (i i i) を得ることができる。化合物 (i i i) は、トリホスゲン / メトキシルアミンまたは 4 - ニトロフェニルメトキシカルバミン酸を用いて (i v) へと変換することができる。[I , I - ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼンによって (i v) を環化して、(v) を得ることができる。(v) のメトキシ基を水素付加 (P d / C) によって取り除き、(v i) を得ることができる。化合物 (v i) を N - クロロスクシンイミド、N - プロモスクシンイミド、または N - ヨードスクシンイミドによってハロゲン化して、X = C l、B r、または I である三環系ハライド (v i i) を得ることができる。最後に、標準的な鈴木条件下、または標準的な S t i l l e 条件下 (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) などのパラジウム (0) 触媒、及び塩基 (

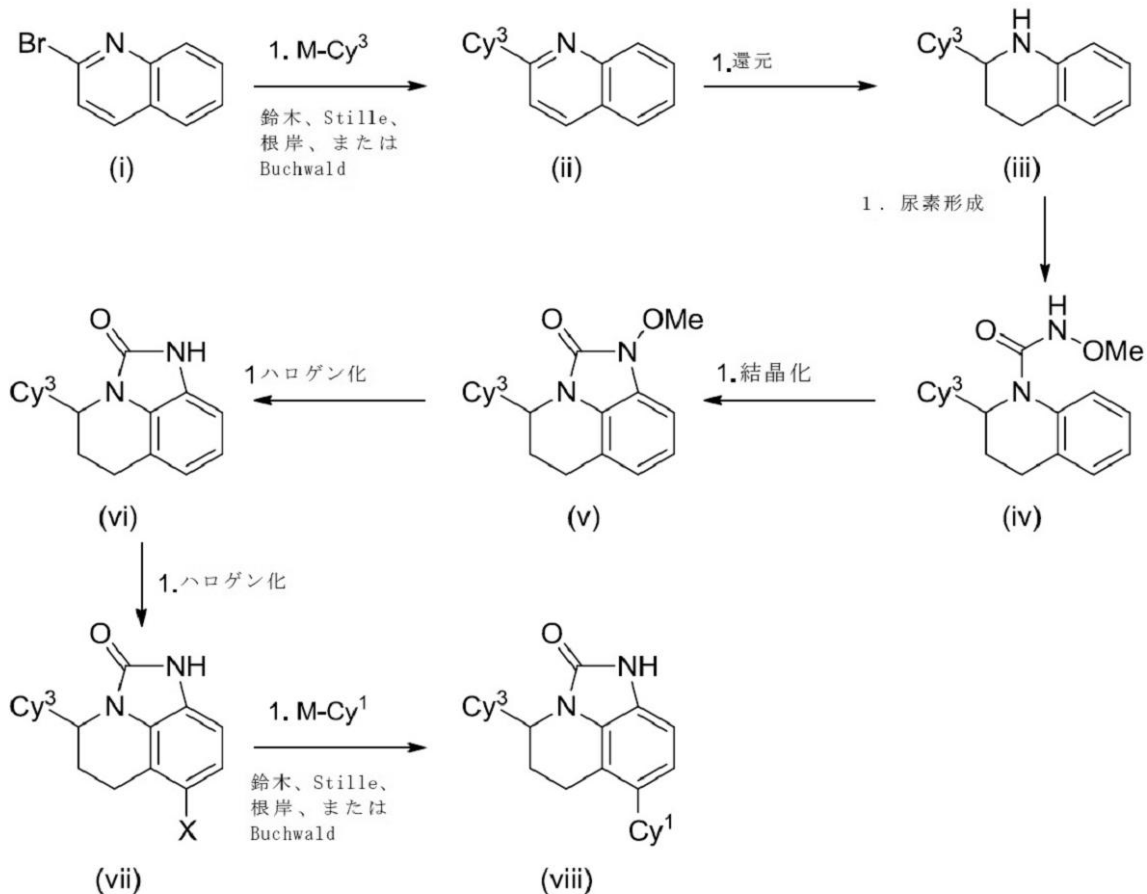
20

30

【 0 1 3 4 】

スキーム V I I I

【化 4 2】



10

20

特定の化合物を合成するために、上に記載したような一般的なスキームは修正することができる。例えば、生成物または中間体を修飾して、特定の官能基を導入してもよい。あるいは、当業者に既知である方法、例えば、Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); 及び Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996) に記載される方法による合成全体を通して、あらゆるステップにおいて置換基を修飾することができる。

30

【0135】

その合成について本明細書に記載がない出発物質、試薬、及び中間体は、市販されているか、文献に知られているか、または当業者に既知の方法で調製することができるかのいずれかである。

【0136】

記載した方法は、それにより本発明の化合物を合成することができる排他的な手段ではなく、合成有機反応の広範なレパートリーが本発明の化合物の合成に使用される可能性があるように利用可能であることを、当業者は理解されたい。適切な合成経路を選択し実行する方法は当業者に知られている。出発物質、中間体、及び生成物の好適な合成方法は文献を参照することで特定することができる。この文献には、例として以下が挙げられる：
Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); *Carreira, et al. (Ed.) Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) and *Knowledge Updates KU*

40

50

2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) Comprehensive Organic Functional Group Transformations, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky et al. (Ed.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press, 1991).

10

【0137】

III. 化合物の使用

本発明の化合物はBETタンパク質阻害剤であり、したがって、BETタンパク質の活性に関連する疾患及び障害の治療に有用である。本明細書に記載される使用のため、あらゆるそれらの実施形態を含む、あらゆる本発明の化合物を使用することができる。

20

【0138】

式(I)の化合物は、BETタンパク質BRD2、BRD3、BRD4、及びBRD-tのうち1つ以上を阻害することができる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は1つ以上のBETタンパク質を別のものよりも選択的に阻害する。「選択的」とは、別のBETタンパク質などの基準と比較して、化合物がより大きな親和性または作用強度によって各々BETタンパク質と結合またはBETタンパク質を阻害することを意味する。例えば、化合物は、BRD3、BRD4、及びBRD-tよりもBRD2に選択的、BRD2、BRD4、及びBRD-tよりもBRD3に選択的、BRD2、BRD3、及びBRD-tよりもBRD4に選択的、またはBRD2、BRD3、及びBRD4よりもBRD-tに選択的であり得る。いくつかの実施形態において、化合物は2つ以上のBETタンパク質、または全BETタンパク質を阻害する。通常は、選択性は、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、少なくとも約200倍、少なくとも約500倍、または少なくとも約1000倍であり得る。

30

【0139】

したがって、式(I)の化合物は、BETタンパク質媒介障害を治療するのに有用である。「BET媒介」という用語は、BRD2、BRD3、BRD4、及び/もしくはBRD-tなどのBETタンパク質のうち1つ以上、もしくはそれらの変異体が役割を持つ、または疾患もしくは状態がBETタンパク質のうち1つ以上の発現もしくは活性と関連している、疾患または状態を指す。したがって、本発明の化合物は、BRD2、BRD3、BRD4、及び/またはBRD-tなどのBETタンパク質、またはそれらの変異体が役割を持つことが知られている疾患及び状態の重症度を、治療するまたは和らげるために使用することができる。

40

【0140】

式(I)の化合物を用いて治療可能な疾患及び状態には、がん、ならびにその他の増殖性疾患、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患、敗血症、及びウイルス感染症が含まれる。疾患は、治療を必要とする個体(例えば、患者)へ、治療効果のある量または用量の式(I)の化合物、もしくはその実施形態のいずれか、もしくはその医薬組成物を投与することで、治療することができる。本開示はまた、BET媒介疾患または障害の治療に用いるための、式(I)の化合物、またはその実施形態のいずれか、またはその医

50

薬組成物も提供する。また、BET媒介疾患または障害を治療するための薬物の製造における、式(I)の化合物、またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物の使用も提供される。

【0141】

式(I)の化合物で治療することのできる疾患は、がんを含む。がんには、副腎がん、小葉がん、聴神経腫、末端部黒子黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、球性赤白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、アデノーマ、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、侵襲性NK細胞白血病、エイズ関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、組織非形成性甲状腺癌、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞性慢性リンパ性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、Brenner腫瘍、褐色腫、Burkittリンパ腫、乳がん、脳がん、カルシノーマ、上皮内癌、癌肉腫、軟骨組織腫(cartilage tumor)、セメント質腫、骨髄肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、Degos病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胚性がん腫、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸疾患関連T細胞リンパ腫、食道がん、胎児内胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節腫、消化器がん、胚細胞性腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞線維芽腫、骨巨細胞腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、グリオーマ、大脳神経膠腫症、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆のうがん、胃がん、有毛細胞白血病、血管芽腫、頭頸部がん、血管周囲細胞腫、造血器腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、Hodgkin病、非Hodgkinリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎臓がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中カルシノーマ(lethal midline carcinoma)、白血病、ライディヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、肝臓がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫(malignant triton tumor)、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、悪性縦隔胚細胞腫、胸部髄様がん(medullary carcinoma of the breast)、甲状腺髄様がん、髄芽腫、メラノーマ、髄膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性メラノーマ、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺癌、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性白血病、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髄質カルシノーマ(renal medullary carcinoma)、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、Richter転化、直腸がん、肉腫、シュワノマトーシス(Schwannomatosis)、セミノーマ、Sertoli細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小円形細胞腫(small blue round cell tumors)、小細胞がん、軟部肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、ばい煙性いぼ、脊髄腫瘍、脾臓周辺帯リンパ腫、扁平上皮がん、滑膜肉腫、Sezary症、小腸がん、扁平上皮がん、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莢膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、咽喉がん、尿管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウォーシム腫瘍、及びWilms腫瘍が含まれ得る。いくつかの実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、がんは、腺がん、成人T細胞白血病リンパ腫、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、乳がん、脳がん、カルシノーマ、骨髄肉腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、消化器がん、多形神経膠芽腫、グリオーマ、胆嚢がん、胃がん、頭頸部がん、Hodgkin病、非Hodgkinリンパ腫、腸がん、腎臓がん、喉頭がん、白血病、肺がん、リンパ腫、肝臓がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、中皮腫、多発性骨髄腫、眼がん、視神経腫瘍、口腔がん、卵巣がん、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腎細胞がん、直腸がん、肉腫、皮膚がん、脊髄腫瘍、小腸がん、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、甲状腺がん、咽喉がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮癌、子宮がん、膣がん、またはWilms腫瘍であってもよい。

【0142】

式(I)の化合物を用いて治療可能な疾患にはまたMYC依存性がんも含まれ、このがんはRNA発現またはMYCタンパク質発現のうち少なくとも1つと関係する。がん組織または細胞においてmyc RNA発現またはMYCタンパク質発現を測定することにより、患者をそのような治療に同定することができる。

【0143】

式(I)の化合物で治療することのできる疾患にはまた、非がん性増殖性疾患が含まれる。治療することのできる増殖性疾患の例としては、これらに限定されないが、良性軟部組織腫瘍、骨腫瘍、脳・脊髄腫瘍、眼瞼・眼窩腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍症、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチノーマ、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、膵臓嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、ポリープ、及び嚢胞、Castleman病、慢性毛嚢嚢病、皮膚線維腫、皮脂嚢胞、化膿性肉芽腫、ならびに若年性ポリポーシス症候群が挙げられる。

【0144】

式(I)の化合物で治療することのできる疾患及び状態にはまた、慢性自己免疫性疾患及び炎症状態が含まれる。治療することのできる自己免疫性疾患及び炎症状態の例として、移植器官の急性、超急性、または慢性拒絶反応、急性通風、急性炎症反応(急性呼吸促進症候群及び虚血再灌流障害など)、Addison病、無グロブリン血症、アレルギー性鼻炎、アレルギー、脱毛症、Alzheimer病、虫垂炎、粥状動脈硬化、喘息、変形性関節症、若年性関節炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎(satopic dermatitis)、自己免疫性脱毛症、自己免疫性溶血性貧血及び血小板減少状態、自己免疫性下垂体機能低下症、多腺性自己免疫疾患、Behcet病、水疱性皮膚症、胆嚢炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肝硬変、変性関節疾患、うつ病、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、腸炎、脳炎、胃炎性糸球体腎炎(gastritis glomerulonephritis)、巨細胞性動脈炎、Goodpasture症候群、Guillain-Barre症候群、歯肉炎、Graves病、橋本甲状腺炎、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患(Crohn病及び潰瘍性大腸炎)、炎症性骨盤疾患、過敏性腸症候群、川崎病、LPS誘発性エンドトキシミックショック、髄膜炎、多発性硬化症、心筋炎、重症筋無力症、菌状息肉腫、筋炎、腎炎、骨髄炎、膵炎、Parkinson病、心膜炎、悪性貧血、間質性肺炎、原発性胆汁性硬化性胆管炎、結節性多発動脈炎、乾癬、網膜炎、強膜炎、スクレラシエルマ(scleraciera)、強皮症、副鼻腔炎、Sjogren症、敗血症、敗血症性ショック、日焼け、全身性エリテマトーデス、組織移植片拒絶、甲状腺炎、I型糖尿病、高安動脈炎、尿道炎、ブドウ膜炎、血管炎、巨細胞性動脈炎を含む血管炎、糸球体腎炎、白斑症、Waldenströmマクログロブリン血症、及びWegener肉芽腫症などの臓器病変を伴う血管炎が含まれる。

【0145】

式(I)の化合物で治療することのできる疾患及び状態にはまた、細菌、ウイルス、真菌、寄生生物、またはそれらの毒素による感染症、例えば、敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック、内毒血症(endotoxaemia)、全身性炎症反応症候群(SIRS)、多臓器不全症候群、毒素性ショック症候群、急性肺障害、ARDS(成人呼吸促進

10

20

30

40

50

症候群)、急性腎不全、劇症肝炎、火傷、急性膵炎、術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、ウイルス感染症と関連したインフルエンザ、帯状疱疹、単純ヘルペス、及びコロナウイルスなどのSIRSに対する炎症反応に關与する疾患ならびに状態が含まれる。

【0146】

式(I)の化合物が指示される疾患にはまた、敗血症、火傷、膵炎、大外傷、出血、及び虚血などの全身性炎症反応症候群と関連する疾患が含まれる。式(I)の化合物は、以下の発症率を低減するために投与してもよい: SIRS、ショックの発生、急性肺障害、ARDS、急性腎障害、肝障害、心障害、及び消化管障害の発生を含む多臓器不全症候群、ならびに死亡。例えば、本発明の化合物は、外科手術、またはハイリスクな敗血症、出血、広範な組織障害、SIRS、もしくはMODSと関連するその他の手術の前に投与してもよい。

10

【0147】

式(I)の化合物で治療することのできるその他の疾患には、ウイルス感染症が含まれる。治療することのできるウイルス感染症の例として、Epstein-Barrウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヒトパピローマウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、及び他のエピソームに基づくDNAウイルスが挙げられる。したがって、化合物は、単純ヘルペス感染及び再活性化、口唇ヘルペス、帯状疱疹感染及び再活性化、水痘、帯状疱疹、ヒトパピローマウイルス、子宮頸部新生物、急性呼吸器疾患を含むアデノウイルス感染症、ならびに牛痘及び天然痘などのポックスウイルス感染症、ならびにアフリカブタコレラウイルスといった疾患ならびに状態の治療に用いることができる。1つの特定の実施形態において、式(I)の化合物は皮膚または子宮頸部上皮のヒトパピローマウイルス感染症の治療に指示される。

20

【0148】

式(I)の化合物で治療することのできる疾患及び状態にはまた、虚血再灌流障害と関連する状態が含まれる。そのような状態の例として、これらに限定されないが、心筋梗塞、脳血管虚血(脳卒中)、急性冠症候群、腎再灌流障害、臓器移植、冠動脈バイパス、心肺バイパス法、及び肺、腎臓、肝臓、消化管、または末梢性下肢(peripheral limb)塞栓症などの状態が挙げられる。

【0149】

式(I)の化合物はまた、高コレステロール血症、粥状動脈硬化、及びAlzheimer病などのAPO-A1制御を介する脂質代謝の障害を治療するのに有用である。

30

【0150】

式(I)の化合物はまた、特発性肺線維症、腎線維症、術後性狭窄、ケロイド形成、強皮症、及び心筋線維症などの線維性状態の治療に用いることができる。

【0151】

式(I)の化合物はまた、ドライアイなどの眼科学的徴候の治療に用いることができる。

【0152】

本明細書にて使用される場合、「接触させる」という用語は、インビトロのシステムまたはインビボのシステムにおいて指示された部分を一緒にすることを指す。例えば、BETタンパク質を本発明の化合物と「接触させること」には、本発明の化合物を、BETタンパク質を有するヒトなどの個体または患者へと投与すること、ならびに例えば、本発明の化合物を、細胞を含有する試料またはBETタンパク質を含有する精製標本へと導入することを含む。

40

【0153】

本明細書にて使用される場合、互換的に用いられる「個体」または「患者」という用語は、哺乳類を含むあらゆる動物、好ましくはマウス、ラット、その他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、ならびに、最も好ましくは、ヒトを指す。

50

【 0 1 5 4 】

本明細書にて使用される場合、「治療効果のある量」という表現は、生物学的もしくは医薬的応答を誘発する活性化合物または医薬品の量を指し、これは組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて、研究者、獣医師、医学博士、またはその他の臨床医によって求められる。

【 0 1 5 5 】

本明細書にて使用される場合、「治療すること」または「治療」という用語は、以下のうち1つ以上を指し示す(1)疾患の予防；例えば、疾患、状態、または障害に罹り得るが、まだ経験していないか、または疾患の病態もしくは総体症状をまだ示していない個体において、疾患、状態、または障害を予防すること；(2)疾患の抑制；例えば、疾患、状態、もしくは障害の病態または総体症状を経験しているか、または示している個体において、疾患、状態、または障害を抑制すること(すなわち、病態及び/または総体症状のさらなる発達を抑制すること)；及び(3)疾患の寛解；疾患の重症度を減少させることといった、例えば、疾患、状態、もしくは障害の病態または総体症状を経験しているか、または示している個体において、疾患、状態、または障害を寛解させること(すなわち、病態及び/または総体症状を回復させること)。

【 0 1 5 6 】

併用療法

式(I)の化合物は、本発明の化合物を1つ以上のさらなる治療薬の投与などのその他の治療と合わせて投与する、組合せ療法において使用することができる。さらなる治療薬は概して、通常治療される特定の状態に使用されるものである。さらなる治療薬には、例えば、BETタンパク質関連疾患、障害、または状態を治療する、化学療法剤、抗炎症剤、ステロイド類、免疫抑制剤、ならびにBcr - Abl、Flt - 3、RAF、FAK、及びJAKキナーゼ阻害剤が含まれ得る。1つ以上のさらなる医薬品を、同時にまたは順番に患者へ投与してもよい。

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、エピジェネティックな制御因子を標的化する治療薬と併せて使用することができる。エピジェネティックな制御因子の例として、ヒストン・リジンメチルトランスフェラーゼ、ヒストン・アルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンデメチラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、ヒストンアセチラーゼ、及びDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤には、例えば、ポリノスタットが含まれる。

【 0 1 5 8 】

がん及びその他の増殖性疾患を治療するため、本発明の化合物は化学療法剤または他の抗増殖剤と併せて使用することができる。本発明の化合物はまた、外科手術、または例えば、線照射、中性子ビーム照射療法、電子ビーム照射療法、陽子線治療、近接照射療法、及び全身放射性同位体といった放射線療法などの医学療法と併せて用いることができる。適切な化学療法剤の例として、以下のうちいずれかが挙げられる：アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、亜ヒ酸、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、プレオマイシン、ボルテゾムビ(bortezomibi)、ボルテゾミブ、ブスルファン静脈内投与、ブスルファン経口投与、カルステロン、カペシタピン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルピシン、デシタピン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサソ、ドセタキセル、ドキシソルピシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルピシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリットモマブチウ

キセタン、イダルピシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、トシル酸ラパチニブ、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、ノフェツモマブ(nofetumomab)、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、パニツムマブ、ペガスバルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスプリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニボシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルピシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ポリノスタット、及びゾレドロン酸。

10

【0159】

がん及びその他の増殖性疾患を治療するために、式(I)の化合物をルキソリチニブと併せて使用してもよい。

【0160】

自己免疫状態または炎症状態を治療するために、式(I)の化合物を、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾロン、またはフルメトロン(flumetholone)などの副腎皮質ステロイドと併せて使用投与してもよい。

20

【0161】

自己免疫状態または炎症状態を治療するために、式(I)の化合物を、フルオシノロンアセトニド(Retisert(登録商標))、リメキソロン(AL-2178、Vexol、Alcon)、またはシクロスポリン(Restasis(登録商標))などの免疫抑制剤と併せて投与してもよい。

【0162】

自己免疫状態または炎症状態を治療するために、式(I)の化合物を、以下から選択した1つ以上のさらなる薬剤と併せて投与してもよい: Dehydrex(商標)(Hollies Labs)、Civamide(Opko)、ヒアルロン酸ナトリウム(Vismed、Lantibio/TRB Chemedia)、シクロスポリン(ST-603、Sirion Therapeutics)、ARG101(T)(テストステロン、Argentis)、AGR1012(P)(Argentis)、エカベトナトリウム(Senju-Ista)、ゲファルナート(参天)、15-(s)-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(15(S)-HETE)、セビメリン(cevillemine)、ドキシサイクリン(ALT-0501、Alacrity)、ミノサイクリン、iDestrin(商標)(NP50301、Nascent Pharmaceuticals)、シクロスポリンA(Nova22007、Novagali)、オキシテトラサイクリン(Duramycin、MOLI1901、Lantibio)、CF101(2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[6-[(3-ヨードフェニル)メチルアミノ]プリン-9-イル]-N-メチル-オキサロラン-2-カルバミル、Can-Fite Biopharma)、ボクロスポリン(voclosporin)(LX212またはLX214、Lux Biosciences)、ARG103(Agentis)、RX-10045(合成レゾルピン類似体、Resolvix)、DYN15(Dyanmis Therapeutics)、リボグリタゾン(DE011、第一三共)、TB4(Regenerx)、OPH-01(Ophthalmis Monaco)、PCS101(Pericor Science)、REV1-31(Evolutionec)、Lacritin(千寿)、レバミピド(Otsuka-Novartis)、OT-551(Othera)、PAI-2(University of Pennsylvania and Temple University)、ピロカルピン、タク

30

40

50

ロリムス、ピメクロリムス (AMS981、Novartis)、エタボン酸ロテブレドノール、リツキシマブ、ジクアホソルナトリウム (INS365、Inspire)、KLS-0611 (キッセイ薬品工業)、デヒドロエピアンドロステロン、アナキンラ、エファリズマブ、ミコフェノール酸ナトリウム、エタネルセプト (Embre1 (登録商標))、ヒドロキシクロロキン、NGX267 (TorreyPines Therapeutics)、またはサリドマイド。

【0163】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物を、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌薬、麻酔剤、ステロイド系及び非ステロイド系抗炎症剤を含む抗炎症剤、ならびに抗アレルギー薬から選択された1つ以上の薬剤と併せて投与してもよい。適切な薬物の例として、

10 アミノグリコシド系薬、例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ストレプトマイシン、ネチルマイシン、及びカナマイシンなど；フルオロキノロン系薬、例えば、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、ロメフロキサシン、レボフロキサシン、及びエノキサシンなど；ナフチリジン；スルホンアミド；ポリミキシン；クロラムフェニコール；ネオマイシン；パラモマイシン (paramomycin)；コリスチメタート；パシトラシン；バンコマイシン；テトラサイクリン；リファンピシン及びその誘導体(「リファンピン系薬」)；サイクロセリン；ラクタム；セファロsporin；アンホテリシン；フルコナゾール；フルシトシン；ナタマイシン；ミコナゾール；ケトコナゾール；副腎皮質ステロイド；ジクロフェナク；フルルビプロフェン；ケトロラク；スプロフェン；クロモリン；ロドキサミド；レボカバステチン；ナフ

20 ァゾリン；アンタゾリン；フェニラミン；またはアザライド系抗生物質が挙げられる。

【0164】

式(I)の化合物のうち1つ以上と組み合わせてもよい薬剤のその他の例として、以下が挙げられる：Alzheimer病治療薬、例えば、ドネペジル及びリバスチグミンなど；Parkinson病治療薬、例えば、L-DOPA/カルビドパ、エンタカボン、ロピニロール、プラミベキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキシフェニジル、及びアマンタジンなど；多発性硬化症(MS)治療薬、例えば、インターフェロン(例えば、Avonex(登録商標)及びRebif(登録商標))、酢酸グラチラマー、ならびにミトキサントロンなど；喘息治療薬、例えば、アルブテロール及びモンテルカスト；統合失調症治療薬、例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、及びハロペ

30 リドールなど；抗炎症剤、例えば、デキサメタゾンもしくはプレドニゾンなどの副腎皮質ステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、及びスルファサラジンなど；免疫抑制剤を含む免疫調節剤、例えば、シクロsporin、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、及びスルファサラジンなど；神経栄養因子、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗癌薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、もしくは抗Parkinson病薬剤など；循環器疾患治療薬、例えば、遮断薬、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸塩、カルシウム

40 チャネル阻害薬、もしくはスタチンなど；環疾患治療薬、例えば、副腎皮質ステロイド、コレステラミン、インターフェロン、及び抗ウイルス剤など；血液疾患治療薬、例えば、副腎皮質ステロイド、抗白血病薬、もしくは増殖因子など；または免疫不全疾患治療薬、例えば、グロブリンなど。

【0165】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、以下から選択された1つ以上の治療薬と併せて使用してもよい：Janusキナーゼ阻害剤(例えば、ルキシリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、CYT387、GLPG0634、レスタウルチニブ、パクリチニブ、TG101348)、Pimキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤(PI3K-選択性及び広域スペクトルPI3K阻害剤を含む)、MEK阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子、b-RAF阻害剤、mTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ)、HDAC阻害剤(例えば、パノビノスタット

50

、ポリノスタット)、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、デキサメタゾン、メルファラン、及びレナリドミド及びボマリドミドなどの免疫調節物質。いくつかの実施形態において、Janusキナーゼ阻害剤はJAK1に対して選択的である。いくつかの実施形態において、Janusキナーゼ阻害剤はJAK1及びJAK2に対して選択的である。

【0166】

IV. 処方、剤形、及び投与

医薬品を使用する際、式(I)の化合物は医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は当業者によく知られた方法で調製することができ、様々な経路によって、局所的または全身的治療が望まれているかどうかに応じて、かつ治療される部位に応じて、投与することができる。投与は、局所的投与(経皮、上皮、眼、ならびに鼻腔内、膈内、及び直腸内送達を含む粘膜投与を含む)、肺への投与(例えば、噴霧器を含む、吸入または散剤の吹入もしくはエアロゾルによる;気管内または鼻腔内)、経口投与、または非経口投与であってもよい。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、または注射もしくは点滴;または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内への投与が含まれる。非経口投与は単回ボラス投与の形態であってもよいが、または例えば、持続的な注入ポンプによる投与であってもよい。局所投与のための医薬組成物及び処方には、経皮貼布、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、点滴剤、坐剤、噴霧剤、液剤、及び散剤が含まれ得る。従来医薬担体、水溶液、粉末、または油性基剤、増粘剤、及び同様のものが必要であるか、または望ましくてもよい。

10

【0167】

本発明にはまた、活性成分として本発明の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩を、1つ以上の薬剂的に許容可能な担体(賦形剤)と併せて含有する医薬組成物が含まれる。いくつかの実施形態において、組成物は局所投与に適している。本発明の組成物の作製において、活性生物は概して賦形剤と混合されるか、賦形剤で希釈されるか、または例えば、カプセル、サシェ、紙袋、もしくはその他の形態であるそのような担体中に封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、賦形剤は、活性成分のビヒクル、担体、または培地として働く固体状、半固体状、または液状物質であってもよい。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル(固体としてまたは液体媒体で)、例えば、最大10重量%の活性成分を含む軟膏剤、軟及び硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射剤、ならびに滅菌包装散剤の形態であってもよい。

20

30

【0168】

処方の調製において、他の成分と合わせる前に、活性化合物を製粉して適当な粒径を得てもよい。活性化合物が実質的に不溶性である場合、200メッシュ未満の粒径まで製粉することができる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、製粉することで粒径を調節して、処方中において実質的に均一な分布、例えば、約40メッシュを得ることができる。

【0169】

本発明の化合物を湿式磨砕などの既知の製粉方法を用いて製粉して、錠剤処方及びその他の処方タイプに適した粒径を得てもよい。本発明の化合物の微粉化(ナノ粒子)した製剤は、当該記述分野において既知の手順で調製することができる。例えば、国際出願番号WO2002/000196を参照されたい。

40

【0170】

適切な賦形剤のいくつかの例として、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。処方にはさらに、以下が含まれ得る:平滑剤、例えば、滑石、ステアリン酸マグネシウム、及びミネラルオイルなど;湿潤剤;乳化剤及び懸濁剤;保存剤、例えば、メチル及びプロピルヒドロキシ安息香酸;甘味料;ならびに香味料。当該技術分野にて既知の手段を使用して患者へ投与した後、活性成分の急速

50

、持続、または遅延放出が得られるように、本発明の組成物を処方してもよい。

【0171】

組成物は単位剤形で処方してもよく、各用量は約5～約1,000mg(1g)、より一般的には約100mg～約500mgの活性成分を含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及びその他の哺乳類に対する単位の投与量として適切な物理的に別々の単位を指し、医薬品に関して、各単位は所望の治療効果を作り出すよう計算された所定の量の活性物質を含有する。

【0172】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約5mg～約50mgの活性成分を含有する。本実施形態の化合物または組成物が、約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、約20mg～約25mg、約25mg～約30mg、約30mg～約35mg、約35mg～約40mg、約40mg～約45mg、または約45mg～約50mgの活性成分を含有することを、当業者は理解されたい。

10

【0173】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約50mg～約500mgの活性成分を含有する。本実施形態の化合物または組成物が、約50mg～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mg、約200mg～約250mg、約250mg～約300mg、約350mg～約400mg、または約450mg～約500mgの活性成分を含有することを、当業者は理解されたい。

【0174】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約500mg～約1,000mgの活性成分を含有する。本実施形態の化合物または組成物が、約500mg～約550mg、約550mg～約600mg、約600mg～約650mg、約650mg～約700mg、約700mg～約750mg、約750mg～約800mg、約800mg～約850mg、約850mg～約900mg、約900mg～約950mg、または約950mg～約1,000mgの活性成分を含有することを、当業者は理解されたい。

20

【0175】

活性化合物は広範な用量範囲に渡って有効であり得、一般的には薬剂的に有効な量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は通常、治療される状態、選ばれた投与経路、投与される実際の化合物、年齢、体重、及び個々の患者の応答、ならびに患者の症状の重症度といったものを含む関連する環境に応じて、医師によって決定されることを理解されたい。

30

【0176】

タブレット剤などの固形組成物を調製するため、主用活性成分を医薬品賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固形の予備処方組成物を形成する。均一であるとしてのこれらの予備処方組成物に言及する際、活性成分が概して組成物中全体へ均等に分散されることで、組成物をタブレット剤、丸剤、及びカプセル剤などの同様に効果的な単位剤形へと容易に細分することができる。その後、この固形予備処方を上に記載したようなタイプの単位剤形に細分する。これらは例えば、約0.1～約1000mgの本発明の活性成分を含有する。

40

【0177】

本発明のタブレット剤または丸剤はコーティングしてもよく、または別様に配合して、持続作用の利点を生み出す剤形を得ることもできる。例えば、タブレット剤または丸剤は内側の製剤成分と外側の製剤成分とを包含していてもよく、後者は前者を被覆する形態である。2つの成分は腸溶性の層で分けられていてもよい。これは胃の中での分解に抵抗するように働き、内側の成分を損なわれずに十二指腸へと通過させるか、放出を遅らせる。種々の物質をそのような腸溶性層またはコーティングに使用することができ、そのような物質には、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースといったそのような物質との混合物が含まれる。

【0178】

50

本発明の化合物及び組成物が経口投与または注射による投与へ組み込まれ得る液体の形態には、水溶液、適切に風味付けされたシロップ剤、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油を有する風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤、ならびに同様の医薬品ビヒクルが含まれる。

【0179】

吸入または吹入のための組成物には、薬剂的に許容可能な水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物、及び散剤である水溶液及び懸濁剤が含まれる。液体または固体ソ生物には、上に記載したような適切で薬剂的に許容可能な賦形剤が含有されていてもよい。いくつかの実施形態において、組成物は、局所または全身作用のために経口または経鼻的な呼吸器経路によって投与される。組成物は不活性ガスを使用して噴霧することができる。噴霧溶液は噴霧器から直接吸引してもよく、または噴霧器をフェイスマスクの覆い、もしくは間欠的陽圧呼吸器に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、処方を選択した適切な方法で送達する機器から経口または経鼻で投与することができる。

10

【0180】

局所製剤には1つ以上の従来の担体が含まれていてもよい。いくつかの実施形態において、軟膏剤は、水、ならびに例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、及び白色ワセリンといったものから選択される1つ以上の疎水性担体を含含有していてもよい。クリーム剤の担体組成物は、グリセリン、ならびに1つ以上の他の成分、例えば、グリセリンモノステアレート (glycerin mono stearate)、PEG-グリセリンモノステアレート、及びセトステアリルアルコールなどと組み合わせた水を基にしていてもよい。ゲル剤は、イソプロピルアルコール及び水を、例えば、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース及び同様のものといった他の成分と適切に組み合わせて用いて処方することができる。いくつかの実施形態において、局所製剤には、少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%の本発明の化合物が含有される。局所製剤は、例えば乾癬またはその他の皮膚状態などの選択指標の治療に対する指示と随意に関連する100gのチューブ内へ、適切に封入することができる。

20

【0181】

患者へ投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与目的、患者状態、及び投与方法といったものに依りて変動する。治療への応用において、組成物は、既に疾患を患っている患者へ、治療するのに十分な量、または少なくとも部分的に疾患及びその合併症の症状を抑制するのに十分な量で投与することができる。有効量は、治療される病状、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び全身症状といった要因に応じた担当医の判断に依存する。

30

【0182】

患者へ投与される組成物は上に記載の医薬組成物の形態であってもよい。これらの組成物は従来の滅菌技術によって滅菌してもよいが、または滅菌を過してもよい。水溶液はそのまま使用するように封入するか、または凍結乾燥することができ、凍結乾燥した製剤は投与の前に無菌の水溶液と合わせられる。化合物製剤のpHは、典型的には3~11の間であり、より好ましくは5~9の間であり、最も好ましくは7~8の間である。ある特定の前述の賦形剤、担体、または安定剤の使用は、医薬的な塩の形成をもたらすことを理解されたい。

40

【0183】

本発明の化合物の治療用量は、例えば、治療がなされる特定の使用、化合物の投与方法、患者の健康状態、及び処方医師の判断に依りて変動し得る。医薬組成物における本発明の化合物の割合または濃度は、用量、化学的特性(例えば、疎水性)、及び投与経路を含むいくつかの要因に依りて変動し得る。例えば、本発明の化合物は非経口投与のために、約0.1~約10重量/体積%の化合物を含有する生理的緩衝水溶液中に提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日あたり体重の約1µg/kg~約1g/kgである。いくつかの実施形態において、用量範囲は、1日あたり体重の約0.01mg/kg~

50

約 100 mg / kg である。用量は、型としてのそのような変数、疾患または障害の進行範囲、特定の患者の全身健康状態、選択した化合物の相対的な生物学的効率、賦形剤の剤形、及びその投与経路に依存し易い。効果的な用量はインビトロまたは動物モデル試験システムに由来する用量反応曲線から推定することができる。

【0184】

本発明の組成物はさらに、化学療法剤、ステロイド、抗炎症性化合物、または免疫抑制剤、本明細書中に上述した一覧の例などの、1つ以上のさらなる医薬品を含み得る。

【0185】

V. 標識化合物及び試験方法

別の態様において、本開示は式 (I) の標識化合物 (放射性標識、蛍光標識など) を提供する。これは画像処理技術にて有用であるばかりでなく、ヒトを含む組織試料中の B E T タンパク質を局在化し定量化するため、及び標識化合物の結合を阻害することによって B E T タンパク質リガンドを同定するためのインビトロ及びインビボ両方のアッセイにおいても有用であり得る。したがって、本開示は、そのような標識化合物を含有する B E T タンパク質アッセイを提供する。

10

【0186】

「同位体的」または「放射性標識」化合物は本発明の化合物であり、1個以上の原子が、典型的に天然で見られる (すなわち、自然発生的な) 原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を持つ原子によって、置き換えられているかまたは置換されている。本発明の化合物中に組み込まれ得る適切な放射性核種には、これらに限定されないが、³H (トリチウムについては T とも標記する)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、及び ¹³¹I が含まれる。本発明の放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の特定の応用に依存する。例えば、インビトロ B E T タンパク質標識法及び競合実験について、³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S、または、を組み込む化合物が、一般的に最も有用である。放射性画像処理適用について、¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br、または ⁷⁷Br が一般的に最も有用である。

20

【0187】

「放射性標識」または「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を組み込まれた化合物であることを理解されたい。いくつかの実施形態において、放射性核種は ³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S、及び ⁸²Br からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、化合物は1、2または3個の重水素原子を組み込む。放射性同位体を有機化合物中に組み込む合成方法は、当該技術分野において既知である。

30

【0188】

本発明にはさらに、放射性同位体を本発明の化合物に組み込む合成方法が含まれ得る。放射性同位体を有機化合物に組み込む合成方法は当該技術分野において既知であり、当業者は本発明の化合物に適用可能な方法を容易に理解するであろう。

【0189】

本発明の標識化合物は、化合物を同定 / 評価するスクリーニング試験に使用することができる。例えば、標識されている、新規に合成された、または同定された化合物 (すなわち、試験化合物) は、標識の追跡を通じて B E T タンパク質と接触する際のこの化合物の濃度変動を監視することによって、B E T タンパク質を結合するその能力を評価することができる。例えば、試験化合物 (標識化) は、B E T タンパク質と結合することが知られている別の化合物 (すなわち、標準化合物) の結合を減少させるその能力について評価することができる。したがって、B E T タンパク質との結合について標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接相関する。反対に、いくつかの他のスクリーニング試験においては、標準化合物が標識化され、試験化合物は標識化されない。したがって、標識化された標準化合物の濃度を標準化合物と試験化合物との競合を評価するために監視するので、試験化合物の相対的な結合親和性が確認される。

40

50

【0190】

V I . キット

本発明にはまた、例えば、がんなどのB E Tタンパク質関連疾患もしくは障害の治療または予防に有用である医薬品キットが含まれる。このキットには、治療効果のある量の式(I)の化合物またはその実施形態のいずれかを含む医薬組成物を含有する、1つ以上の容器が含まれる。そのようなキットにはさらに、必要であれば、例えば、1つ以上の薬剂的に許容可能な担体を有する容器、さらなる容器などといった、当業者には容易に明らかとなるような、1つ以上の様々な従来の医薬品キットが含まれていてもよい。投与されるべき成分の量、投与のガイドライン、及び/または成分混合のガイドラインを指示する、挿入物またはラベルのいずれかのような説明書がまた、キットに含まれていてもよい。

10

【0191】

本発明を特定の例としてより詳細に説明する。以下の例は例証目的のために提供されるのであって、本発明をいかなる方法でも制限することを意図してはいない。本質的に同一の結果をもたらすように変更または修正することのできる種々の重要ではない要因を、当業者は容易に理解するであろう。実施例の化合物は、以下に記載される1つ以上のB E Tタンパク質の阻害剤として見出された。

【実施例】

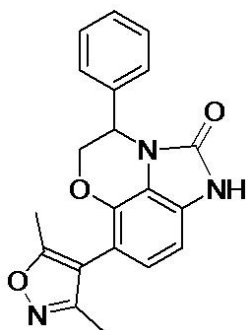
【0192】

実施例 1

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

20

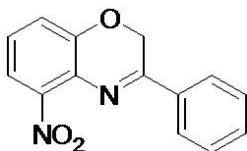
【化43】



30

工程 1 5 - ニトロ - 3 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン

【化44】



M e C N (1 0 0 m L) 中の 2 - アミノ - 3 - ニトロフェノール (2 . 5 g 、 1 6 m m o l) [アルドリッチ、カタログ番号 2 9 7 0 0 3] 及び K_2CO_3 (3 . 4 g 、 2 4 m m o l) の懸濁液に、2 - ブロモアセトフェノン (3 . 9 g 、 1 9 m m o l) [アルドリッチ、カタログ番号 1 1 5 8 3 5] を室温で攪拌しながら一部ずつ加えた。LC / MS によって反応をモニターした。3 時間攪拌後、反応が完了した。次に E t O A c を加え、溶液を濾過して固体を除去し、有機層を水、1 N H C l 、飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して濾過し、濃縮して 5 - ニトロ - 3 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジンを暗色油状物質 (4 . 1 g 、 1 0 0 %) として得た。LCMS $C_{14}H_{11}N_2O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 2 5 5 . 3 ; 実測値 : 2 5 5 . 1 。

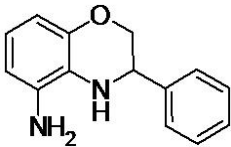
40

【0193】

工程 2 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン

50

【化45】



5 - ニトロ - 3 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン油状物質を、Parr 振盪容器内の MeOH (50 mL) に入れ、窒素で脱酸素化し、触媒の 10 % パラジウム炭素 (0.25 g) を加え、反応容器に水素を 55 psi まで充填し、容器を振盪した。2 時間後、LC/MS によって反応の完了を確認した。反応物を濾過して触媒を除去し、減圧下で濃縮して 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミンを暗色油状物質 (3.5 g、97 %) として得た。LCMS $C_{14}H_{15}N_2O$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 227.1 ; 実測値 : 227.1。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) 7.44 (d , J = 7.4 Hz , 2H) , 7.37 (dd , J = 7.5 Hz , 2H) , 7.31 (t , J = 7.2 Hz , 1H) , 6.35 (dd , J = 7.9 Hz , 1H) , 6.21 (dd , J = 7.8 , 1.0 Hz , 1H) , 6.07 (d , J = 7.9 Hz , 1H) , 5.00 (s , 1H) , 4.62 (s , 2H) , 4.44 (dd , J = 4.9 , 2.6 Hz , 1H) , 4.21 - 4.13 (m , 1H) , 3.87 (dd , J = 10.4 , 7.7 Hz , 1H) 。

10

20

【0194】

工程 3 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【化46】



3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン (0.95 g、4.2 mmol) を THF (30 mL) 及び DIPEA (1.5 mL、8.4 mmol) に室温で溶解した (室温) 。 N , N - カルボニルジイミダゾール (0.82 g、5.0 mmol) を 10 分にわたり一部ずつ加えた。反応物を 1 時間にわたり 70 に加熱し、室温まで放冷し、一晚攪拌した。反応混合物に EtOAc を加え、次に水、炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で洗浄し、その後硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を暗色油状物質として得た。この油状物質をエチルエーテルでトリチュレートし、沈殿を得た。固体をエチルエーテルで 2 回トリチュレートし、次に固体を回収し、空気乾燥して 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを褐色固体 (0.51 g、48 %) として得た。LCMS $C_{15}H_{13}N_2O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 253.1 ; 実測値 : 253.1。¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 10.88 (s , 1H) , 7.39 - 7.22 (m , 3H) , 7.15 - 7.04 (m , 2H) , 6.88 (t , J = 8.0 Hz , 1H) , 6.67 (d , J = 7.8 Hz , 1H) , 6.57 (d , J = 8.2 Hz , 1H) , 5.45 (s , 1H) , 4.54 (dd , J = 11.6 , 2.2 Hz , 1H) , 4.37 (dd , J = 11.6 , 3.0 Hz , 1H) 。

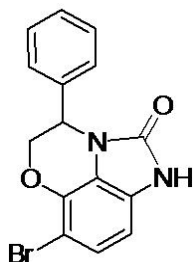
30

40

【0195】

50

工程4 7-プロモ-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン
【化47】



10

AcOH(10mL)中の4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(400mg、2mmol)及びN-ブロモスクシンイミド(310mg、1.7mmol)の混合物を、室温で2時間撹拌した。この反応混合物を室温まで放冷し、濃縮してAcOHを除去した。残渣をEtOAcに入れ、水、飽和NaHCO₃、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を、Biotageシステムのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン:EtOAc勾配(0~40%)で溶出させて精製し、7-プロモ-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オンを琥珀色油状物質(0.30g、60%)として得た。LCMS C₁₅H₁₂BrN₂O₂ (M+H)⁺に対する計算値:m/z = 331.1, 333.1; 実測値:331.0, 333.0。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.42 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 2.6 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H)。

20

【0196】

工程5 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

30

7-プロモ-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(200mg、0.6mmol)及び3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(160mg、0.72mmol)[アルドリッチ、カタログ番号643882]を、1,4-ジオキサソラン(20mL)及び炭酸カリウム(200mg、1mmol)を入れた水(8mL)中に溶解した。反応物を窒素で脱酸素化し、触媒の[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM錯体(1:1)(20mg、0.03mmol)を加えた。反応混合物を窒素で脱酸素化し、100℃で加熱した。2時間加熱した後、LCMSにより反応の完了を確認した。反応混合物を室温まで放冷し、EtOAcを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、TFAを用いてpH2で緩衝させた水:MeCNの勾配を使用して溶出させて、7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オンを白色固体(0.10g、50%)として得た。LCMS C₂₀H₁₈N₃O₃ (M+H)⁺に対する計算値:m/z = 348.1; 実測値:348.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.96 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.57 (dd, J =

40

50

11.6, 2.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

実施例 1 A

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (エナンチオマー 1)

実施例 1 B

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (エナンチオマー 2)

【0197】

キラルカラム HPLC により、ヘキサン中 30% エタノールを使用して流速 1.8 mL / 分で溶出させて、実施例 1 の工程 5 で得られたラセミ体の 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オンからエナンチオマーを分割した。このキラルカラム HPLC では、Phenomex Lux Cellulose - 4 カラム、5 ミクロン、21.2 x 250 mm を使用し、1 注入あたり約 36 mg を充填した。UV の 220 nm での検出を用い、14.32 分においてピーク 1、及び 18.89 分においてピーク 2 を得た。

【0198】

エナンチオマー 1 : ピーク 1 : 実施例 1 A (より活性なエナンチオマー)、LCMS $C_{20}H_{18}N_3O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 348.1 ; 実測値 : 348.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10.96 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

【0199】

エナンチオマー 1 : ピーク 2 : 実施例 1 B (活性がより低いエナンチオマー)、LCMS $C_{20}H_{18}N_3O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 348.1 ; 実測値 : 348.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10.96 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

【0200】

実施例 2

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

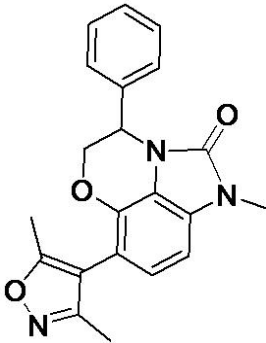
10

20

30

40

【化 4 8】



10

実施例 1 の工程 5 で得られた 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 4 0 g , 0 . 1 0 m m o l) の DMF (3 m L) 溶液を氷浴で冷却し、鉍物油 6 0 % 中の水素化ナトリウム (3 . 2 m g , 0 . 1 3 m m o l) を加えた。この反応混合物を 1 5 分間攪拌し、ヨウ化メチル (8 μ L , 0 . 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 3 0 分間攪拌し、LCMS により反応の完了を確認した。反応混合物を、水と EtOAc の間で分割した。有機層を濃縮した。HPLC により、C - 1 8 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて、表題の化合物を固体生成物 (0 . 0 1 5 g , 3 7 %) として得た。LCMS $C_{21}H_{20}N_3O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 6 2 . 1 ; 実測値 : 3 6 2 . 1 。 ¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 3 9 - 7 . 2 4 (m , 5 H) , 7 . 1 9 - 7 . 1 2 (m , 2 H) , 5 . 5 2 (s , 1 H) , 4 . 5 9 (d d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 1 (d d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 3 . 3 8 (s , 3 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 2 . 0 9 (s , 3 H) 。

20

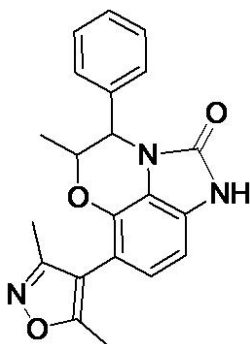
【 0 2 0 1】

実施例 3

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

30

【化 4 9】



40

実施例 1 と同様の方法で、工程 1 において 2 - ブロモ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン [Alfa Aesar、カタログ番号 A 1 0 6 6 1] を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 1 8 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を白色非晶質固体 (0 . 0 1 5 g , 3 7 %) として得た。LCMS $C_{21}H_{20}N_3O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 6 2 . 1 ; 実測値 : 3 6 2 . 1 。 ¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 2 6 (m , 3 H) , 7 . 0 6 - 7 . 0 1 (m , 2 H) , 6 . 8 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 0 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 4 . 6 2

50

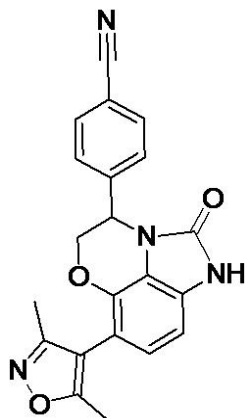
- 4.54 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0202】

実施例 4

4 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ベンゾニトリル

【化50】



10

実施例 1 と同様の方法で、工程 1 において 4 - (2 - プロモアセチル) ベンゾニトリル [アルドリッチ、カタログ番号 539392] を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を白色非晶質固体 (0.021 g、52%) として得た。LCMS C₂₁H₁₇N₄O₃ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 373.1 ; 実測値 : 373.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.60 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

20

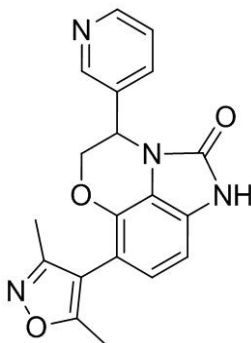
30

【0203】

実施例 5

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【化51】



40

実施例 1 と同様の方法で、工程 1 において 2 - プロモ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) エタノン [Oakwood、カタログ番号 005885] を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝

50

させた水：MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物のTFA塩を白色非晶質固体（0.010g、25%）として得た。LCMS $C_{19}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 349.1$ ；実測値： 349.1 。¹H NMR（500 MHz，DMSO-d₆ + TFA） 11.09（s，1H），8.94（bs，2H），8.37（d，J = 8.1 Hz，1H），8.04（s，1H），6.89（d，J = 8.0 Hz，1H），6.81（d，J = 8.0 Hz，1H），5.76（s，1H），4.65（dd，J = 11.7，3.5 Hz，1H），4.53（dd，J = 11.7，3.1 Hz，1H），2.28（s，3H），2.11（s，3H）。

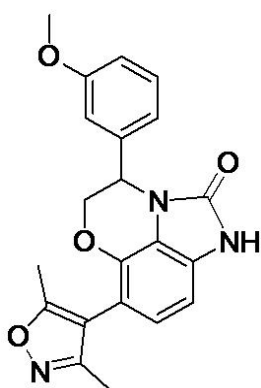
10

【0204】

実施例6

7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

【化52】



20

実施例1と同様の方法で、工程1において2 - ブロモ - 1 - (3 - メトキシフェニル) エタノン [アルドリッチ、カタログ番号115673] を使用し、かつ工程5において触媒としてジシクロヘキシル (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィン - (2' - アミノピフェニル - 2 - イル) (クロロ) パラジウムを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、TFAを用いてpH2で緩衝させた水：MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を白色非晶質固体（0.015g、37%）として得た。LCMS $C_{21}H_{20}N_3O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 378.1$ ；実測値： 378.1 。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） 10.97（s，1H），7.21（t，J = 7.9 Hz，1H），6.88 - 6.79（m，2H），6.77 - 6.71（m，2H），6.63（d，J = 7.8 Hz，1H），5.42（s，1H），4.57（dd，J = 11.5 Hz，1H），4.36（dd，J = 11.6，2.9 Hz，1H），3.67（s，3H），2.23（s，3H），2.06（s，3H）。

30

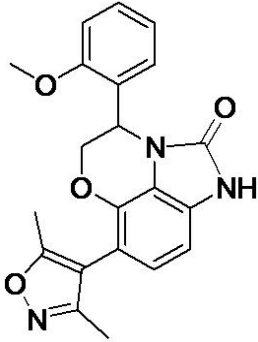
40

【0205】

実施例7

7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

【化53】



10

実施例1と同様の方法で、工程1において2-プロモ-1-(2-メトキシフェニル)エタノン[アルドリッチ、カタログ番号100854]を使用し、かつ工程5において触媒としてジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノピフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウムを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、TFAを用いてpH2で緩衝させた水:MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を白色非晶質固体(0.010g、25%)として得た。LCMS $C_{21}H_{20}N_3O_4$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 378.1; 実測値: 378.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.03 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.74 (m, 3H), 6.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.49 (dd, J = 11.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

20

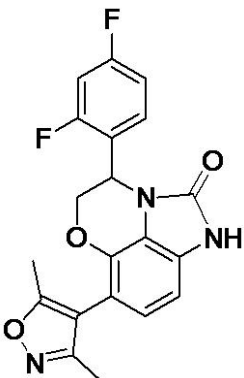
【0206】

実施例8

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

30

【化54】



40

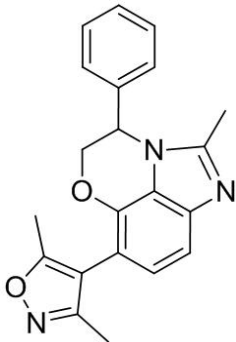
実施例1と同様の方法で、工程1において2-プロモ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタノン[アルドリッチ、カタログ番号595152]を使用し、かつ工程5において触媒としてジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノピフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウムを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、TFAを用いてpH2で緩衝させた水:MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を白色非晶質固体(0.018g、45%)として得た。LCMS $C_{20}H_{16}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 384.1; 実測値: 384.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.05

50

(s, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。
【0207】

実施例 9

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン
【化 5 5】



10

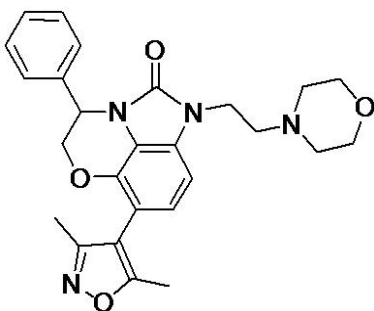
実施例 1 と同様の方法で、工程 3 において 1, 1, 1 - トリメトキシエタン [アルドリッチ、カタログ番号 237876] を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物の TFA 塩を白色非晶質固体 (0.003 g、7%) として得た。LCMS C₂₁H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 346.1; 実測値 : 346.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.44 - 7.36 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.72 (dd, J = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。
【0208】

20

30

実施例 10

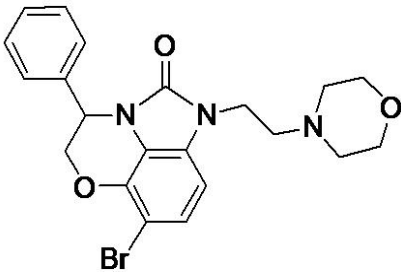
7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン
【化 5 6】



40

工程 1 7 - ブロモ - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

【化 57】



DMF (1 mL) 中の、実施例 1 の工程 4 で得られた 7 - ブロモ - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 6 5 g 、 0 . 2 0 m m o l) と 4 - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (0 . 0 4 8 g 、 1 . 2 m m o l) の混合物に、鉱物油中の NaH (0 . 0 4 8 g 、 1 . 2 m m o l) を加えた。この反応混合物を週末の間、撹拌した。EtOAc 及び水を加えた。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、乾燥するまで蒸発させてオレンジ色の油状物質を得た。粗生成物を LCMS (C 1 8 カラムを使用し、0 . 1 5 % NH₄OH を含有する MeCN / H₂O の勾配を用い、5 mL / 分で溶出) により精製し、白色固体 (7 . 7 m g 、 9 % 収率) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , CD₃OD / CDCl₃) : d 7 . 3 1 (3 H , m) ; 7 . 1 8 (3 H , m) ; 6 . 6 5 (1 H , d) ; 5 . 1 9 (1 H , m) ; 4 . 6 1 (1 H , m) ; 4 . 4 3 (1 H , m) ; 3 . 9 9 (2 H , m) ; 3 . 6 (4 H , m) ; 2 . 6 5 (2 H , m) ; 2 . 5 1 (4 H , m) 。 LCMS C₂₆H₂₉N₄O₄ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = ; 実測値 : 4 4 4 . 1 , 4 4 6 . 1 。

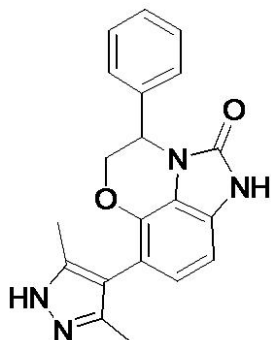
【 0 2 0 9 】

工程 2 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン
7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (7 . 0 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l) 、 3 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソオキサゾール (4 . 6 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l) 、 ジシクロヘキシル (2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィン - (2 ' - アミノピフェニル - 2 - イル) (クロロ) パラジウム (1 : 1) (0 . 0 0 1 7 g 、 0 . 0 0 2 2 m m o l) 及びリン酸カリウム (0 . 0 1 3 g 、 0 . 0 6 1 m m o l) の 1 , 4 - ジオキササン (0 . 2 m L) 及び水 (0 . 0 8 m L) 溶液を脱酸素化し、2 時間還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、次にさらなる試薬 (3 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソオキサゾール (4 . 6 m g) 、 リン酸カリウム (1 2 m g) 及び触媒 (2 . 7 m g)) を加えた。この溶液混合物を脱酸素化後、2 . 3 時間還流した。EtOAc 及び水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮して淡オレンジ色のガラス状物質 / 油状物質 (2 2 m g) を得た。粗生成物を LCMS (C 1 8 カラムを使用し、0 . 1 5 % NH₄OH を含有する MeCN / H₂O の勾配を用い、5 mL / 分で溶出) により精製し、表題の化合物を白色固体 (7 . 6 m g 、 9 5 % 収率) として得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d₆) : d 7 . 3 5 (3 H , m) ; 7 . 1 8 (2 H , m) ; 7 . 0 (1 H , m) ; 6 . 9 5 (1 H , m) ; 5 . 5 5 (1 H , m) ; 4 . 6 1 (1 H , m) ; 4 . 4 2 (1 H , m) ; 3 . 9 9 (2 H , m) ; 3 . 5 (4 H , m) ; 2 . 6 3 (2 H , m) ; 2 . 4 2 (4 H , m) ; 2 . 2 3 (3 H , s) ; 2 . 0 8 (3 H , s) 。 LCMS C₂₁H₂₃BrN₃O

3 (M + H)⁺ に対する計算値：m/z = 460.2； 実測値：460.2。
【0210】

実施例 11

7 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン
【化 58】



10

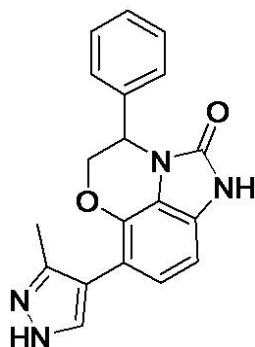
実施例 1 と同様の方法で、工程 5 において添加した 3, 5 - ジメチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール [アルドリッチ、カタログ番号 636010] を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を白色非晶質固体 (0.018 g、45%) として得た。LCMS C₂₀H₁₉N₄O₂ (M + H)⁺ に対する計算値：m/z = 347.1； 実測値：347.2。

20

【0211】

実施例 12

7 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン
【化 59】



30

実施例 1 と同様の方法で、工程 5 において添加した 3 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール [アルドリッチ、カタログ番号 706078] を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を白色非晶質固体 (0.018 g、45%) として得た。LCMS C₁₉H₁₇N₄O₂ (M + H)⁺ に対する計算値：m/z = 333.1； 実測値：333.2。

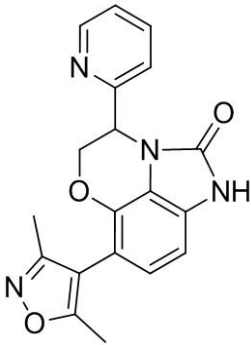
40

【0212】

実施例 13

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

【化60】



10

実施例1と同様の方法で、工程1において2-プロモ-1-(ピリジン-2-イル)エタノンHBr [Maybridge CC04005DA]を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、TFAを用いてpH2で緩衝させた水：MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物のTFA塩を白色非晶質固体(0.015g、30%)として得た。LCMS $C_{19}H_{17}N_4O_3$

(M+H)⁺に対する計算値： $m/z = 349.1$ ；実測値： 349.1 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.01 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.32 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.44 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)

20

【0213】

実施例14

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(エナンチオマー1)

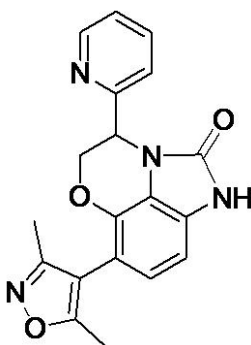
【0214】

実施例15

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(エナンチオマー2)

30

【化61】



40

キラルカラムHPLCにより、ヘキサン中60%エタノールを使用して流速18mL/分で溶出させて、実施例13で得られたラセミ体の7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オンからエナンチオマーを調製した。このキラルカラムHPLCでは、Phenomex Lux Cellulose-C4カラム、5ミクロン、21.2x250mmを使用し、1注入あたり約36mgを充填し

50

た。UV (220 nm)での検出を用い、7.51分においてピーク1、及び12.92分においてピーク2を得た。

【0215】

エナンチオマー2。ピーク1：実施例15。LCMS $C_{19}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺に対する計算値： $m/z = 349.1$ ；実測値：349.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 11.01 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.44 (dd, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。このエナンチオマーはX線結晶学データに基づきS配置を有すると思われる。

10

エナンチオマー1。ピーク2：実施例14。LCMS $C_{19}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺に対する計算値： $m/z = 349.1$ ；実測値：349.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 11.01 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.44 (dd, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

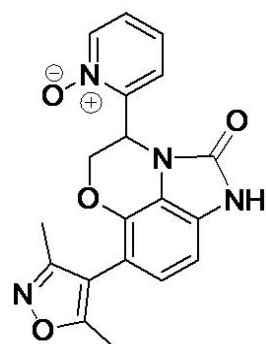
20

【0216】

実施例16

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(1-オキシドピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化62】



30

実施例15で得られた7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(20mg、0.06mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、メチルトリオキソレニウム(VII)(2mg、0.008mmol)を室温に加え、次に水(0.04mL)中の3.0M過酸化水素を加えた。この反応混合物を80で20分間加熱し、放冷し、水及びEtOAcで希釈した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、pH10で緩衝させた水：MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を白色非晶質固体(0.007g、30%)として得た。LCMS $C_{19}H_{17}N_4O_4$ ($M+H$)⁺に対する計算値： $m/z = 365.1$ ；実測値：365.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.12 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.2, 6.5, 2.0 Hz, 1

40

50

H), 7.25 (td, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 11.6, 1.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

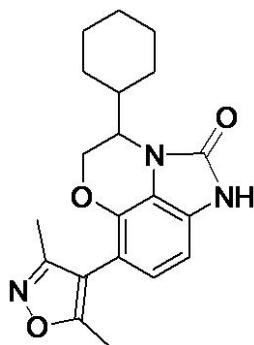
【0217】

実施例17

4-シクロヘキシル-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

10

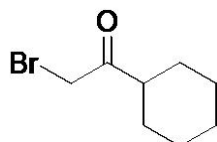
【化63】



20

工程1 2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノン

【化64】



氷浴で冷却したメタノール(3.0 mL、74 mmol)にシクロヘキシルメチルケトン(0.30 mL、2.4 mmol) [Alpha Aesar、カタログ番号L05501]を溶解し、臭素(0.38 g、2.4 mmol)を滴下した。この混合物を2時間攪拌し、次に水(3.0 mL)を加え、反応混合物を4時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc:ヘキサン(3:1)で抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノンを透明油状物質(0.49 g、100%)として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.96 (s, 2H), 2.86 - 2.55 (m, 1H), 2.24 - 1.08 (m, 10H)。

30

【0218】

工程2

実施例1と同様の方法で、上記の工程1で得られた2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノンを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、TFAを用いてpH2で緩衝させた水:MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を白色非晶質固体(0.010 g、30%)として得た。LCMS C₂₀H₂₄N₃O₃ (M+H)⁺に対する計算値:m/z = 354.1; 実測値:354.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.86 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.82 - 1.51 (m, 6H), 1.13 (d, J = 18.1 Hz, 5H)。

40

50

【0219】

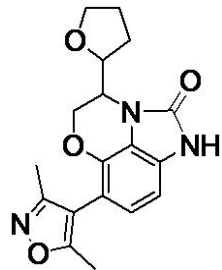
実施例18A

7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (ジアステレオ異性体1)

実施例18B

7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (ジアステレオ異性体2)

【化65】



実施例1と同様の方法で、工程1において2-ブロモ-1-(フラン-2-イル)エタノンを使用し、このフランを工程2においてテトラヒドロフランに還元して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、pH2で緩衝させた水：MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を2つの分割されたジアステレオ異性体として得た。

【0220】

ジアステレオ異性体1。ピーク1。実施例18A。固体残渣。LCMS $C_{18}H_{20}N_3O_4$ (M+H)⁺に対する計算値： $m/z = 342.1$ ；実測値：342.1。

【0221】

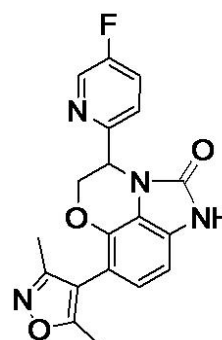
ジアステレオ異性体2。ピーク2。実施例18B。固体残渣。LCMS $C_{18}H_{20}N_3O_4$ (M+H)⁺に対する計算値： $m/z = 342.1$ ；実測値：342.1。

【0222】

実施例19

7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

【化66】



工程1 2 - (1 - エトキシビニル) - 5 - フルオロピリジン

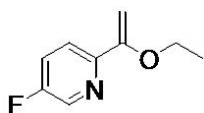
10

20

30

40

【化67】



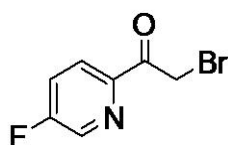
MeCN (5 mL) 中の 2 - プロモ - 5 - フルオロピリジン (200 mg、1 mmol)、トリブチル (1 - エトキシビニル) スズ (500 mg、1 mmol)、ヨウ化銅 (I) (20 mg、0.1 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (50 mg、0.07 mmol) の混合物を、30 時間にわたり 80 °C に加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、EtOAc で希釈し、5% NH₄OH、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥して濾過し、濃縮して粗製油状物質を得た。この生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で、ヘキサン : EtOAc 勾配 (0 ~ 30%) で溶出させて精製し、2 - (1 - エトキシビニル) - 5 - フルオロピリジンを透明油状物質 (0.2 g、90%) として得た。LCMS C₉H₁₁FN₁O₂ (M + H)⁺ に対する計算値 : m/z = 168.1 ; 実測値 : 168.2。

10

【0223】

工程 2 2 - プロモ - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタノン

【化68】



20

THF (6 mL) 及び水 (2 mL) 中の 2 - (1 - エトキシビニル) - 5 - フルオロピリジン (200 mg、1 mmol) の混合物に、N - プロモスクシンイミド (200 mg、1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、EtOAc で希釈して飽和食塩水で洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥して濾過し、濃縮して 2 - プロモ - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタノンを透明油状物質として得た。これを次の工程において使用した。

【0224】

工程 3 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン - 2 (1H) - オン

30

実施例 1 と同様の方法で、工程 1 において上記で得られた 2 - プロモ - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタノンを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を固体残渣として得た。LCMS C₁₉H₁₆FN₄O₃ (M + H)⁺ に対する計算値 : m/z = 367.1 ; 実測値 : 367.1。

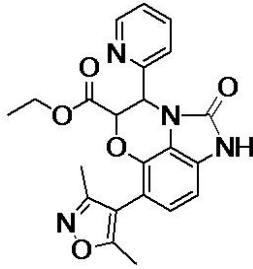
【0225】

実施例 20

7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン - 5 - カルボン酸エチル

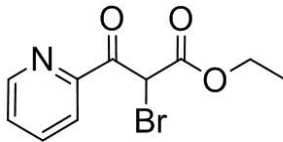
40

【化 6 9】



工程 1 2 - ブロモ - 3 - オキソ - 3 - ピリジン - 2 - イルプロパン酸エチル臭化水素酸塩 10

【化 7 0】



3 - オキソ - 3 - ピリジン - 2 - イルプロパン酸エチル (1 . 0 g 、 5 . 2 m m o l)
及びクロロホルム (2 5 . 0 m L) の溶液に、クロロホルム (2 m L) 中の臭素 (0 . 8
3 g 、 5 . 2 m m o l) を室温でゆっくり加えた。この反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧
下で濃縮して、2 - ブロモ - 3 - オキソ - 3 - ピリジン - 2 - イルプロパン酸エチル臭化
水素酸塩を琥珀色油状物質 (1 . 8 g 、 1 0 0 %) として得た。LCMS $C_{10}H_{11}$
 $BrNO_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 272 . 0 , 274 . 0 ;
実測値 : 272 . 0 , 274 . 0 。 20

【0226】

工程 2 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピ
リジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 ,
4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボン酸エチル

実施例 1 と同様の方法で、工程 1 において上記で得られた 2 - ブロモ - 3 - オキソ - 3
- ピリジン - 2 - イルプロパン酸エステルを使用して表題の化合物を調製した。この生成
物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、pH 10 で緩衝させた水 : MeCN の勾配
を使用して溶出させて精製し、表題の化合物の 2 つのジアステレオ異性体混合物を固体残
渣として得た。LCMS $C_{22}H_{21}N_4O_5$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z
= 421 . 1 ; 実測値 : 421 . 1 。 30

【0227】

実施例 2 1

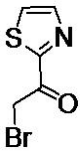
7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (1 , 3 - チアゾール -
2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジ
ン - 2 (1 H) - オン

【化 7 1】



工程 1 2 - ブロモ - 1 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) エタノン 40

【化72】



AcOH (5 mL) 中の 1 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エタノン (200 mg、2 mmol) の混合物に、臭素 (70 μ L、1 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 で 30 分間攪拌し、減圧下で濃縮して、2 - ブロモ - 1 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エタノンを油状物質 (100%) として得た。これを粗生成物として使用した。

10

【0228】

工程 2 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

実施例 1 と同様の方法で、工程 1 において上記で得られた 2 - ブロモ - 1 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エタノンを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を固体残渣として得た。LCMS $C_{17}H_{15}N_4O_3S$ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 355.1; 実測値 : 355.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 11.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

20

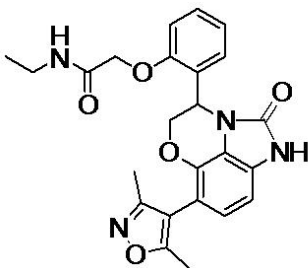
【0229】

実施例 2 2

2 - {2 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] フェノキシ} - N - エチルアセトアミド

30

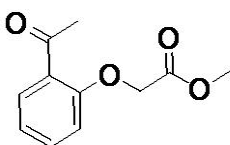
【化73】



40

工程 1 (2 - アセチルフェノキシ) 酢酸メチル

【化74】



アセトン (20.0 mL) 中、1 - (2 - ヒドロキシフェニル) エタノン (1.0 g、7.3 mmol) 及びプロモ酢酸メチル (0.70 mL、7.3 mmol) を炭酸カリウム (2.0 g、15 mmol) と混合し、室温で攪拌した。この反応混合物を 18 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、濾過して固体を除去した。有機層を濃縮して副題の化合物を

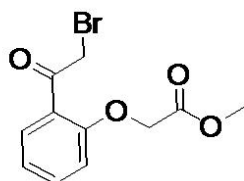
50

透明油状物質 (1.5 g、100%) として得た。LCMS $C_{11}H_{13}O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 209.1$; 実測値: 209.1。

【0230】

工程2 [2-(プロモアセチル)フェノキシ]酢酸メチル

【化75】

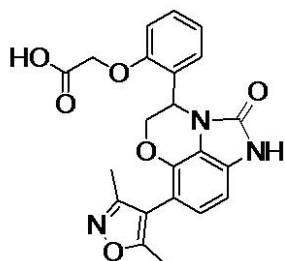


(2-アセチルフェノキシ)酢酸メチル (1.5 g、7.2 mmol) のクロロホルム (45 mL) 溶液に、クロロホルム (5 mL) 中の臭素 (1.2 g、7.2 mmol) を室温で滴下した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAcで希釈し、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して副題の化合物を油状物質として得て、これを凝固させた (2.1 g、100%)。LCMS $C_{11}H_{12}BrO_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 287.0, 289.0$; 実測値: 287.0, 289.0。

【0231】

工程3 {2-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]フェノキシ}酢酸

【化76】



実施例1と同様の方法で、工程1において上記で得られた[2-(プロモアセチル)フェノキシ]酢酸メチルを使用して中間化合物を調製した。このエステルは工程5においてけん化を示し、副題の化合物を固体残渣として得た。LCMS $C_{22}H_{20}N_3O_6$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 422.1$; 実測値: 422.1。

【0232】

工程4 2-{2-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]フェノキシ}-N-エチルアセトアミド

DMF (2.0 mL) 中の {2-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]フェノキシ}酢酸 (0.03 g、0.07 mmol) と、DIPEA (0.025 mL、0.14 mmol) 及びHATU (0.027 g、0.071 mmol) の混合物を室温で10分間攪拌し、エチルアミン (0.0064 g、0.14 mmol) を加えた。この反応混合物を1時間攪拌し、生成物を前精製なしで、分取HPLCによりC-18カラム上で、TFAを用いてpH2で緩衝させた水: MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を黄白色非晶質固体として得た。LCMS $C_{24}H_{25}N_4O_5$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 449.1$; 実測値: 449.2。

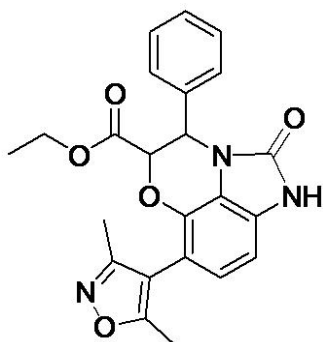
【0233】

実施例23

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-フェニル-

1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボン酸エチル

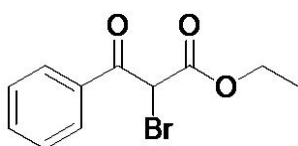
【化 7 7】



10

工程 1 2 - ブロモ - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸エチル

【化 7 8】



ベンゾイル酢酸エチル (0 . 2 7 m L 、 1 . 6 m m o l) [F l u k a 、 カ タ ロ グ 番 号 1 2 9 9 0] をジメチルスルホキシド (5 0 m L) に室温で溶解し、N - プロモスクシンイミド (0 . 3 0 g 、 1 . 7 m m o l) を一部ずつ加えた。この反応混合物を3時間攪拌し、EtOAcを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2 - ブロモ - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸エチル (0 . 4 0 g 、 9 5 %) を油状物質として得た。LCMS $C_{11}H_{12}BrO_3$ ($M+H$) ⁺ に対する計算値 : $m/z = 271.0, 273.0$; 実測値 : 271.0, 273.0。

20

【0 2 3 4】

工程 2 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボン酸エチル

30

実施例 1 と同様の方法で、上記の工程 1 で得られた 2 - ブロモ - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸エチルを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 1 8 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物のジアステレオ異性体混合物を白色非晶質固体 (0 . 0 1 2 g 、 2 5 %) として得た。LCMS $C_{23}H_{22}N_3O_5$ ($M+H$) ⁺ に対する計算値 : $m/z = 320.1$; 実測値 : 320.2。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 0 1 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 1 9 (m , 3 H) , 7 . 1 4 - 6 . 9 4 (m , 2 H) , 6 . 9 4 - 6 . 6 5 (m , 2 H) , 5 . 7 0 (s , 0 . 4 H) , 5 . 5 4 (t , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 5 . 3 6 (d , J = 3 . 3 H z , 0 . 6 H) , 3 . 9 9 (d q , J = 1 4 . 2 , 7 . 1 H z , 2 H) , 2 . 2 9 (s , 1 . 8 H) , 2 . 1 9 (s , 1 . 2 H) , 2 . 1 4 (s , 1 . 8 H) , 2 . 0 2 (s , 1 . 2 H) , 0 . 9 9 (d t , J = 9 . 8 , 7 . 1 H z , 3 H) 。

40

【0 2 3 5】

実施例 2 4 A

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド (ジアステレオ異性体 1)

実施例 2 4 B

50

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド (ジアステレオ異性体 2)

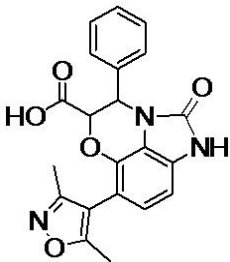
【化 7 9】



10

工程 1 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボン酸

【化 8 0】



20

実施例 2 3 で得られた 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボン酸エチル (0 . 1 5 0 g 、 0 . 3 5 8 m m o l) を MeOH (3 . 0 m L) に溶解し、水 (1 . 0 m L) に溶解した水酸化リチウム・一水和物 (0 . 0 3 0 g 、 0 . 7 2 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して表題化合物のジアステレオ異性体混合物を固体残渣 (0 . 1 4 5 g 、 1 0 0 %) として得た。LCMS $C_{21}H_{18}N_3O_5$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 392 . 1 ; 実測値 : 392 . 1 。

30

【0 2 3 6】

工程 2 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボン酸 (0 . 0 4 g 、 0 . 1 m m o l) を DIPEA (0 . 0 3 6 m L 、 0 . 2 0 m m o l) と共に、DMF (2 . 0 m L) に室温で溶解した。HATU (0 . 0 5 4 g 、 0 . 1 4 m m o l) を加え、次に THF (0 . 2 0 m L 、 0 . 4 1 m m o l) 中の 2 . 0 M エチルアミンを加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、EtOAc で希釈した。有機層を 1 N HCl、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して固体を得た。この生成物を分取 HPLC により C - 1 8 カラム上で、pH 2 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、分割された 2 つのジアステレオ異性体として表題の化合物を得た。

40

【0 2 3 7】

ジアステレオ異性体 1。ピーク 1。実施例 2 4 A。固体残渣 (0 . 0 1 0 g 、 2 5 %) 。LCMS $C_{23}H_{23}N_4O_4$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 419 . 1 ; 実測値 : 419 . 1 。

50

【0238】

ジアステレオ異性体 2。ピーク 2。実施例 24 B。固体残渣 (0.008 g、20%)。LCMS $C_{23}H_{23}N_4O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 419.1$; 実測値: 419.1。

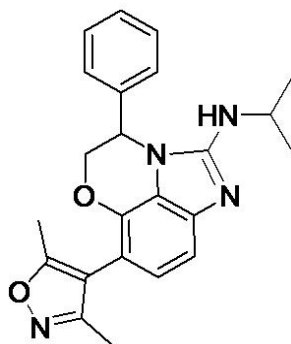
【0239】

実施例 25

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-イソプロピル-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-アミン

【化81】

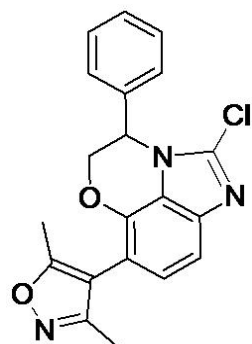
10



工程 1 2-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

20

【化82】



30

バイアルに入れた 7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン (40.0 mg、0.115 mmol) に塩化ホスホリル (1.5 mL、16 mmol) を加え、95 で一晩加熱した。この混合物を蒸発させ、EtOAc で抽出した。この抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、蒸発させて所望の化合物 (42 mg、100%) を得た。LCMS $C_{20}H_{17}ClN_3O_2$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 366.1$; 実測値: 366.1。

【0240】

40

工程 2 7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-イソプロピル-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-アミン

N-メチルピロリジノン (0.40 mL) 中の 2-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン (9.1 mg、0.025 mmol) に、トリエチルアミン (10 μL、0.075 mmol) 及び 2-プロパンアミン (21.2 μL、0.25 mmol) を加え、120 で一晩加熱した。この混合物を MeOH で希釈し、分取 LCMS (pH 10) により精製して所望の化合物 (2.8 mg、29%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.29 (3H, m);

50

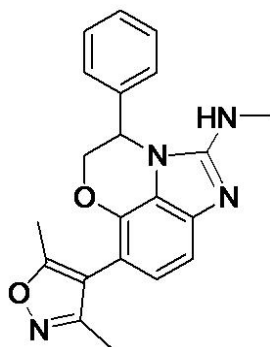
6.92 (3H, m); 6.78 (1H, m); 6.55 (1H, m); 5.80 (1H, s); 4.68 (1H, m); 4.45 (1H, m); 4.00 (1H, m); 2.20 (3H, s); 2.02 (3H, s); 1.20 (3H, m); 1.09 (3H, m)。LCMS $C_{23}H_{25}N_4O_2$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 389.2$; 実測値: 389.2。

【0241】

実施例 26

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-メチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-アミン

【化83】



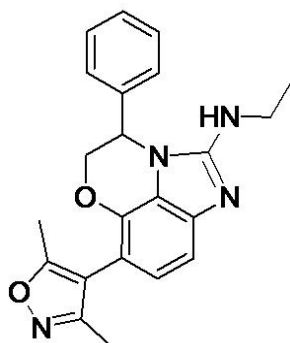
実施例 25 と同様の方法で、工程 2 においてメチルアミンを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C-18 カラム上で、水酸化アンモニウムを用いて pH 10 で緩衝させた水: MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物 (2.1 mg、13%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): d 7.29 (3H, m); 6.93 (3H, m); 6.83 (1H, m); 6.79 (1H, m); 5.70 (1H, s); 4.61 (1H, m); 4.43 (1H, m); 2.87 (3H, m); 2.11 (3H, s); 2.03 (3H, s); 1.49 (1H, m)。LCMS $C_{21}H_{21}N_4O_2$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 361.2$; 実測値: 361.2。

【0242】

実施例 27

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-エチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-アミン

【化84】



実施例 25 と同様の方法で、工程 2 においてエチルアミンを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C-18 カラム上で、水酸化アンモニウムを用いて pH 10 で緩衝させた水: MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物 (6.0 mg、42%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

) : d 7.29 (3H, m); 6.93 (3H, m); 6.87 (1H, m); 6.78 (1H, m); 5.78 (1H, s); 4.63 (1H, m); 4.43 (1H, m); 3.32 (2H, m); 2.20 (3H, s); 2.02 (3H, s); 1.12 (3H, m)。LCMS $C_{22}H_{23}N_4O_2$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 375.2; 実測値: 375.2。

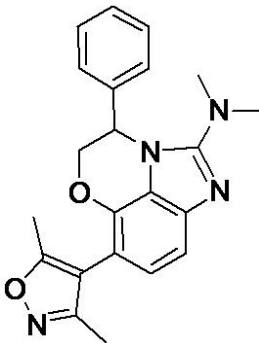
【0243】

実施例28

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N,N-ジメチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-アミン

10

【化85】



20

実施例25と同様の方法で、工程2においてジメチルアミンを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、水酸化アンモニウムを用いてpH10で緩衝させた水:MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物(6.7mg、72%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.29 (3H, m); 7.00 (1H, m); 6.85 (3H, m); 6.11 (1H, s); 4.52 (2H, m); 2.99 (6H, s); 2.20 (3H, s); 2.02 (3H, s)。LCMS $C_{22}H_{23}N_4O_2$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 375.2; 実測値: 375.2。

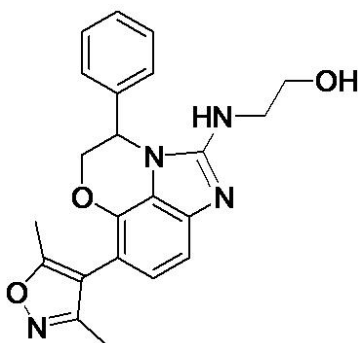
30

【0244】

実施例29

2-{[7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アミノ}エタノール

【化86】



40

実施例25と同様の方法で、工程2においてエタノールアミン[アルドリッチ、番号411000]を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、水酸化アンモニウムを用いてpH10で緩衝させた水:MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物(5.5mg、40%)を得た。LCMS $C_{22}H_{23}N_4O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 391.2; 実測

50

値：391.2。

【0245】

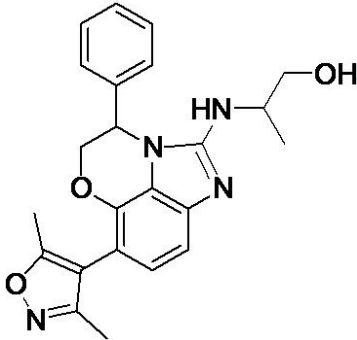
実施例30

2 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール (ジアステレオ異性体 1)

実施例31

2 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール (ジアステレオ異性体 2)

【化87】



実施例25と同様の方法で、工程2においてDL-アラニノール [アルドリッチ、番号192171] を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、水酸化アンモニウムを用いてpH10で緩衝させた水：MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物の2つのラセミ体ジアステレオ異性体を得た。

【0246】

ジアステレオ異性体1。ピークI。実施例30 (3.9 mg、27%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : d 7.30 (4H, m) ; 6.92 (3H, m) ; 6.79 (1H, m) ; 6.53 (1H, m) ; 5.82 (1H, s) ; 4.76 (1H, m) ; 4.68 (1H, m) ; 4.43 (1H, m) ; 3.92 (1H, m) ; 3.45 (1H, m) ; 3.20 (1H, m) ; 2.20 (3H, s) ; 2.03 (3H, s) ; 1.19 (3H, m)。LCMS C₂₃H₂₅N₄O₃ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 405.2 ; 実測値 : 405.2。

【0247】

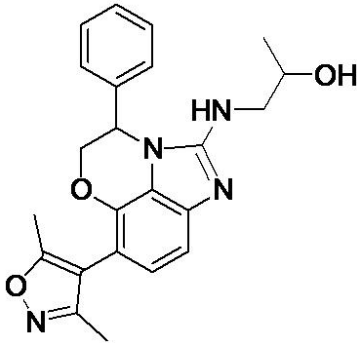
ジアステレオ異性体2。ピーク2。実施例31。LCMS C₂₃H₂₅N₄O₃ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 405.2 ; 実測値 : 405.2。

【0248】

実施例32

1 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } プロパン - 2 - オール

【化 8 8】



10

実施例 25 と同様の方法で、工程 2 において 1 - アミノ - 2 - プロパノール [アルドリッチ、番号 110248] を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、水酸化アンモニウムを用いて pH 10 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物 (5.3 mg、37%) をジアステレオ異性体の混合物として得た。LCMS $C_{23}H_{25}N_4O_3$ $(M+H)^+$ に対する計算値 : $m/z = 405.2$; 実測値 : 405.2。

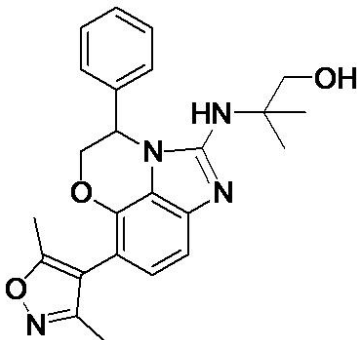
【0249】

実施例 33

2 - { [7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

20

【化 8 9】



30

実施例 25 と同様の方法で、工程 2 において 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール [アルドリッチ、番号 A65182] を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、水酸化アンモニウムを用いて pH 10 で緩衝させた水 : MeCN の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物 (1.5 mg、10%) を得た。LCMS $C_{24}H_{27}N_4O_3$ $(M+H)^+$ に対する計算値 : $m/z = 419.2$; 実測値 : 419.2。

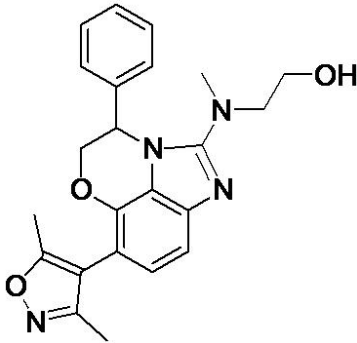
【0250】

実施例 34

2 - [[7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] (メチル) アミノ] エタノール

40

【化90】



10

実施例25と同様の方法で、工程2において2-(メチルアミノ)エタノール[アルドリッチ、番号471445]を使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、水酸化アンモニウムを用いてpH10で緩衝させた水：MeCNの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物(2.6mg、18%)を得た。LCMS $C_{23}H_{25}N_4O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 405.2$ ； 実測値：405.2。

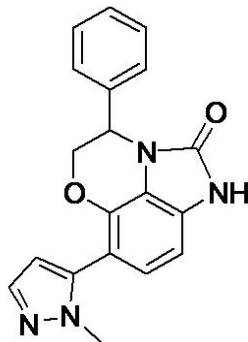
【0251】

実施例35

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

20

【化91】



30

7-プロモ-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(100mg、0.3mmol)を1,4-ジオキサン(2.4mL)に溶解した。1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(94mg、0.45mmol)及びリン酸カリウム(100mg、0.6mmol)の水(0.60mL)溶液を加えた。反応物を窒素で脱酸素化した。ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノピフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(7mg、0.009mmol)を加え、窒素で脱酸素化した。この反応混合物を100で4時間撪拌した。水及びEtOAcを加え、層を分割した。有機層を減圧下で濃縮した。EtOAc/ヘキサンを使用してシリカ上で精製し、表題の化合物(61mg)を得た。LCMS $C_{19}H_{17}N_4O_2$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 333.1$ ； 実測値：333.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): d 7.40 (s, 1H); 7.31 (m, 3H); 7.13 (m, 2H); 6.92 (m, 1H); 6.79 (m, 1H); 6.22 (s, 1H); 5.49 (s, 1H); 4.59 (m, 1H); 4.41 (m, 1H); 3.60 (s, 3H)。

40

【0252】

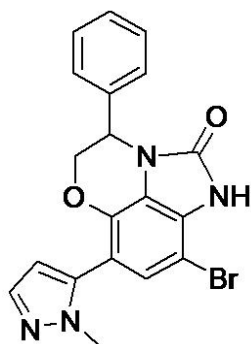
実施例36

9-プロモ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-

50

オン

【化92】



10

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(32 mg、0.096 mmol)のTHF(0.7 mL)溶液に、N-プロモスクシンイミド(19 mg、0.10 mmol)を加えた。この溶液を室温で1時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。EtOAc/ヘキサンを使用してシリカ上で精製し、表題の化合物(24 mg)を得た。LCMS $C_{19}H_{16}BrN_4O_2$ (M+H)⁺に対する計算値:m/z = 411.0, 413.0; 実測値:411.1, 413.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.40 (s, 1H); 7.31 (m, 3H); 7.13 (m, 2H); 7.08 (s, 1H); 6.30 (s, 1H); 5.50 (s, 1H); 4.59 (m, 1H); 4.41 (m, 1H); 3.60 (s, 3H)。

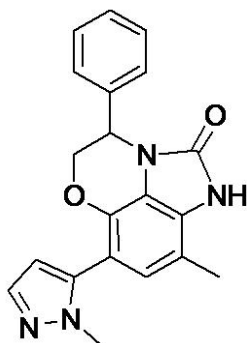
20

【0253】

実施例37

9-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化93】



30

9-プロモ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(17 mg、0.04 mmol)、THF(0.10 mL)溶液中の2.0 Mメチル亜鉛クロリド、及びTHF(0.5 mL)中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2 mg、0.002 mmol)の反応混合物を窒素下、マイクロ波発生器内において130 で5分間加熱した。pH 10緩衝液を使用して分取LCMSにより表題の化合物を精製した。LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_2$ (M+H)⁺に対する計算値:m/z = 347.1; 実測値:347.2。

40

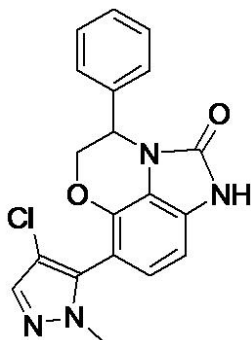
【0254】

実施例38

7-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

50

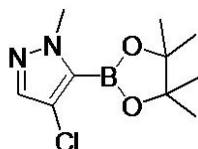
【化 9 4】



10

工程 1 4 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【化 9 5】



20

1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (1 . 3 g 、 6 . 3 m m o l) 、 N - クロロスクシンイミド (0 . 93 g 、 7 . 0 m m o l) 及び T H F (6 . 6 m L) の混合物を 70 で 3 時間 攪拌した。この混合物を E t O A c で抽出し、乾燥して、減圧下で濃縮した。ヘキサン中 40 % の E t O A c を使用して、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより副題の化合物を精製し、所望の化合物 (1 . 456 g 、 95 %) を得た。

工程 2 7 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【 0 2 5 5 】

実施例 35 と同様の方法で、4 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取 H P L C により C - 18 カラム上で、p H 2 で緩衝させた水 : M e C N の勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物を得た。L C M S $C_{19}H_{16}ClN_4O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 367 . 1 ; 実測値 : 367 . 1 。

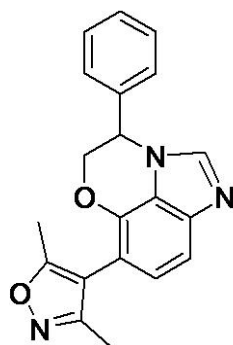
30

【 0 2 5 6 】

実施例 39

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン

【化 9 6】



40

2 - クロロ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン (15 m g 、 0 . 041 m m o l) 、 T H F (0 . 5 m L) 中の 0 . 5 M プロモ (プロピル) 亜鉛

50

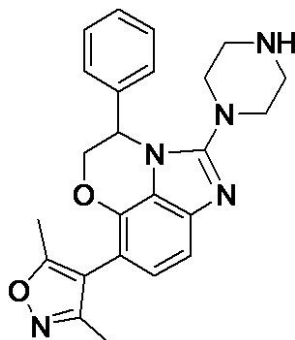
、及びTHF(0.4mL)中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2mg、0.002mmol)の反応混合物を窒素下、マイクロ波発生器内において150で5分間加熱した。pH10緩衝液を使用して分取LCMSにより生成物を精製し、表題の化合物を得た。LCMS $C_{20}H_{17}N_3O_2$ (M+H)⁺に対する計算値： $m/z = 332.1$ ；実測値： 332.2 。

【0257】

実施例40

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-2-ピペラジン-1-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

【化97】



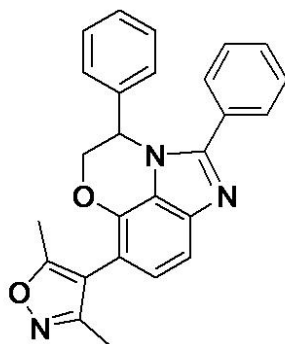
4-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(実施例60)を4N HCl中、室温で15分間攪拌し、蒸発させた。pH10での分取LCMSにより精製し、所望の化合物を得て、これを二塩酸塩として単離した。LCMS $C_{24}H_{26}N_5O_2$ (M+H)⁺に対する計算値： $m/z = 416.2$ ；実測値： 416.2 。

【0258】

実施例41

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2,4-ジフェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

【化98】



2-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン(14mg、0.039mmol)、フェニル硼酸(5.6mg、0.046mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM錯体(1:1)(2mg、0.002mmol)、及び炭酸カリウム(16mg、0.12mmol)の混合物を、1,4-ジオキサソ(0.2mL)及び水(0.1mL)に入れた。生成した混合物を80で3時間加熱した。この反応混合物をMeOHで希釈し、pH10緩衝液を使用した分取LCMSで精製して所望の化合物を得た。LCMS $C_{26}H_{22}N_3O_2$ (M+H)⁺に対する計算値： $m/z = 408.2$ ；実測値： 408.2 。

10

20

30

40

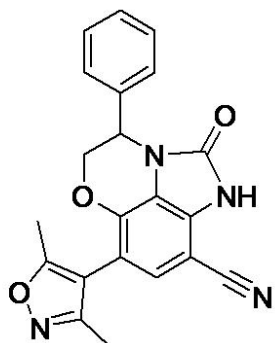
50

【0259】

実施例42

7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - カルボニトリル

【化99】



10

9 - プロモ - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (6.9 mg、0.016 mmol)、シアン化亜鉛 (19 mg、0.16 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.8 mg、0.0024 mmol) を DMF (1.6 mL) に溶解し、この溶液を脱酸素化した。この反応混合物を攪拌しながら、マイクロ波発生器内において 150 で 5 分間加熱した。この混合物を MeOH で希釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して表題の化合物を得た。LCMS $C_{21}H_{17}N_4O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 373.1; 実測値: 373.2。

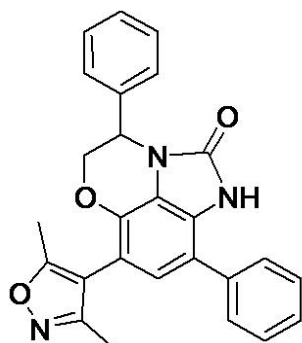
20

【0260】

実施例43

7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4, 9 - ジフェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

【化100】



30

1, 4 - ジオキサン (0.1 mL) 及び水 (0.07 mL) 中の 9 - プロモ - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (9.0 mg、0.021 mmol)、フェニルボロン酸 (3.1 mg、0.025 mmol)、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM 錯体 (1:1) (0.9 mg、0.001 mmol) 及び炭酸カリウム (8.8 mg、0.063 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。この反応混合物を MeOH で希釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して表題の化合物を得た。LCMS $C_{26}H_{22}N_3O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 424.2; 実測値: 424.0。

40

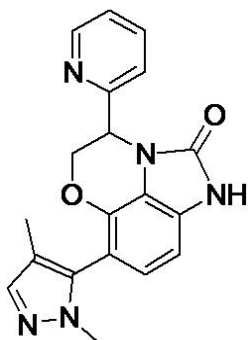
【0261】

50

実施例 4 4

7 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

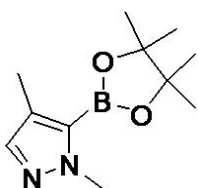
【化 1 0 1】



10

工程 1 1 , 4 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【化 1 0 2】



20

1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (5 0 m g 、 0 . 5 m m o l) を T H F (2 m L) 中 で 攪 拌 し 、 0 に 冷 却 し た 。 ヘ キ サ ン 溶 液 (3 9 0 m L) 中 の 1 . 6 M n - ブ チ ル リ チ ウ ム を シ リ ン ジ で 滴 下 し 、 2 時 間 に わ た り 室 温 に 放 温 し た 。 こ の 混 合 物 を - 7 8 に 冷 却 し 、 2 - イ ソ プ ロ ポ キ シ - 4 , 4 , 5 , 5 - テ ト ラ メ チ ル - 1 , 3 , 2 - ジ オ キ サ ボ ロ ラ ン (1 1 0 m L 、 0 . 5 2 m m o l) を シ リ ン ジ で 滴 下 し た 。 こ の 混 合 物 を - 7 8 で 1 5 分 間 攪 拌 し 、 0 で 3 時 間 攪 拌 し た 。 こ の 混 合 物 を E t O A c で 希 釈 し 、 飽 和 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 し て 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 ヘ キ サ ン 中 の E t O A c を 使 用 し た シ リ カ ゲ ル 上 で の ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し 、 副 題 の 化 合 物 を 得 た 。 L C M S C ₁₁ H ₂₀ B N ₂ O ₂ (M + H) ⁺ に 対 す る 計 算 値 : m / z = 2 2 3 . 2 ; 実 測 値 : 2 2 3 . 0 。

30

【 0 2 6 2】

工程 2 7 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

7 - プ ロ モ - 4 - ピ リ ジ ン - 2 - イ ル - 4 , 5 - ジ ヒ ド ロ イ ミ ダ ゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベ ン ゾ オ キ サ ジ ン - 2 (1 H) - オン (2 8 m g 、 0 . 0 8 4 m m o l) を 1 , 4 - ジ オ キ サ ン (0 . 6 7 m L) に 溶 解 し た 。 水 (0 . 1 7 m L) 中 の 1 , 4 - ジ メ チ ル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テ ト ラ メ チ ル - 1 , 3 , 2 - ジ オ キ サ ボ ロ ラ ン - 2 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル (2 8 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 及 び リ ン 酸 カ リ ウ ム (4 0 m g 、 0 . 2 m m o l) を 加 え た 。 こ の 反 応 混 合 物 を 窒 素 で 脱 酸 素 化 し た 。 ジ シ ク ロ ヘ キ シ ル (2 ' , 4 ' , 6 ' - ト リ イ ソ プ ロ ピ ル ビ フ ェ ニ ル - 2 - イ ル) ホ ス フ ィ ン - (2 ' - ア ミ ノ ビ フ ェ ニ ル - 2 - イ ル) (ク ロ ロ) パ ラ ジ ウ ム (1 : 1) (2 m g 、 0 . 0 0 2 m m o l) を 加 え 、 再 度 窒 素 で 脱 酸 素 化 し た 。 次 に こ の 反 応 混 合 物 を 窒 素 下 、 9 0 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 分 取 L C M S (p H 1 0) を 使 用 し て 生 成 物 を 精 製 し 、 表 題 の 化 合 物 を 得 た 。 L C M S C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ (M + H) ⁺ に 対 す る 計 算 値 : m / z = 3 4 8 . 1 ; 実 測 値 : 3 4 8 . 0 。

40

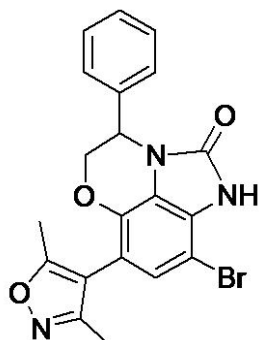
【 0 2 6 3】

実施例 4 5

50

9 - ブロモ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【化 1 0 3】



10

実施例 3 6 と同様の方法で、7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを使用して表題の化合物を調製した。LCMS $C_{20}H_{17}BrN_3O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値：m/z = 426.0；実測値：426.0。

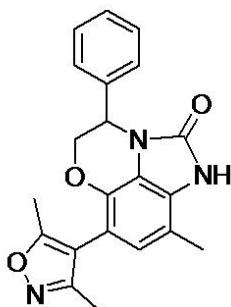
【0 2 6 4】

実施例 4 6

20

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【化 1 0 4】



30

実施例 3 7 と同様の方法で、9 - ブロモ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを使用して表題の化合物を調製した。LCMS $C_{21}H_{20}N_3O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値：m/z = 362.1；実測値：362.2。

【0 2 6 5】

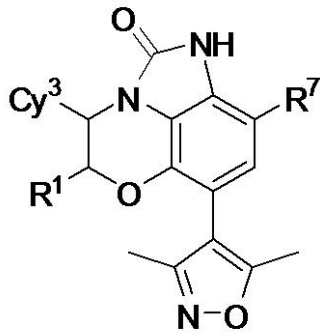
実施例 4 7 A ~ 5 2

40

実施例 4 7 A ~ 5 2 の化合物の調製に使用した実験手順を以下の表 1 にまとめる。実施例 4 7 A 及び 4 7 B、ならびに実施例 4 8 A 及び 4 8 B はジアステレオ異性体の対であり、上記の分割方法と同様な方法により、クロマトグラフ上で分割した。

【表 1 - 1】

表 1



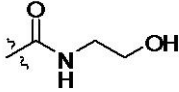
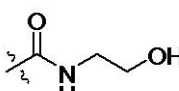
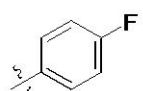
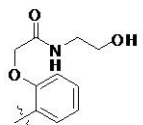
10

実施例番号	名称	R ¹	R ⁷	Cy ³	手順 ¹
47A	7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソ-4-フェニル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-5-カルボキサミド (ジアステレオ異性体 1)		H	Ph	23
47B	7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソ-4-フェニル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-5-カルボキサミド (ジアステレオ異性体 2)		H	Ph	23

20

30

【表 1 - 2】

実施例番号	名称	R ¹	R ⁷	Cy ³	手順 ¹
48A	7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-4-フェニル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-5-カルボキサミド (ジアステレオ異性体1)		H	Ph	23
48B	7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-4-フェニル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-5-カルボキサミド (ジアステレオ異性体2)		H	Ph	23
49	7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	H	H		1
50	2-{2-[7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-4-イル]フェノキシ}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド	H	H		23

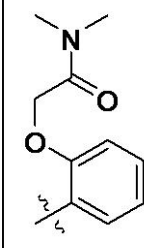
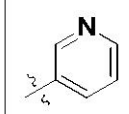
10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例番号	名称	R ¹	R ⁷	Cy ³	手順 ¹
51	2- {2- [7- (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) -2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-4-イル] フェノキシ } -N, N-ジメチルアセトアミド	H	H		23
52	7- (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) -4-フェニル-9-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2 (1H) -オン	H		Ph	43

10

20

¹ 示された実施例の化合物の合成に使用した手順と同様の実験手順に従って合成した。

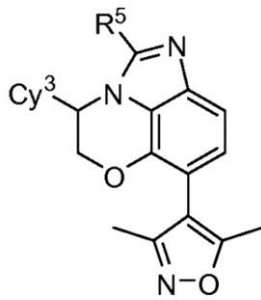
【 0 2 6 6 】

実施例 5 3 ~ 6 0

実施例 5 3 ~ 6 1 の化合物の調製に使用した実験手順を以下の表 2 にまとめる。

【表 2 - 1】

表 2



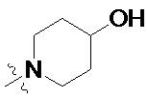
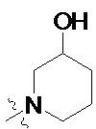
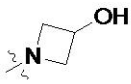
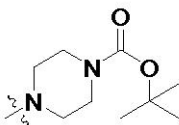
実施例番号	名称	R ⁵	Cy ³	手順 ¹
53	7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-モルホリン-4-イル-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		Ph	25
54	7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フェニル-2-ピロリジン-1-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		Ph	25
55	1-[7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-オール		Ph	25
56	7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フェニル-2-ピペリジン-1-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		Ph	25

10

20

30

【表 2 - 2】

実施例番号	名称	R ⁵	Cy ³	手順 ¹
57	1-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペリジン-4-オール		Ph	25
58	1-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペリジン-3-オール		Ph	25
59	1-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-オール		Ph	25
60	4-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート		Ph	25

10

20

30

¹ 示された化合物の実験手順に従って合成した。

【0267】

実施例 61A

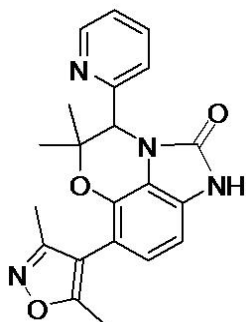
7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5,5-ジメチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体1)

実施例 61B

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5,5-ジメチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体2)

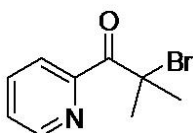
40

【化105】



工程1 2-ブロモ-2-メチル-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

【化106】



酢酸(20 mL)中の2-メチル-(1-ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン(2.0 g、13 mmol)の混合物に、酢酸(1 mL)に溶解した臭素(2.1 g、13.4 mmol)を室温でゆっくり加えた。反応を3時間にわたり105に加熱し、室温に放冷し、減圧下で濃縮して暗色半固体を得た。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間で粗生成物を分割した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2-ブロモ-2-メチル-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを極めて暗色の油状物質(3.0 g、98%)として得た。LCMS $C_9H_{11}BrNO$ (M+H)⁺に対する計算値： $m/z = 227.9, 229.9$ ；実測値：228.1, 230.1。

【0268】

工程2 7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5,5-ジメチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2(1H)-オン

実施例13と同様の方法で、工程1において2-ブロモ-2-メチル-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを使用して表題の化合物を調製した。この生成物を分取HPLCによりC-18カラム上で、pH10で緩衝させた水：アセトニトリルの勾配を使用して溶出させて精製し、表題の化合物をジアステレオマーの混合物として得た。この異性体を、以下の条件を使用した分取キラルカラムクロマトグラフィーにより分割した。カラム：phenomenex Lux Cellulose C-2 5 μ m、21.2 \times 250 mm、移動相：45% EtOH/ヘキサン、勾配条件：18 mL/分で均一濃度、充填：900 μ L中に13.0 mg、稼働時間：18分、ピーク時間：9.0分及び12.0分。

【0269】

ジアステレオ異性体1、ピーク1の固体残渣。LCMS $C_{21}H_{21}N_4O_3$ (M+H)⁺に対する計算値： $m/z = 377.1$ ；実測値：377.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.87 (s, 1H), 8.41 (dt, J = 4.0, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。

【0270】

10

20

30

40

50

ジアステレオ異性体、ピーク2の固体残渣。LCMS $C_{21}H_{21}N_4O_3$ ($M+H$)⁺に対する計算値： $m/z = 377.1$ ；実測値： 377.1 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.87 (s, 1H), 8.41 (dt, $J = 4.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。

10

【0271】

実施例62A

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体1)

実施例62B

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体2)

20

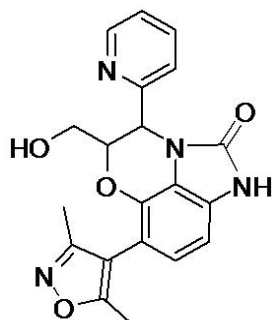
実施例62C

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体3)

実施例62D

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体4)

【化107】



30

テトラヒドロフラン(3 mL)中の実施例20で得られた7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-5-カルボン酸エチル(20 mg, 0.05 mmol)に、水素化ホウ素リチウム(1.6 mg, 0.071 mmol)を加えた。70 で3時間攪拌して反応させ、次に水と酢酸エチルの間で分割した。有機層を濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のFCCにより、ヘキサン：酢酸エチル勾配で溶出させて精製し、生成物をジアステレオマーの混合物として得た。この異性体を、以下の条件を使用した分取キラルカラムクロマトグラフィーにより分割した。カラム：phenomenex Lux Cellulose C-2 5 μm, 21.2 × 250 mm、移動相：45% EtOH/ヘキサン、勾配条件：18 mL/分で均一濃度、充填：900 μL中に13.5 mg、稼働時間：18分、ピーク時間：9.0分、12.1分、24.2分及び15.0分。

40

【0272】

50

ジアステレオ異性体 1、ピーク 1 の固体残渣。LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 379.1$ ；実測値： 379.1 。

【0273】

ジアステレオ異性体 2、ピーク 2 の固体残渣。LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 379.1$ ；実測値： 379.1 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.93 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 1H), 3.45 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

10

【0274】

ジアステレオ異性体 3、ピーク 3 の固体残渣。LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 379.1$ ；実測値： 379.1 。

【0275】

ジアステレオ異性体 4、ピーク 4 の固体残渣。LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 379.1$ ；実測値： 379.1 。

20

【0276】

実施例 63A

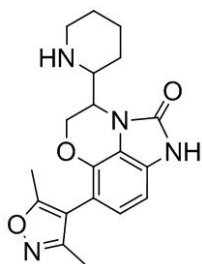
2,2,2-トリフルオロ酢酸 7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピペリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体 1)

実施例 63B

2,2,2-トリフルオロ酢酸 7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピペリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体 2)

【化108】

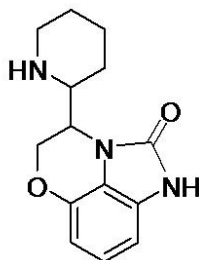
30



工程 1 4-ピペリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化109】

40



実施例 13 で得られた三環式中間体の 4-ピペリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン (0.25 g、0.98 mmol) を、Parr 容器内のメタノール (50.0 mL) 及び 12.0 M

50

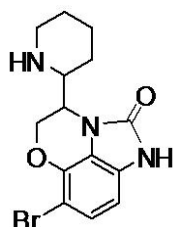
塩酸 (1 . 0 m L 、 1 2 m m o l) に部分的に溶解した。反応物を窒素で脱気し、その後パラジウム (1 0 % 、炭素担持) を加え、5 5 P S I まで水素を充填し、6 日間振盪した。この反応物を濾過して触媒を除去し、減圧下で濃縮して4 - ピペリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを暗色油状物質 (0 . 2 1 g 、 8 2 %) として得た。LCMS $C_{14}H_{18}N_3O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 2 6 0 . 1 ; 実測値 : 2 6 0 . 1 。

【 0 2 7 7 】

工程 2 7 - プロモ - 4 - ピペリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【 化 1 1 0 】

10



工程 1 で得られた 4 - ピペリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 0 g 、 0 . 7 7 m m o l) を、室温で酢酸 (1 0 . 0 m L 、 1 7 6 m m o l) に溶解し、N - プロモスクシンイミド (0 . 1 4 g 、 0 . 7 7 m m o l) をゆっくり加えた。2 時間攪拌して反応させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して7 - プロモ - 4 - ピペリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを暗色油状物質 (0 . 2 2 g 、 8 5 %) として得た。LCMS $C_{14}H_{17}BrN_3O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 3 8 . 0 , 3 4 0 . 0 ; 実測値 : 3 3 8 . 0 , 3 4 0 . 0 。

20

【 0 2 7 8 】

工程 3 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピペリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

30

工程 2 で得られた 7 - プロモ - 4 - ピペリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 7 4 m m o l) を、1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 m L) 中の (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ボロン酸 (0 . 0 1 6 g 、 0 . 1 1 m m o l) 及び水 (0 . 3 8 m L) 中の炭酸カリウム (0 . 0 2 g 、 0 . 1 5 m m o l) と混合し、窒素で脱気した。触媒の [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (1 : 1) (0 . 0 0 6 g 、 0 . 0 0 7 m m o l) を加え、密閉管内で 1 0 0 に加熱して反応させた。2 時間攪拌後、反応物を室温まで放冷し、酢酸と水の間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を暗色油状物質として得た。この生成物を分取 H P L C により C - 1 8 カラム上で、T F A を用いて p H 2 で緩衝させた水 : アセトニトリルの勾配を使用して溶出させて精製し、7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピペリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを 2 つの分画として得た。

40

【 0 2 7 9 】

ジアステレオ異性体 1、ピーク 1 の固体残渣 (0 . 0 0 8 g 、 3 0 %) 。LCMS $C_{19}H_{23}N_4O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 5 5 . 1 ; 実測値 : 3 5 5 . 1 。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 1 3 (d , J = 1 2 . 8 H z , 1 H) , 8 . 7 8 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 8 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 8

50

(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 12.3, 2.8 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.26 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 1H)。

【0280】

ジアステレオ異性体 2、ピーク 2 の固体残渣 (0.007 g、27%)。LCMS C₁₉H₂₃N₄O₃ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 355.1; 実測値: 355.1。

10

【0281】

実施例 69A

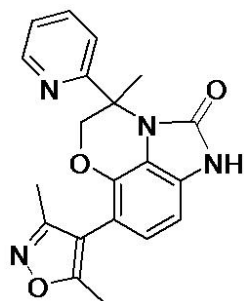
7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-メチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体 1)

実施例 69B

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-メチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(ジアステレオ異性体 2)

20

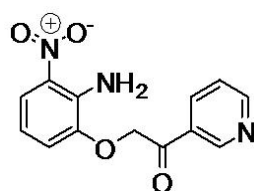
【化111】



30

工程 1 2-(2-アミノ-3-ニトロフェノキシ)-1-ピリジン-3-イルエタノン

【化112】



40

アセトン(30 mL、400 mmol)中の2-アミノ-3-ニトロフェノール(300 mg、2 mmol)及び炭酸カリウム(400 mg、3 mmol)の混合物に、2-ブromo-1-(ピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(600 mg、2 mmol)(HBr塩)を室温に加えた。室温で18時間攪拌して反応させ、水で希釈し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の2-(2-アミノ-3-ニトロフェノキシ)-1-ピリジン-3-イルエタノン(0.35 g、60%)を得た。LCMS C₁₃H₁₂N₃O₄ (M+H)⁺に対する計算値: m/z = 274.1; 実測値: 274.1。

【0282】

工程 2 2-ニトロ-6-[(2-ピリジン-2-イルプロパ-2-エン-1-イル)オキシ]アニリン

【化 1 1 3】



テトラヒドロフラン (30 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (3.0 g、8 mmol) の懸濁液に、カリウム tert - ブトキシド (1.10 g、9.9 mmol) を窒素下で加えた。室温で1時間攪拌して反応させ、次に2 - (2 - アミノ - 3 - ニトロフェノキシ) - 1 - ピリジン - 2 - イルエタノン (2 g、8 mmol) を加えた。この混合物を3時間攪拌し、次に水と酢酸エチルの間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を FCC によりシリカゲル上で、ヘキサン：酢酸エチルの勾配を用いて溶出させて精製し、2 - ニトロ - 6 - [(2 - ピリジン - 2 - イルプロパ - 2 - エン - 1 - イル) オキシ] アニリンを淡褐色固体 (0.5 g、20%) として得た。LCMS $C_{14}H_{14}N_3O_3$ (M + H)⁺ に対する計算値：m/z = 272.1； 実測値：272.1。

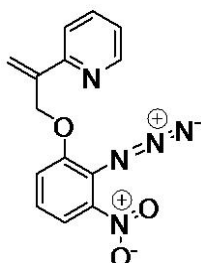
10

【0 2 8 3】

工程 3 2 - { 1 - [(2 - アジド - 3 - ニトロフェノキシ) メチル] ビニル } ピリジン

20

【化 1 1 4】



2 - ニトロ - 6 - [(2 - ピリジン - 2 - イルプロパ - 2 - エン - 1 - イル) オキシ] アニリン (350 mg、1.3 mmol) の 4.0 M 塩酸 (4 mL、10 mmol) 溶液に、水 (4 mL、60 mmol) 中の亜硝酸ナトリウム (100 mg、2 mmol) を 0 で加えた。5 分間攪拌して反応させ、次に固体の炭酸水素ナトリウムを用いて pH 6 ~ 7 に中和した。この混合物に、水 (2 mL) 中のアジ化ナトリウム (80 mg、1 mmol) を滴下し、その後 30 分間攪拌すると、粘稠なスラリーとなった。生成した混合物を濾過し、乾燥して 2 - { 1 - [(2 - アジド - 3 - ニトロフェノキシ) メチル] ビニル } ピリジンを暗黄色固体 (0.25 g、83%) として得た。LCMS $C_{14}H_{12}N_5O_3$ (M + H)⁺ に対する計算値：m/z = 298.1； 実測値：298.1。

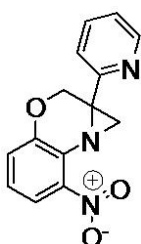
30

【0 2 8 4】

工程 4 7 - ニトロ - 1 a - ピリジン - 2 - イル - 1 a , 2 - ジヒドロ - 1 H - アジレノ [2 , 1 - c] [1 , 4] ベンゾオキサジン

40

【化 1 1 5】



ベンゼン (15 mL) 中の 2 - { 1 - [(2 - アジド - 3 - ニトロフェノキシ) メチル]

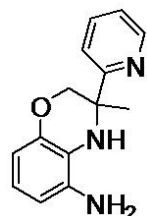
50

] ビニル } ピリジン (2 5 0 m g 、 0 . 8 4 m m o l) の混合物を 8 0 ° で 1 5 時間還流した。この反応物を濃縮して粗生成物を得た。この生成物を F C C によりシリカゲル上で、ヘキサン：酢酸エチルの勾配を用いて溶出させて精製し 7 - ニトロ - 1 a - ピリジン - 2 - イル - 1 a , 2 - ジヒドロ - 1 H - アジレノ [2 , 1 - c] [1 , 4] ベンゾオキサジン を固体 (0 . 2 2 5 g 、 9 0 %) とし て得た。LCMS $C_{14}H_{12}N_3O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 2 7 0 . 1 ; 実測値 : 2 7 0 . 1 。

【 0 2 8 5 】

工程 5 3 - メチル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン

【 化 1 1 6 】



メタノール (6 m L) 及びテトラヒドロフラン (2 m L) 中の 7 - ニトロ - 1 a - ピリジン - 2 - イル - 1 a , 2 - ジヒドロ - 1 H - アジレノ [2 , 1 - c] [1 , 4] ベンゾオキサジン (1 0 0 m g 、 0 . 4 m m o l) の混合物を Parr 容器内において窒素で脱気し、その後パラジウム (1 0 % 、 炭素担持) (3 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を加えた。この反応物に、水素を 4 0 p s i まで充填し、6 時間振盪した。反応物を濾過し、濃縮して粗製の 3 - メチル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン (0 . 0 3 0 g 、 3 0 %) を得た。LCMS $C_{14}H_{16}N_3O$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 2 4 2 . 1 ; 実測値 : 2 4 2 . 1 。

【 0 2 8 6 】

工程 6 4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【 化 1 1 7 】



テトラヒドロフラン (1 0 m L) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 0 0 μ L) 中の 3 - メチル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン (9 0 m g 、 0 . 4 m m o l) の溶液に、トリホスゲン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を室温で加えた。1 時間攪拌して反応させ、次に酢酸エチルと水の間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の 4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを半固体 (0 . 1 0 g 、 9 0 %) とし て得た。LCMS $C_{15}H_{14}N_3O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 2 6 8 . 1 ; 実測値 : 2 6 8 . 0 。

【 0 2 8 7 】

工程 7 7 - プロモ - 4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

10

20

30

40

【化 1 1 8】



4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (9 0 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 酢酸 (6 m L) 及びアセトニトリル (6 m L) の溶液に、N - ブロモスクシンイミド (6 0 m g 、 0 . 3 m m o l) を 0 で加えた。この反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、水で失活させ、濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して暗色油状物質を得た。この生成物を F C C によりシリカゲル上で、20%のエタノールを含有するヘキサン：酢酸エチルの勾配を用いて溶出させて精製し、7 - ブロモ - 4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを黄白色固体 (0 . 0 9 0 g 、 8 0 %) として得た。LCMS $C_{15}H_{13}BrN_3O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値：m / z = 346 . 1 , 348 . 1 ; 実測値：345 . 9 , 347 . 9

10

20

【 0 2 8 8 】

工程 8 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

水 (5 m L) 中の (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) (トリフルオロ) ホウ酸カリウム (0 . 0 7 0 g 、 0 . 3 5 m m o l) 及び炭酸カリウム (6 0 m g 、 0 . 5 m m o l) と、7 - ブロモ - 4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (8 0 m g 、 0 . 2 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサソ (1 0 m L) 中で混合し、窒素で脱気した。触媒の [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (1 : 1) (3 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を加え、80 で 4 時間攪拌して反応させ、この反応混合物を室温まで放冷し、水と酢酸エチルの間で分割した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を F C C によりシリカゲル上で、20%のエタノールを含有するヘキサン：酢酸エチルの勾配を用いて溶出させて精製し、7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを透明油状物質として得た。このエナンチオマーを、以下の条件を使用して、キラルカラムで分割した。Phenomenex Lux Cellulose C - 4 、 5 μ m 、 2 1 × 2 × 2 5 0 m m ; 移動相：ヘキサン中、45% エタノール；勾配：1.8 mL / 分、均一濃度；稼働時間：1.1 分；充填：900 μ L 中に 4 m g ; ピーク時間：7 . 1 分及び 8 . 8 分。

30

40

【 0 2 8 9 】

ジアステレオ異性体 1 、 ピーク 1 、 白色非晶質固体 (0 . 0 1 0 g 、 1 0 %) 。 LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値：m / z = 363 . 1 ; 実測値：363 . 1 。 ¹H NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d ₆) 1 1 . 0 2 (s , 1 H) , 8 . 5 5 (d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 6 9 (m , 1 H) , 7 . 2 9 (d d , J = 7 . 3 , 4 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 3 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 7 9 (d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) , 4 .

50

1.9 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。

【0290】

ジアステレオ異性体 2、ピーク 2、白色非晶質固体 (0.010 g、10%)。LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 363.1; 実測値: 363.1。

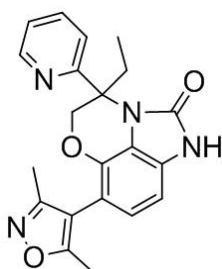
【0291】

実施例 70

2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - エチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

10

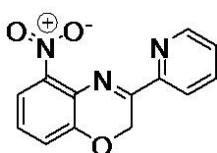
【化 119】



20

工程 1 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン

【化 120】



5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン及び 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オール (中間体、実施例 13) (200 mg、0.7 mmol) の混合物を、アセトニトリル (0.2 mL) 及び酢酸 (0.8 mL) に室温で溶解し、10 分間撹拌した。この反応物をアセトニトリル (15 mL) で希釈し、室温で濃縮して残留する酢酸を除去し、5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジンを淡緑色固体 (0.20 g、100%) として得た。LCMS $C_{13}H_{10}N_3O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 256.1; 実測値: 255.9。

30

【0292】

工程 2 3 - エチル - 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン

【化 121】



40

- 78 に冷却した 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン (0.025 g、0.88 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、ベンゼン - シクロヘキサン (1.8 mL、0.88 mmol) 中の 0.5 M エチルリチウムを滴下した。- 78 で 1 時間撹拌して反応させ、次にメタノールで失活させた。この反応混合物を酢酸と水の間で分割し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を FCC によりシリカゲル上で、ヘ

50

キサン：酢酸エチルの勾配を用いて溶出させて精製し、3-エチル-5-ニトロ-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミンを固体(0.021g、84%)として得た。LCMS $C_{15}H_{16}N_3O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値：m/z = 286.1； 実測値：286.0。

【0293】

工程3 3-エチル-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン

【化122】



10

3-エチル-5-ニトロ-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン(10mg、0.3mmol)をParr容器内でメタノール(10mL)に溶解し、窒素で脱気し、パラジウム(10%、炭素担持)(10mg)を加えた。水素を用いて50PSIまで反応容器を加圧し、2時間振盪した。この反応混合物を濾過し、濃縮して粗製の3-エチル-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン(0.005g、40%)を得た。LCMS $C_{15}H_{18}N_3O$ (M+H)⁺ に対する計算値：m/z = 256.1； 実測値：256.0。

20

【0294】

工程4 4-エチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化123】



30

テトラヒドロフラン(5mL)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.1mL)中の3-エチル-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン(80mg、0.3mmol)の溶液に、トリホスゲン(40mg、0.1mmol)を加えた。室温で1時間攪拌して反応させ、次に水と酢酸エチルの間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の4-エチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(0.060g、60%)を得た。LCMS $C_{16}H_{16}N_3O_2$ (M+H)⁺ に対する計算値：m/z = 282.1； 実測値：282.0。

40

【0295】

工程5 7-ブロモ-4-エチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化 1 2 4】



アセトニトリル (5 mL) 及び酢酸 (10 mL) 中の 4 - エチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (80 mg、0 . 4 mmol) の溶液を 0 に冷却し、N - プロモスクシンイミド (70 mg、0 . 4 mmol) を加えた。30分攪拌して反応させ、濃縮して残留する酢酸を除去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の 7 - プロモ - 4 - エチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (0 . 07 g、80%) を得た。LCMS $C_{16}H_{15}BrN_3O_2$ (M+H)⁺ に対する計算値：m/z = 360 . 1 , 362 . 1 ; 実測値：359 . 8 , 361 . 8。

10

【0296】

工程 6 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - エチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

20

水 (3 mL) 中の (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) (トリフルオロ) ホウ酸カリウム (42 mg、0 . 21 mmol) 及び炭酸カリウム (40 mg、0 . 3 mmol) と、7 - プロモ - 4 - エチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (50 mg、0 . 1 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン (6 mL) 中で混合し、窒素で脱気した。触媒の [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (1 : 1) (20 mg、0 . 02 mmol) を加え、100 で 18 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで放冷し、次に水と酢酸エチルの間で分割した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラムを使用して、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水 : アセトニトリルの勾配を使用して溶出させて精製し、7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - エチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オンを白色固体 (0 . 005 g、10%) として得た。LCMS $C_{21}H_{21}N_4O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値：m/z = 377 . 1 ; 実測値：377 . 0。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 11 . 01 (s , 1 H) , 8 . 58 - 8 . 47 (m , 1 H) , 7 . 75 (td , J = 7 . 7 , 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 28 (dd , J = 6 . 6 , 4 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 13 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 79 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 84 (d , J = 11 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 29 (d , J = 11 . 2 Hz , 1 H) , 2 . 71 - 2 . 51 (m , 1 H) , 2 . 37 - 2 . 21 (m , 1 H) , 2 . 16 (s , 3 H) , 1 . 98 (s , 3 H) , 0 . 98 (t , J = 7 . 4 Hz , 3 H) 。

30

40

【0297】

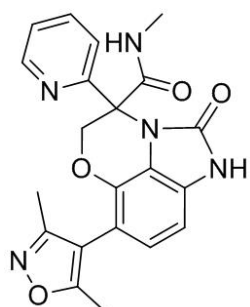
実施例 7 1

2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイ

50

ミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 5】



10

工程 1 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボニトリル

【化 1 2 6】



20

5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン (1 g 、 4 m m o l) (実施例 7 0 、 工程 1) のアセトニトリル (2 0 m L) 溶液に、シアン化カリウム (5 0 0 m g 、 7 m m o l) を加え、室温で一晩攪拌した。この反応物を酢酸エチルと水の間で分割し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を塩化メチレンから結晶化して 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボニトリルを暗黄色粉末 (0 . 6 0 g 、 6 0 %) として得た。LCMS $C_{14}H_{11}N_4O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 2 8 3 . 1 ; 実測値 : 2 8 2 . 9 。

【 0 2 9 8 】

工程 2 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボン酸

30

【化 1 2 7】



40

5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボニトリル (8 0 m g 、 0 . 3 m m o l) を濃塩酸 (3 m L 、 1 0 0 m m o l) に溶解し、2 時間 に わた り 1 0 0 ℃ に加熱した。この反応物を室温まで放冷し、水で希釈し、炭酸水素ナトリウムを用いて pH を pH 7 に調節した。次にこの中和した溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗製の 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボン酸を固体 (0 . 0 2 5 g 、 3 0 %) として得た。LCMS $C_{14}H_{12}N_3O_5$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 0 2 . 1 ; 実測値 : 3 0 1 . 9 。

【 0 2 9 9 】

工程 3 N - メチル - 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミド

【化128】



N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボン酸 (0 . 0 4 4 g 、 0 . 1 5 mmol) を、ヘキサフルオロリン酸 N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウム [Oakwood、番号 : 0 2 3 9 2 6] (1 6 0 mg、0 . 4 2 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 0 0 μL、0 . 6 mmol) と室温で混合した。エタノール (0 . 2 mL、0 . 6 mmol) 中の 3 . 0 M メチルアミンを加え、生成した混合物を 1 時間攪拌し、水と酢酸エチルの間で分割した。有機層を 1 N HCl、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の N - メチル - 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミドの固体 (0 . 0 2 0 g、3 0 %) を得た。LCMS C₁₅H₁₅N₄O₄ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 3 1 5 . 1 ; 実測値 : 3 1 5 . 0。

10

【0300】

20

工程 4 5 - アミノ - N - メチル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミド

【化129】



N - メチル - 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミド (2 5 mg、0 . 0 8 0 mmol) を Parr 容器内でメタノール (5 mL) に溶解し、窒素で脱気した後、パラジウム (1 0 %、炭素担持) (5 mg) を加えた。水素を用いて 5 0 P S I まで反応容器を加圧し、2 時間振盪した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して粗製の 5 - アミノ - N - メチル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミド (0 . 0 0 5 g、1 0 0 %) を得た。LCMS C₁₅H₁₇N₄O₂ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 2 8 5 . 1 ; 実測値 : 2 8 5 . 0。

30

【0301】

工程 5 N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド

40

【化130】



テトラヒドロフラン (3 mL) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (4 0 μL、0 . 2 mmol) 中の 5 - アミノ - N - メチル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミド (3 0 mg、0 . 1 mmol)

50

1) の溶液に、トリホスゲン (10 mg、0.04 mmol) を室温に加え、1時間撹拌した。この反応混合物を水と酢酸エチルの間で分割し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗製の N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミドを半固体 (0.031 g、100%) として得た。LCMS $C_{16}H_{15}N_4O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 311.1; 実測値: 311.1。

【0302】

工程 6 7 - プロモ - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド

【化131】



N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド (20 mg、0.1 mmol) をアセトニトリル (3 mL) 及び酢酸 (2 mL) に溶解し、0 に冷却後、N - プロモスクシンイミド (20 mg、0.1 mmol) を加えた。この反応混合物を1時間撹拌し、次に濃縮して粗製の残渣を得た。この残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の 7 - プロモ - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド (0.020 g、50%) を得た。LCMS $C_{16}H_{14}BrN_4O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 389.1, 391.1; 実測値: 388.9, 390.9。

【0303】

工程 7 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド水 (1 mL、60 mmol) 中の 1, 4 - ジオキサソ (2 mL)、(3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) (トリフルオロ) ホウ酸カリウム (16 mg、0.077 mmol) 及び炭酸カリウム (10 mg、0.1 mmol) と、7 - プロモ - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド (20 mg、0.05 mmol) を混合し、窒素で脱気した。触媒の [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (1:1) (7 mg、0.008 mmol) を加え、110 で5時間撹拌した。この反応混合物を室温まで放冷し、次に水と酢酸エチルの間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラムを使用して、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水: アセトニトリルの勾配を使用して溶出させて精製し、7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミドを黄白色固体 (0.007 g、30%) として得た。LCMS $C_{21}H_{20}N_5O_4$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 406.1; 実測値: 405.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.03 (s, 1H), 8.57 - 8.45

(m, 1H), 8.19 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

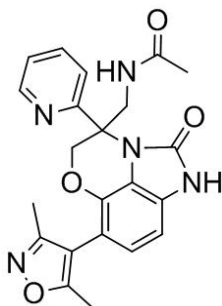
【0304】

実施例72

2,2,2-トリフルオロ酢酸N- {[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}アセトアミド

10

【化132】



20

工程1 1-(5-ニトロ-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-イル)メタンアミン

【化133】



30

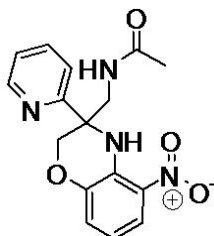
5-ニトロ-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボニトリル(50mg、0.2mmol)(実施例71、工程1)のトルエン(5mL)溶液に、トルエン中の1.0M水素化ジイソブチルアルミニウム(200μL、0.2mmol)を室温で滴下した。この反応混合物を10分間攪拌し、次にメタノールで失活させた。生成した混合物を、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の1-(5-ニトロ-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-イル)メタンアミンの固体(0.05g、100%)を得た。LCMS C₁₄H₁₅N₄O₃ (M+H)⁺に対する計算値:m/z = 287.1; 実測値:287.1。

40

【0305】

工程2 N-[(5-ニトロ-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-イル)メチル]アセトアミド

【化 1 3 4】



塩化メチレン (3 mL) 中の 1 - (5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル) メタンアミン (5 0 m g , 0 . 2 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 0 μ L) の混合物に、塩化アセチル (1 5 μ L , 0 . 2 1 m m o l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。次にこの反応混合物を、酢酸エチルと水の間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の N - [(5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル) メチル] アセトアミド (0 . 0 4 0 g , 7 0 %) を得た。LCMS $C_{16}H_{17}N_4O_4$ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 329.1 ; 実測値 : 329.0。

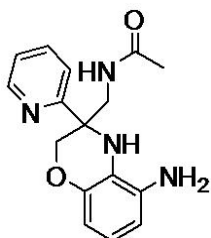
10

【0306】

工程 3 N - [(5 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル) メチル] アセトアミド

20

【化 1 3 5】



N - [(5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル) メチル] アセトアミド (0 . 0 4 0 g , 0 . 1 2 2 m m o l) を Parr 容器内でエタノール (5 m L) に溶解し、窒素で脱気した後、パラジウム (1 0 % 、 炭素担持) (1 0 m g , 0 . 0 9 m m o l) 触媒を加えた。反応容器に水素を 5 0 P S I まで充填し、2 時間振盪した。次にこの混合物を濾過し、濃縮して粗製の N - [(5 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - イル) メチル] アセトアミド (0 . 0 4 0 g , 8 0 %) を得た。LCMS $C_{16}H_{19}N_4O_2$ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 299.1 ; 実測値 : 299.0。

30

【0307】

工程 4 N - [(2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル) メチル] アセトアミド

40

【化 1 3 6】



N - [(5 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベ

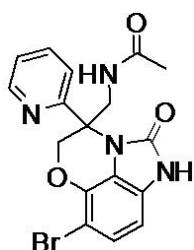
50

ンゾオキサジン - 3 - イル)メチル]アセトアミド (50 mg、0.2 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (60 µL) の混合物に、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) を室温で加えた。1時間攪拌して反応させ、次に水と酢酸エチルの間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の N - [(2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル)メチル]アセトアミド (0.040 g、70%) を得た。LCMS C₁₇H₁₇N₄O₃ (M + H)⁺ に対する計算値: m/z = 325.1; 実測値: 325.1。

【0308】

工程5 N - [(7 - プロモ - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル)メチル]アセトアミド

【化137】



アセトニトリル (5 mL) 及び酢酸 (3 mL) 中の N - [(2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル)メチル]アセトアミドの混合物に、N - プロモスクシンイミド (40 mg、0.2 mmol) を加え、0 °C に冷却した。1時間攪拌して反応させ、濃縮して残留する酢酸を除去し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間に分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の N - [(7 - プロモ - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル)メチル]アセトアミド (0.040 g、60%) を得た。LCMS C₁₇H₁₆BrN₄O₃ (M + H)⁺ に対する計算値: m/z = 403.1, 405.1; 実測値: 402.9, 405.0。

【0309】

工程6 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 N - {[7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル]メチル}アセトアミド

水 (1 mL) 中の (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) (トリフルオロ) ホウ酸カリウム (16 mg、0.077 mmol) 及び炭酸カリウム (10 mg、0.1 mmol) と、N - [(7 - プロモ - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル)メチル]アセトアミド (20 mg、0.05 mmol) を 1, 4 - ジオキサソ (2 mL) 中で混合し、窒素で脱気した。触媒の [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン]ジクロロパラジウム (II)ジクロロメタン錯体 (1:1) (7 mg、0.008 mmol) を加え、110 °C で5時間攪拌した。この反応混合物を室温まで放冷し、水と酢酸エチルの間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水: アセトニトリルの勾配を使用して溶出させて精製し、N - {[7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1,

10

20

30

40

50

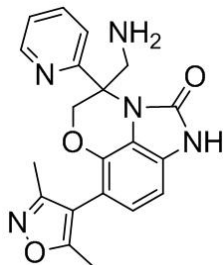
4]ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}アセトアミドを黄白色固体(0.010g、50%)として得た。LCMS $C_{22}H_{22}N_5O_4$ (M+H)⁺ に対する計算値：
m/z = 420.1; 実測値：420.1。

【0310】

実施例73

ビス(2,2,2-トリフルオロ酢酸)4-(アミノメチル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化138】



10

N-{[7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}アセトアミド(10mg、0.02mmol)を、テトラヒドロフラン(1mL)及び水(800μL)中の濃塩酸(200μL、6mmol)に溶解した。4時間にわたり100℃に加熱して反応させ、次に前精製なしで、分取HPLCによりC-18カラム上で、TFAを用いてpH2で緩衝させた水：アセトニトリルの勾配を使用して溶出させて精製し、4-(アミノメチル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オンを黄白色固体(0.0045g、40%)として得た。LCMS $C_{20}H_{20}N_5O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値：m/z = 378.1; 実測値：378.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.40 (s, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 1H), 8.20 (bs, 2H), 7.84 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

20

30

【0311】

実施例74

2,2,2-トリフルオロ酢酸7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-カルボキサミド

40

【化139】



50

工程 1 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 4 0】



酸化アルミニウム (1 0 0 m g 、 1 m m o l) 及びメタンスルホン酸 (2 m L 、 3 0 m m o l) の混合物を勢いよく攪拌しながら、5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボニトリル (1 0 0 m g 、 0 . 4 m m o l) を室温で加えた。次にこの反応混合物を 2 0 分にわたり 1 2 0 に加熱し、室温まで放冷し、水と酢酸エチルの間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を F C C によりシリカゲル上で、ヘキサン : 酢酸エチルの勾配を用いて溶出させて精製し、5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミドを透明油状物質 (0 . 0 4 0 g 、 4 0 %) として得た。LCMS $C_{14}H_{13}N_4O_4$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 0 1 . 1 ; 実測値 : 3 0 1 . 1 。

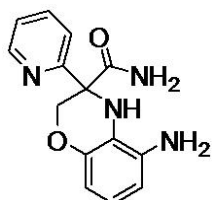
10

20

【 0 3 1 2】

工程 2 5 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 4 1】



5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミド (0 . 0 4 0 g 、 0 . 1 3 m m o l) を Parr 容器内でメタノール (5 m L) に溶解し、窒素で脱気した後、パラジウム (1 0 % 、 炭素担持) (2 0 m g 、 0 . 2 m m o l) を加えた。反応容器に水素を 5 0 P S I まで充填し、2 時間振盪した。次にこの混合物を濾過し、濃縮して粗製の 5 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミドをガラス状物質 (0 . 0 4 0 g 、 1 0 0 %) として得た。LCMS $C_{14}H_{15}N_4O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 2 7 1 . 1 ; 実測値 : 2 7 1 . 1 。

30

【 0 3 1 3】

工程 3 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 4 2】



テトラヒドロフラン (5 m L) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 0 μ L 、 0 . 3 m m o l) 中の 5 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -

40

50

1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - カルボキサミド (40 mg、0.2 mmol) の溶液に、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) を室温で加えた。1 時間攪拌して反応させ、次に水と酢酸エチルの間で分割した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド (0.040 g、80%) を得た。LCMS $C_{15}H_{13}N_4O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 297.1; 実測値: 297.1。

【0314】

工程 4 7 - プロモ - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド
【化 143】



2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド、アセトニトリル (5 mL) 及び酢酸 (3 mL) の溶液に、N - プロモスクシンイミド (40 mg、0.2 mmol) を加え、0 に冷却した。この反応混合物を 1 時間攪拌し、次に濃縮して残留する酢酸を除去した。生成した残渣を、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間に分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の 7 - プロモ - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド (0.040 g、60%) を得た。LCMS $C_{15}H_{12}BrN_4O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 375.1, 377.1; 実測値: 375.0, 376.9。

【0315】

工程 5 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド

水 (1 mL) 中の (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) (トリフルオロ) ホウ酸カリウム (16 mg、0.077 mmol) 及び炭酸カリウム (10 mg、0.1 mmol) と、7 - プロモ - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド (20 mg、0.05 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中で混合し、窒素で脱気した。触媒の [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (1:1) (7 mg、0.008 mmol) を加え、窒素で脱気した。110 で 5 時間攪拌して反応させ、室温まで放冷し、水と酢酸エチルの間で分割した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、pH 2 で緩衝させた水: アセトニトリルの勾配を使用して溶出させて精製し、7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミドを黄白色固体 (0.010 g、50%) として得た。LCMS $C_{20}H_{18}N_5O_4$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 392.1; 実測値: 392.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.04 (s, 1 H), 8.56 - 8.48 (m, 1 H), 7.83 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.78 - 7.70 (m, 2 H), 7.

10

20

30

40

50

5.2 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.71 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

【0316】

実施例 79

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - [1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

10

【化144】



塩化メチレン (2.0 mL) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.049 mL、0.28 mmol) に、アミンである 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピペリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (0.05 g、0.14 mmol) (実施例 63) を窒素下、室温で溶解した。メタンスルホニルクロリド (0.010 mL、0.14 mmol) を加え、室温で攪拌して反応させた。1時間攪拌後、反応物を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を暗色油状物質として得た。この生成物を分取 HPLC により C - 18 カラム上で、TFA を用いて pH 2 で緩衝させた水 : アセトニトリルの勾配を使用して溶出させて精製し、7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - [1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オンを 2 つの分画として得た。

20

30

【0317】

実施例 79、ピーク 1 の固体残渣 (0.015 g、26%)。LCMS $C_{20}H_{25}N_4O_5S$ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 433.1; 実測値 : 433.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.69 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.89 - 4.65 (m, 3H), 4.4 - 3.9 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.73 - 1.51 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.1 (m, 1H)。

40

【0318】

実施例 79、ピーク 2 の固体残渣 (0.010 g、18%)。LCMS $C_{20}H_{25}N_4O_4S$ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 433.1; 実測値 : 433.2。

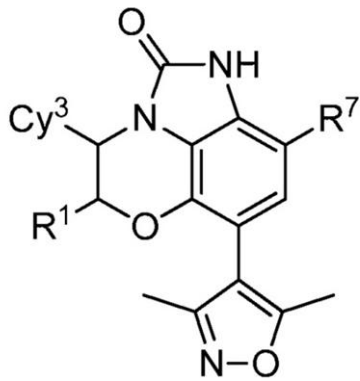
【0319】

実施例 75 ~ 87

実施例 75 ~ 87 の化合物の調製に使用した実験手順を以下の表 3 にまとめる。

【表 3 - 1】

表 3



10

実施例番号	名称	R ¹	R ⁷	Cy ³	塩	手順*
75	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-メチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	Me	H			13
76	2,2,2-トリフルオロ酢酸 7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-メチル-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-5-カルボキサミド		H		TFA	24

20

30

【表 3 - 2】

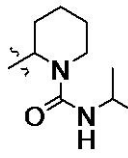
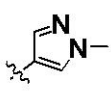

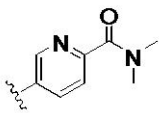
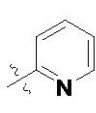
実施例番号	名称	R ¹	R ⁷	Cy ³	塩	手順*
77	2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 7-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-5-カルボキサミド		H		TFA	24
78	7-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	H	H			5
79	7-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル]-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	H	H			79

10

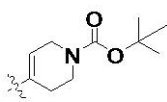
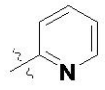
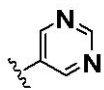
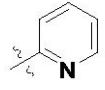
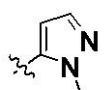
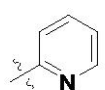
20

30

【表 3 - 3】

実施例番号	名称	R ¹	R ⁷	Cy ³	塩	手順*	
80	2-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾキサジン-4-イル]-N-イソプロピルピペリジン-1-カルボキサミド	H	H			79	10
81	2,2,2-トリフルオロ酢酸(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾキサジン-2(1H)-オン	H			TFA	43	20
82	2,2,2-ビス(トリフルオロ酢酸)5-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾキサジン-9-イル]-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド	H			2TFA	43	30 40

【表 3 - 4】

実施例番号	名称	R ¹	R ⁷	Cy ³	塩	手順*
83	2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 4-[(4S) - 7-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) - 2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-9-イル] - 3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) - カルボン酸 tert-ブチル	H			TFA	43
84	2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (4S) - 7-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-9-ピリミジン-5-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2 (1H) - オン	H			TFA	43
85	2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (4S) - 7-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) - 9-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2 (1H) - オン	H			TFA	43

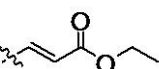

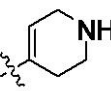

10

20

30

40

【表 3 - 5】

実施例番号	名称	R ¹	R ⁷	Cy ³	塩	手順*
86	2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (2E) - 3 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-9-イル] カルボン酸エチル	H			TFA	43
87	ビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸) (4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-9 - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) - 4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2 (1H) - オン	H			2TFA	43

10

20

30

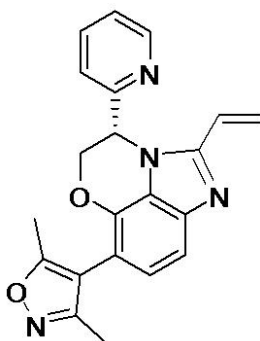
* 示された実施例番号の実験手順に従って合成した。

【0320】

実施例 88

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ビニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン

【化 145】



40

(4S) - 2 - クロロ - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾ

50

オキサジン(277 mg、0.755 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-
 ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.19 mL、1.1 mmol) [アルドリッ
 チ、カタログ番号633348]、及びリン酸カリウム(0.3 g、2 mmol) [アル
 ドリッチ、カタログ番号P5629]を、水(2.4 mL)及び1,4-ジオキサン(1
 0 mL)に溶解した。この反応混合物を窒素で脱酸素化し、ジシクロヘキシル(2',4
 ',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノピフェ
 ニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(0.03 g、0.04 mmol) [アル
 ドリッチ、カタログ番号741825]を加えた。生成した混合物を窒素で脱酸素化
 し、80 で3時間加熱した。次にこの反応混合物を室温まで放冷した。酢酸エチルを加
 え、水及び飽和食塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。生成した残渣
 をフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン中の酢酸エチル(20%のMeOHを
 含有する75~100%の酢酸エチル)で溶出させて精製し、所望の生成物(0.21 g
 、78%)を得た。LCMS $C_{21}H_{19}O_2N_4$ (M+H)⁺ に対する: 計算値:
 m/z = 359.2; 実測値: 359.3; ¹H NMR (400 MHz,
 CD₃OD) 8.61 - 8.53 (m, 1H), 7.74 (m, 1
 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd,
 J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 H
 z, 1H), 6.75 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.69 (d
 , J = 11.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 17.5,
 1.0 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 2.5 Hz, 2H),
 5.68 (dd, J = 11.4, 1.0 Hz, 1H), 4.96 (d
 d, J = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, J =
 11.6, 3.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s
 , 3H)。

10

20

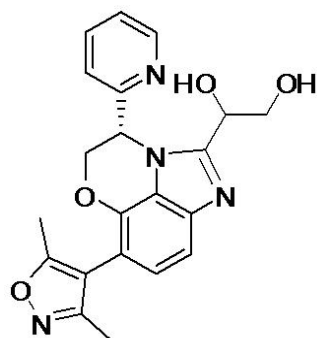
【0321】

実施例 89

(1R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-
 4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾ
 オキサジン-2-イル]エタン-1,2-ジオール

【化146】

30



(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2
 -イル-2-ビニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾ
 オキサジン(40 mg、0.1 mmol)を、tert-ブチルアルコール(4 mL)及
 び水(4 mL)に溶解した。生成した溶液に、A-D mix (300 mg、0.7 m
 mol) [アルドリッチ、カタログ番号392766]を室温に加えた。生成した混合物
 を一晩攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、懸濁液を室温で15分
 間攪拌した。次にこの混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和食
 塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。分取LCMS (XBridge
 C18カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾
 配を用い、流速60 mL/分で溶出)により精製し、所望の生成物(0.021 g、50
 %)を得た。LCMS $C_{21}H_{21}O_4N_4$ (M+H)⁺ に対する: 計算値: m/z

40

50

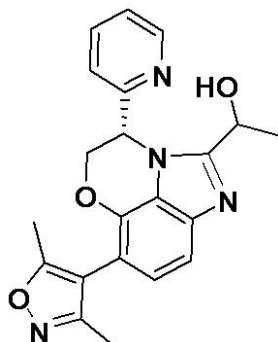
= 393.2 ; 実測値 : 393.2。

【0322】

実施例90

1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] エタノール

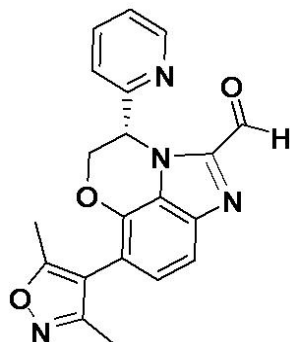
【化147】



10

工程1 (4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - カルボアルデヒド

【化148】



20

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ビニル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン (0.05 g, 0.1 mmol) をテトラヒドロフラン (1.7 mL) に溶解した。生成した溶液を0 に冷却し、次に0.16 M 四酸化オスmium水溶液 (0.3 mL, 0.04 mmol) [アルドリッチ、カタログ番号251755] 及び水 (0.1 mL) 中のメタ過ヨウ素酸ナトリウム (140 mg, 0.66 mmol) [アルドリッチ、カタログ番号S1878] を加えた。反応物を室温まで放温し、1時間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を用い、室温で10分間反応を失活させた。この混合物を、セライト床を通して濾過し、このセライト床にジクロロメタンを注いで洗った。有機層を減圧下で濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン中の酢酸エチル (20%のMeOHを含有する75~100%の酢酸エチル) で溶出させて精製し、所望の生成物 (0.053 g, 100%) を得た。LCMS C₂₀H₁₇O₃N₄ (M+H)⁺ に対する : 計算値 : m/z = 361.1 ; 実測値 : 361.2。

30

40

【0323】

工程2 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] エタノール

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - カルボアルデヒド (8 mg, 0.02 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶

50

液に、THF溶液(0.01 mL、0.04 mmol)中の3.0 Mメチルマグネシウムクロリド[アルドリッチ、カタログ番号189901]を0 で滴下した。0 で30分間攪拌を続けた後、飽和塩化アンモニウム水溶液(0.5 mL)を滴下することにより反応を失活させた。生成した混合物を酢酸エチル/飽和食塩水(3:1)で希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出)により精製し、所望の生成物をジアステレオマーの混合物(4 mg、50%)として得た。LCMS $C_{21}H_{21}O_3N_4$ (M+H)⁺に対する:計算値:m/z = 377.2, 実測値:377.1。

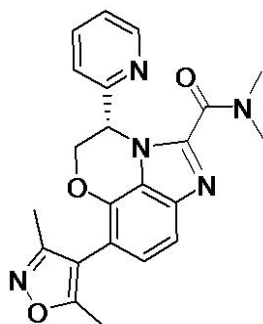
10

【0324】

実施例91

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N,N-ジメチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-カルボキサミド

【化149】

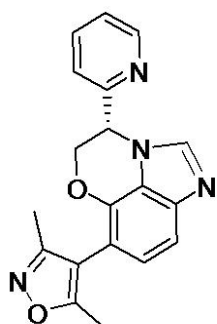


20

実施例92

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

【化150】



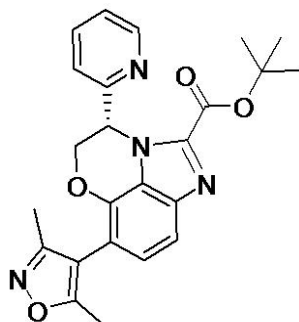
30

実施例93

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-カルボン酸tert-ブチル

40

【化 1 5 1】



10

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5-d][1,4]benzoxazine-2-carbaldehyde (15 mg, 0.042 mmol) 及びジメチルアミン塩酸塩 (0.0041 g, 0.050 mmol) [アルドリッチ、カタログ番号 126365] を、アセトニトリル (1.5 mL) に室温で溶解した。生成した混合物に、硫酸銅 (II) 五水和物 (0.0005 g, 0.002 mmol) [アルドリッチ、カタログ番号 209198]、炭酸カルシウム (0.0046 g, 0.046 mmol) [アルドリッチ、カタログ番号 C6763] 及びデカン溶液 (0.0076 mL, 0.046 mmol) 中の 6.0 M tert-ブチルヒドロペルオキシド [アルドリッチ、カタログ番号 416665] を加えた。反応容器に栓をし、脱気し、40 で 10 時間攪拌した。セライトを通して濾過後、この溶液を濃縮し、生成した残渣を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速 60 mL/分で溶出) により精製し、以下の 3 つの化合物を得た。

20

【0325】

実施例 91 (7.2 mg, 43%)。LCMS $C_{22}H_{22}O_3N_5$ (M+H)⁺ に対する：計算値：m/z = 404.2；実測値：404.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 11.8, 3.9 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

30

【0326】

実施例 92 (2.4 mg, 17%)。LCMS $C_{19}H_{17}O_2N_4$ (M+H)⁺ に対する：計算値：m/z = 333.1；実測値：333.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 4.74 - 4.67 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

40

【0327】

実施例 93 (3.2 mg, 18%)。LCMS $C_{24}H_{25}O_4N_4$ (M+H)⁺ に対する：計算値：m/z = 433.2，実測値：433.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 11.8, 3.9 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

50

5 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.00 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

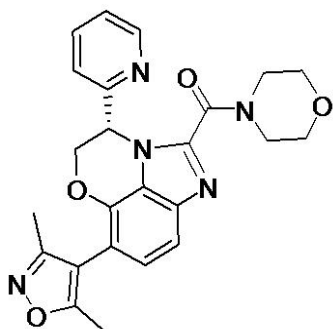
【0328】

実施例94

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

10

【化152】



20

実施例91と同様の方法で、求核剤としてモルホリン[アルドリッチ、カタログ番号252360]を使用して表題の化合物を調製した。分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60mL/分で溶出)により精製し、表題の化合物を得た。LCMS C₂₄H₂₄O₄N₅ (M+H)⁺に対する：計算値：m/z = 446.2, 実測値：446.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.81 (dd, J = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.59 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

30

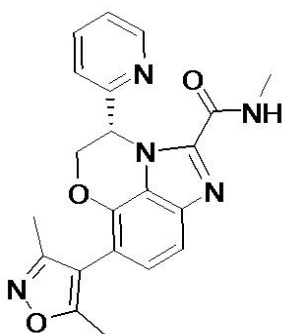
【0329】

実施例95

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-メチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-カルボキサミド

40

【化153】



50

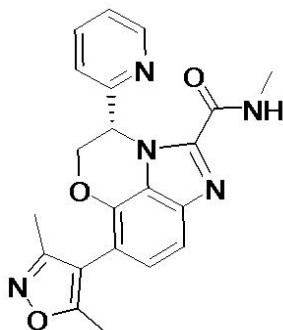
実施例 9 1 と同様の方法で、求核剤としてテトラヒドロフラン溶液 [アルドリッチ、カタログ番号 3 9 5 0 5 6] 中の 2 . 0 M メチルアミンを使用して表題の化合物を調製した。分取 LCMS (X Bridge C 1 8 カラム、0 . 1 % 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速 6 0 m L / 分で溶出) により精製し、表題の化合物を得た。LCMS $C_{21}H_{20}O_3N_5$ ($M+H$)⁺ に対する：計算値： $m/z = 390.2$ ，実測値： 390.2 ；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

【0330】

実施例 9 6

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 5 4】



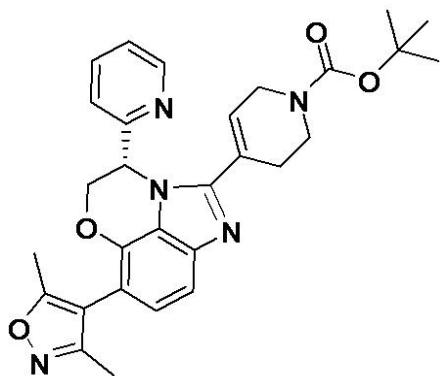
実施例 9 1 と同様の方法で、求核剤としてヒドロキシルアミン塩酸塩 [アルドリッチ、カタログ番号 1 5 9 4 1 7] を使用して表題の化合物を調製した。分取 LCMS (X Bridge C 1 8 カラム、0 . 1 % 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速 6 0 m L / 分で溶出) により精製し、表題の化合物を得た。LCMS $C_{20}H_{18}O_3N_5$ ($M+H$)⁺ に対する：計算値： $m/z = 376.1$ ，実測値： 376.2 ；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

【0331】

実施例 9 7

4 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 5 5】



10

(4S)-2-(クロロ-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン(80 mg、0.2 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(100 mg、0.4 mmol)[アルドリッチ、カタログ番号 CDS015890]、及びリン酸カリウム(0.09 g、0.4 mmol)[アルドリッチ、カタログ番号 P5629]を、1,4-ジオキササン(3 mL)及び水(0.70 mL)中で懸濁させた。生成した混合物を窒素で10分間脱気し、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノピフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(0.008 g、0.01 mmol)[アルドリッチ、カタログ番号 741825]を加えた後、さらに10分間脱気した。この反応混合物を密閉し、50 で16時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン中の酢酸エチル(75~100%)で溶出させて精製し、所望の生成物(98 mg、90%)を得た。LCMS $C_{29}H_{32}O_4N_5$ (M+H)⁺ に対する：計算値：m/z = 514.2, 実測値：514.2; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.11 - 3.72 (m, 2H), 3.51 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

20

30

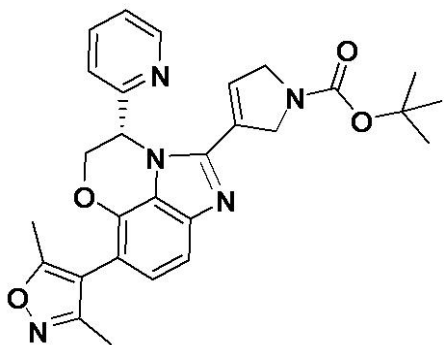
【0332】

実施例 98

3-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

【化 1 5 6】



10

実施例 97 と同様の方法で、Suzuki カップリング試薬として 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル [Combi - Blocks、カタログ番号 FM 2 8 7 9] を使用して表題の化合物を調製した。粗生成物を、ヘキサン中の酢酸エチル (7 5 ~ 1 0 0 %) を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して表題の化合物を得た。LCMS $C_{28}H_{30}O_4N_5$ ($M+H$)⁺ に対する：計算値： $m/z = 500.2$ ，実測値：500.4；¹H NMR (400 MHz， CD_3OD) 8.64 - 8.52 (m，1H)，7.78 - 7.67 (m，1H)，7.43 (d， $J = 8.4$ Hz，1H)，7.39 - 7.29 (m，1H)，7.16 (d， $J = 8.4$ Hz，1H)，6.70 (m，1H)，6.30 (d， $J = 8.5$ Hz，1H)，6.18 (s，1H)，4.95 (d， $J = 11.6$ Hz，1H)，4.69 (s，1H)，4.63 (dd， $J = 11.6, 3.1$ Hz，1H)，4.57 (s，1H)，4.32 (d， $J = 17.3$ Hz，1H)，4.21 (d， $J = 17.6$ Hz，1H)，2.29 (s，3H)，2.15 (s，3H)，1.51 (s，6H)，1.48 (s，3H)。

20

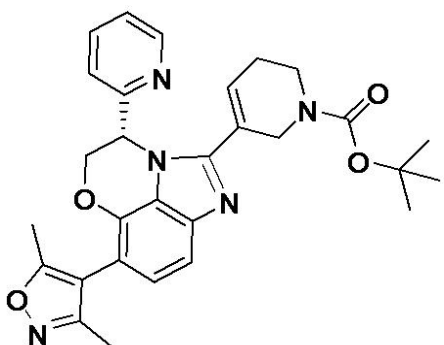
【 0 3 3 3 】

実施例 99

5 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル

30

【化 1 5 7】



40

実施例 97 と同様の方法で、Suzuki カップリング試薬として 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) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル [Anisyn、カタログ番号 CT 6 0 3 1 9 1] を使用して表題の化合物を調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン中の酢酸エチル (7 5 ~ 1 0 0 %) で溶出させて精製し、表題の化合

50

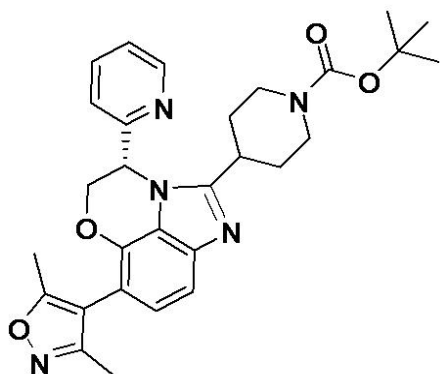
物を得た。LCMS $C_{29}H_{32}O_4N_5$ ($M+H$)⁺ に対する：計算値： m/z
 = 514.2, 実測値：514.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)
 8.56 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.08 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【0334】

実施例100

4 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化158】



4 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (80 mg、0.2 mmol) をメタノール (6 mL) に溶解し、窒素で15分間脱気後、パラジウム炭素 (30 mg、0.02 mmol) [アルドリッチ、カタログ番号130108] を加えた。吸引/窒素ガス再充填サイクルを3回行った後、風船を用いて、1 atmの水素ガスを混合物に充填した。室温で2時間攪拌後、セライトを通して反応混合物を濾過し、その後、このフィルターをメタノール (30 mL) で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン中の酢酸エチル (75 ~ 100%) で溶出させて精製し、所望の生成物 (48 mg、60%) を得た。LCMS $C_{29}H_{34}O_4N_5$ ($M+H$)⁺ に対する：計算値： m/z
 = 516.3, 実測値：516.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)
 8.59 - 8.49 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 11.8, 8.3, 3.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.51 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0335】

実施例101A

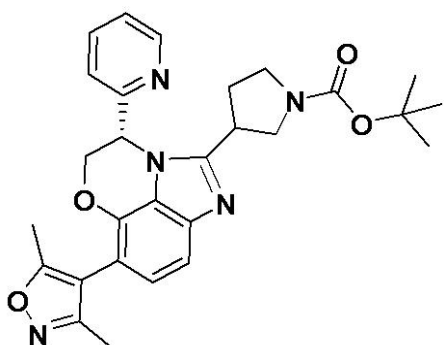
3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (ジアステレオ異性体 1)

実施例101B

3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (ジアステレオ異性体 2)

10

【化159】



20

実施例99と同様の方法で、出発物質として3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを使用して表題の化合物を調製した。分取 LCMS (X Bridge C18カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出)により精製し、表題の化合物を2つのジアステレオ異性体として得た。

【0336】

30

ジアステレオ異性体1。分取 LCMS ピーク I。LCMS $C_{28}H_{32}O_4N_5$ ($M+H$)⁺ に対する：計算値： $m/z = 502.2$ ；実測値：502.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.77 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 6H)。

40

【0337】

ジアステレオ異性体2。分取 LCMS ピーク II。LCMS $C_{28}H_{32}O_4N_5$ ($M+H$)⁺ に対する：計算値： $m/z = 502.2$ ；実測値：502.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 - 6.73 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.49 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11

50

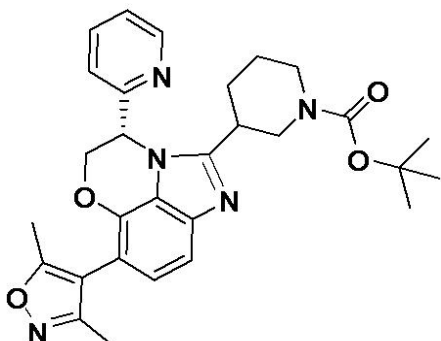
- 1.82 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0338】

実施例102

3 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化160】



10

実施例100と同様の方法で、出発物質として5 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチルを使用して表題の化合物を調製した。分取LCMS (X Bridge C18カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出) により精製し、表題の化合物を得た。LCMS C₂₉H₃₄O₄N₅ (M+H)⁺ に対する：計算値：m/z = 516.3, 実測値：516.2。

20

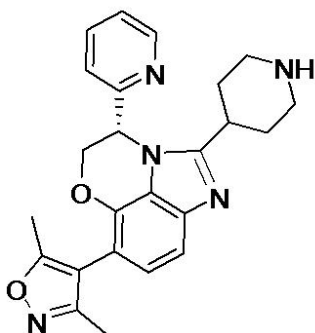
【0339】

実施例103

(4S) - 2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン

30

【化161】



40

4 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (3 mg、0.006 mmol) を室温でメタノール (0.5 mL) に溶解し、ジオキササン溶液 (0.5 mL、2 mmol) 中の 4.0 M 塩化水素 [アルドリッチ、カタログ番号 345547] を加えた。生成した混合物を室温で10分間攪拌した。窒素ガスを流しながら溶媒を除去した。分取LCMS (X Bridge C18カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出) により精製し、表題の化合物 (1.8 mg、70%) を得た。LCMS C₂₄H₂₆O₂N₅ (M+H)⁺ に対する：計算値：m/z = 416.2, 実測値：416.

50

2。

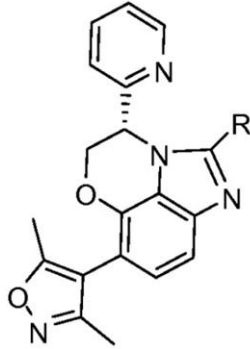
【0340】

実施例104～108

表4に示す、実施例104～108の化合物の調製に使用した実験手順は、実施例103の化合物の合成に使用した手順と同様であった。

【表4-1】

表4



実施例番号	名称	R
104	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン	
105	(4S)-2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン	
106A	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-2-ピロリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン (ジアステレオマー1)	
106B	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-2-ピロリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン (ジアステレオマー2)	

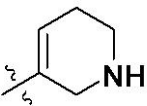
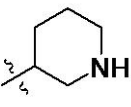
10

20

30

40

【表 4 - 2】

実施例番号	名称	R
107	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-2-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン	
108	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ピペリジン-3-イル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン (ジアステレオ異性体の混合物)	

10

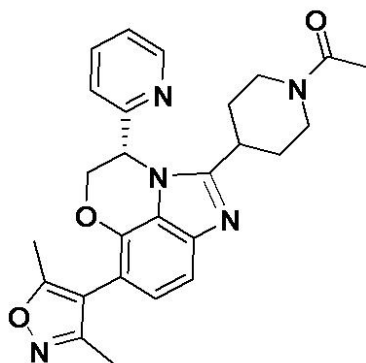
【0341】

実施例 109

(4S)-2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

20

【化 162】



30

4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(8.8 mg、0.017 mmol)のメタノール(1 mL)溶液に、ジオキササン溶液(1 mL)中の4.0 M塩化水素を室温で加えた。生成した混合物を室温で10分間攪拌した。次に窒素流下で溶媒を蒸発させた。生成した残渣にトリエチルアミン(0.23 mL、1.7 mmol)を加えた後、塩化アセチル(0.029 mL、0.41 mmol)を加えた。次にこの混合物を窒素流下、室温で5分間攪拌し、その後、溶媒と残留試薬を除去した。分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出)により精製し、表題の化合物(6.3 mg、81%)を得た。LCMS C₂₆H₂₈O₃N₅ (M+H)⁺に対する：計算値：m/z = 458.2, 実測値：458.2。

40

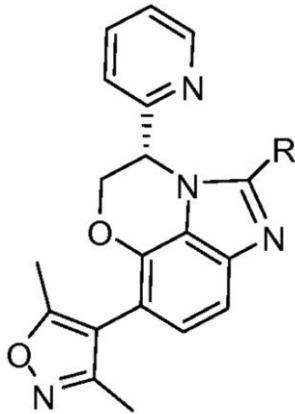
【0342】

実施例 110 ~ 121

表 5 に示す、実施例 110 ~ 121 の化合物の調製に使用した実験手順は、実施例 109 の合成に使用した手順と同様であった。

【表 5 - 1】

表 5



実施例番号	名称	R	反応温度
110	(4S)-2-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		23 °C
111	(4S)-2-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		23 °C
112	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		0 °C

10

20

30

40

【表 5 - 2】

実施例番号	名称	R	反応温度
113A	(4S)-2-(1-アセチルピロリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン (ジアステレオマー1)		23 °C
113B	(4S)-2-(1-アセチルピロリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン (ジアステレオマー2)		23 °C
114A	(4S)-2-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル]-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン (ジアステレオマー1)		23 °C
114B	(4S)-2-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル]-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン (ジアステレオマー2)		23 °C

10

20

30

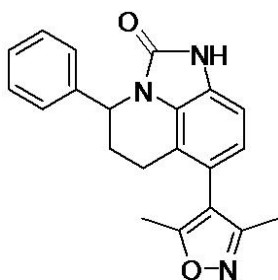
【表 5 - 3】

実施例番号	名称	R	反応温度
115	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-[1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン (ジアステレオマーの混合物)		0 °C
116	(4S)-2-(1-アセチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		23 °C
117	(4S)-2-(1-アセチルピペリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン (ジアステレオマーの混合物)		23 °C
118	(4S)-2-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン (ジアステレオマーの混合物)		23 °C
119	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン (ジアステレオマーの混合物)		0 °C

実施例 120

7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ[4, 5, 1 - ij]キノリン - 2 (1H) - オン

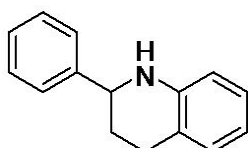
【化163】



10

工程 1 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン

【化164】



2 - フェニルキノリン (0.248 g, 1.21 mmol) [アルドリッチ、カタログ番号 299650] の酢酸 (6.0 mL) 溶液を、ボラン-ピリジン錯体 (0.605 mL, 5.99 mmol) で処理し、室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、3 M 水酸化ナトリウム溶液 (70 mL)、水 (20 mL) 及び飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の油状物質を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン ~ 25% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 (0.247 g, 98%) をラセミ体混合物として得た。LCMS $C_{15}H_{16}N$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 210.1$; 実測値: 210.1。

20

【0344】

工程 2 N - メトキシ - 2 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - カルボキサミド

30

【化165】



2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (2.13 g, 10.2 mmol) 及びトリエチルアミン (4.26 mL, 30.5 mmol) のテトラヒドロフラン (30.0 mL) 溶液を、トリホスゲン (3.20 g, 10.8 mmol) のテトラヒドロフラン (38.0 mL) 溶液に 0 で加えた。この反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、メトキシカルボキサミド (1.70 g, 20.3 mmol) 及びトリエチルアミン (4.26 mL, 30.5 mmol) で処理し、室温でさらに 19 時間攪拌した。この反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の油状物質を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン ~ 70% 酢酸エチル/ヘキサン、酢酸エチルは 5% メタノールを含有する) により精製して、所望の生成物 (2.25 g, 78%) をラセミ体混合物として得た。LCMS $C_{17}H_{19}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 283.1$; 実測値: 283.1。

40

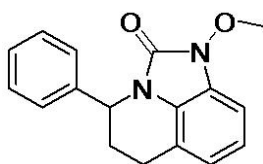
【0345】

工程 3 1 - メトキシ - 4 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ[4, 5,

50

1 - i j]キノリン - 2 (1 H) - オン

【化 1 6 6】



[I , I - ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (1 . 5 9 g , 3 . 6 9 mmol) を 4 部分にわけて、 2 0 分かけて N - メトキシ - 2 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - カルボキサミド (0 . 8 6 9 g , 3 . 0 8 mmol) のクロロホルム (2 3 . 2 mL) 溶液を処理した。生成した混合物を 0 で 3 0 分攪拌し、室温で 3 0 分間攪拌した。次にこの反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (4 0 mL) で希釈し、ジクロロメタン (5 0 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の油状物質を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 0 0 % ヘキサン ~ 7 0 % 酢酸エチル / ヘキサン、酢酸エチルは 5 % メタノールを含有する) により精製して、所望の生成物 (0 . 5 7 6 g , 6 6 %) をラセミ体混合物として得た。LCMS $C_{17}H_{17}N_2O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 2 8 1 . 1 ; 実測値 : 2 8 1 . 1 。

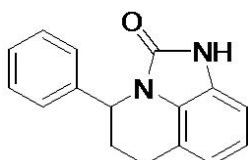
10

【 0 3 4 6】

工程 4 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン

20

【化 1 6 7】



エタノール (3 5 . 9 mL , 6 1 5 mmol) 中の 1 - メトキシ - 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 5 7 5 g , 2 . 0 5 mmol) の懸濁液を加熱して残留する固体を溶解し、生成した溶液を室温まで冷却した。この溶液を酢酸 (0 . 2 3 3 mL , 4 . 1 0 mmol) で処理し、窒素で脱気し、パラジウム触媒 (0 . 5 7 5 g , 1 0 0 wt %) (1 0 % 炭素担持 Pd 、 D e g u s s a 型) で処理し、17 時間水素化した。この反応混合物を濾過し、触媒をエタノール及びメタノールで洗浄した。次に濾液を濃縮して、所望の生成物 (0 . 4 3 6 g , 8 5 %) をラセミ体混合物として得た。これをさらなる精製なしで使用した。LCMS $C_{16}H_{15}N_2O$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 2 5 1 . 1 ; 実測値 : 2 5 1 . 1 。

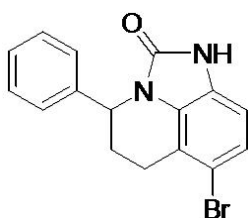
30

【 0 3 4 7】

工程 5 7 - ブロモ - 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン

40

【化 1 6 8】



アセトニトリル (1 0 . 0 mL) 及び酢酸 (2 . 4 2 mL) 中の 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 0 0 g , 0 . 7 9 9 mmol) の懸濁液を加熱して残留する固体を溶解し、生成した溶液

50

を0 まで冷却した。N - プロモスクシンイミド (0 . 1 4 4 g、0 . 8 0 7 m m o l) のアセトニトリル (3 . 0 m L) 溶液を滴下して、生成した溶液を0 で処理し、その後0 で1時間攪拌した。この反応混合物を残渣になるまで濃縮し、これをクロロホルム (5 0 m L) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (4 0 m L) 及び飽和食塩水 (2 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 0 0 % ヘキサン ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン、酢酸エチルは5 % メタノールを含有する) により精製して、所望の生成物 (0 . 1 7 7 g、6 7 %) を、ラセミ体混合物とさらなる他の臭素付加異性体、8 - プロモ - 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン (これは分離されなかった) として、4 . 4 : 1 の比で得た。LCMS $C_{16}H_{14}BrN_2O$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 2 9 . 0 , 3 3 1 . 0 ; 実測値 : 3 2 9 . 0 , 3 3 1 . 0。

【 0 3 4 8 】

工程 6 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン

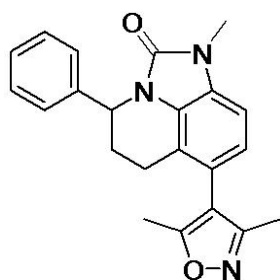
1 , 2 - ジメトキシエタン (1 . 2 1 m L) 及び水 (0 . 3 0 3 m L) 中の7 - プロモ - 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 5 0 g、0 . 1 5 m m o l) (微量異性体として8 - プロモ - 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オンを有する異性体の4 . 4 : 1 混合物)、(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ボロン酸 (1 0 . 7 m g、0 . 0 7 5 9 m m o l)、及び炭酸セシウム (9 9 . 0 m g、0 . 3 0 4 m m o l) の混合物を、窒素で5分間脱気した。この反応混合物をPEPPSI - IPr (5 . 2 m g、0 . 0 0 7 6 m m o l) [アルドリッチ、カタログ番号669032]で処理し、窒素で5分間脱気し、90 で1時間加熱した。次にこの反応混合物を酢酸エチル (2 5 m L) 及び水 (2 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の残渣を得た。分取LCMS (X B r i d g e C 1 8 カラム、0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速60 mL / 分で溶出) により精製し、所望の生成物 (1 4 . 7 m g、2 8 %) をラセミ体混合物として得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 0 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 0 (m , 3 H) , 7 . 0 8 - 6 . 9 5 (m , 3 H) , 6 . 8 8 - 6 . 7 6 (m , 1 H) , 5 . 5 4 (s , 1 H) , 2 . 4 5 - 1 . 9 6 (m , 1 0 H) ; LCMS $C_{21}H_{20}N_3O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 4 6 . 2 ; 実測値 : 3 4 6 . 1。

【 0 3 4 9 】

実施例 1 2 1

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン

【 化 1 6 9 】



7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン (1 0 . 7 g、0 . 0 3 1 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 0 m L) 溶液を、炭酸セ

シウム (20.2 g、0.062 mmol) で処理し、その後ヨウ化メチル (2.9 μ L、46.5 μ mol) で処理し、室温で16時間攪拌した。分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出) により精製し、所望の生成物 (8.2 mg、74%) をラセミ体混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 - 7.20 (m, 3H), 7.03 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.48 - 2.11 (m, 7H), 2.09 - 1.84 (m, 3H); LCMS C₂₂H₂₂N₃O₂ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 360.2; 実測値: 360.1。

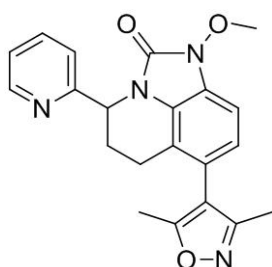
10

【0350】

実施例122

トリフルオロ酢酸 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-メトキシ-4-ピリジン-2-イル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

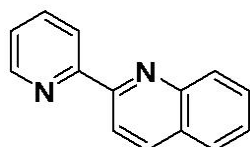
【化170】



20

工程1 2-ピリジン-2-イルキノリン

【化171】



30

2-ブロモキノリン (1.00 g、4.81 mmol) [アルドリッチ、カタログ番号 716278] の N,N-ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 溶液 (窒素で脱気) を、2-(トリブチルスタニル)ピリジン (1.83 mL、4.81 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.337 g、0.481 mmol) で処理した。この反応混合物を窒素で5分間脱気し、110 で17時間加熱した。次にこの反応混合物を水 (50 mL) 及びエーテル (50 mL) で希釈し、セライトを通して濾過した。固体をさらなるエーテル (150 mL) で洗浄した。濾液を水 (150 mL) 及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の残渣を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン~70% 酢酸エチル/ヘキサン、酢酸エチルは5% メタノールを含有する) により精製して、所望の生成物 (0.771 g、78%) を得た。LCMS C₁₄H₁₁N₂ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 207.1; 実測値: 207.1。

40

【0351】

工程2 2-ピリジン-2-イル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化172】



ベンゼン (18.6 mL) 中の 2-ピリジン-2-イルキノリン (0.767 g、3.

50

72 mmol)、1,4-ジヒドロ-3,5-ジカルボエトキシ-2,6-ジメチルピリジン(2.17 g、8.55 mmol)、及びリン酸水素ジフェニル(0.0093 g、0.037 mmol)の懸濁液を、60 で10時間加熱した。この反応混合物を2-フェニルキノリン(0.305 g、1.49 mmol)で処理し、60 で3時間加熱した。次にこの反応混合物を濃縮して粗製の固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(100%ヘキサン~50%酢酸エチル/ヘキサン[酢酸エチルは5%メタノールを含有した])により精製して、所望の生成物(0.735 g、94%)をラセミ体混合物として得た。LCMS $C_{14}H_{15}N_2$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 211.1$ ； 実測値： 211.1 。

【0352】

工程3 N-メトキシ-2-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

【化173】

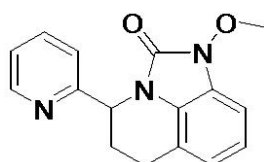


2-ピリジン-2-イル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(0.723 g、3.44 mmol)の塩化メチレン(10.3 mL)溶液を、メトキシカルバミン酸4-ニトロフェニル(0.948 g、4.47 mmol)(Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 109-116)で処理し、その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.20 mL、6.88 mmol)を滴下し、生成した混合物を室温で1.5時間攪拌した。次にこの反応混合物を、水(25 mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム(25 mL)に注ぎ、ジクロロメタン(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の油性固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(100%ヘキサン~20%酢酸エチル/ヘキサン[酢酸エチルは5%メタノールを含有した])により精製して、所望の生成物(0.923 g、95%)をラセミ体混合物として得た。LCMS $C_{16}H_{18}N_3O_2$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 284.1$ ； 実測値： 284.0 。

【0353】

工程4 1-メトキシ-4-ピリジン-2-イル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

【化174】



この化合物は、出発物質としてN-メトキシ-2-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミドを使用して、実施例120、工程3の手順に従って合成した。LCMS $C_{16}H_{16}N_3O_2$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 282.1$ ； 実測値： 282.0 。

【0354】

工程5 7-ブromo-1-メトキシ-4-ピリジン-2-イル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

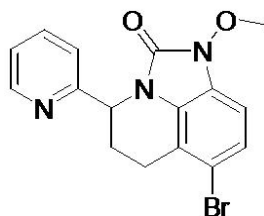
10

20

30

40

【化 175】



この化合物は、出発物質として 1 - メトキシ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オンを使用して、実施例 120、工程 5 の手順に従って合成した。LCMS $C_{16}H_{15}BrN_3O_2$ (M + H)⁺ に対する計算値：m/z = 360.0, 362.0; 実測値：359.9, 361.9。

10

【0355】

工程 6 トリフルオロ酢酸 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メトキシ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン

tert - ブチルアルコール (1 . 22 mL) 及び水 (0 . 612 mL) 中の 7 - ブロモ - 1 - メトキシ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン (0 . 132 g、0 . 367 mmol) (臭素付加異性体の混合物として)、及びフッ化セシウム (0 . 195 g、1 . 29 mmol) の懸濁液を、窒素で 10 分間脱気した。この反応混合物を (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ボロン酸 (0 . 0518 g、0 . 367 mmol) で処理し、その後 4 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) - N , N - ジメチルアニリン - ジクロロパラジウム (2 : 1) (5 . 2 mg、7 . 35 μmol) を加えた。この混合物をさらに 5 分間窒素で脱気し、80 で 1 . 5 時間加熱し、フッ化セシウム (0 . 0558 g、0 . 367 mmol)、(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ボロン酸 (0 . 104 g、0 . 735 mmol) 及び 4 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) - N , N - ジメチルアニリン - ジクロロパラジウム (2 : 1) (5 . 20 mg、0 . 00735 mmol) で処理し、窒素で脱気し、100 で 14 時間撹拌した。この反応混合物を、酢酸エチル (40 mL) 及び水 (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製の残渣を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン ~ 20% 酢酸エチル / ヘキサン、酢酸エチルは 5% メタノールを含有する) により精製して、粗生成物を得た。所望の生成物 (0 . 923 g、95%) をラセミ体混合物として得た。分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0 . 1% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速 60 mL / 分で溶出) によりさらなる精製を行い、所望の生成物 (95 mg、53%) をラセミ体混合物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆)

20

30

40

8 . 52 (d, J = 4 . 3 Hz, 1H), 7 . 84 (dd, J = 7 . 5 Hz, 1H), 7 . 42 - 7 . 31 (m, 1H), 7 . 31 - 7 . 23 (m, 1H), 7 . 18 (d, J = 7 . 9 Hz, 1H), 7 . 04 - 6 . 90 (m, 1H), 5 . 44 (s, 1H), 4 . 02 (s, 3H), 2 . 54 - 2 . 46 (m, 3H), 2 . 45 - 2 . 31 (m, 2H), 2 . 29 - 2 . 16 (m, 2H), 2 . 08 (d, J = 25 . 9 Hz, 3H); LCMS $C_{21}H_{21}N_4O_3$ (M + H)⁺ に対する計算値：m/z = 377.2; 実測値：377.0。

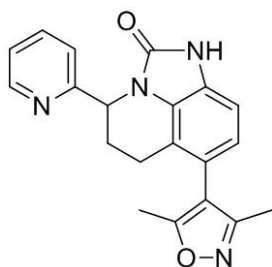
【0356】

実施例 123

トリフルオロ酢酸 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン

50

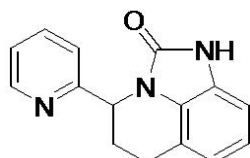
【化176】



工程1 4-ピリジン-2-イル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

10

【化177】



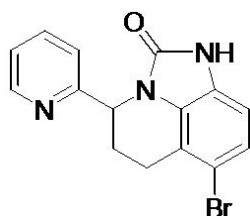
この化合物は、出発物質として1-メトキシ-4-ピリジン-2-イル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンを使用して、実施例120、工程4の手順に従って合成した。LCMS $C_{15}H_{14}N_3O$ (M+H)⁺ に対する計算値： $m/z = 252.1$ ；実測値： 252.1 。

20

【0357】

工程2 7-プロモ-4-ピリジン-2-イル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

【化178】



この化合物は、出発物質として4-ピリジン-2-イル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンを使用して、実施例120、工程5の手順に従って合成した。LCMS $C_{15}H_{13}BrN_3O$ (M+H)⁺ に対する計算値： $m/z = 330.0, 332.0$ ；実測値： $329.9, 331.9$ 。

30

【0358】

工程3 トリフルオロ酢酸7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

この化合物は、出発物質として7-プロモ-4-ピリジン-2-イル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンを使用して、実施例120、工程6の手順に従って合成した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.89 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.72 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.55 - 2.28 (m, 5H), 2.27 - 1.89 (m, 5H)；LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_2$ (M+H)⁺ に対する計算値： $m/z = 347.1$ ；実測値： 347.1 。

40

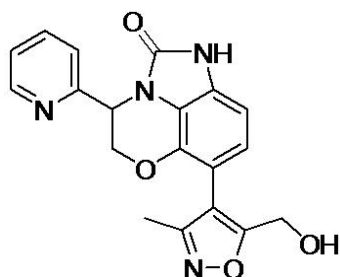
【0359】

50

実施例 1 2 4

7 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

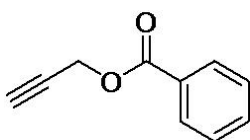
【化 1 7 9】



10

工程 1 安息香酸プロパ - 2 - イン - 1 - イル

【化 1 8 0】



塩化ベンゾイル (2 0 . 0 m L 、 1 7 2 m m o l) を 0 で 5 分 かけて 加 え 、 塩 化 メ チ レ ン (4 9 6 m L) 及 び ト リ エ チ ル ア ミ ン (4 7 . 9 m L 、 3 4 4 m m o l) 中 の 2 - プ ロ ピ ン - 1 - オ ー ル (1 0 . 0 m L 、 1 7 2 m m o l) の 溶 液 を 処 理 し た 。 こ の 反 応 混 合 物 を 0 で 3 0 分 間 攪 拌 し 、 そ の 後 さ ら に 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 こ の 反 応 混 合 物 を 水 (3 0 0 m L) で 失 活 さ せ た 。 水 層 を 分 離 し 、 ジ ク ロ ロ メ タ ン (2 x 2 0 0 m L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 水 (2 x 2 0 0 m L) 及 び 飽 和 食 塩 水 (1 0 0 m L) で 洗 浄 し 、 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し て 濾 過 し 、 濃 縮 し て 所 望 の 生 成 物 (2 7 g 、 9 8 %) を 得 た 。 こ れ を さ ら な る 精 製 な し で 使 用 し た 。 L C M S C ₁₀ H ₉ O ₂ (M + H) ⁺ に 対 す る 計 算 値 : m / z = 1 6 1 . 1 ; 実 測 値 : 1 6 1 . 0 。

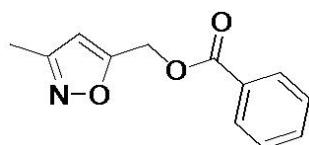
20

【 0 3 6 0 】

工程 2 安息香酸 (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) メチル

30

【化 1 8 1】



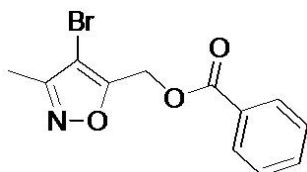
安息香酸プロパ - 2 - イン - 1 - イル (2 6 . 0 g 、 1 6 2 m m o l) の ク ロ ロ ホ ル ム (5 9 8 m L) 溶 液 を 、 ト リ エ チ ル ア ミ ン (1 1 . 3 m L 、 8 1 . 2 m m o l) 及 び ア セ ト ア ル ド キ シ ム (1 4 . 4 g 、 2 4 4 m m o l) で 処 理 し た 。 こ の 反 応 混 合 物 を 0 に 冷 却 し 、 次 亜 塩 素 酸 ナ ト リ ウ ム (5 5 1 m L 、 4 8 7 m m o l) (市 販 等 級 、 ~ 5 % 水 溶 液) で 処 理 し 、 室 温 で 一 晩 攪 拌 し た 。 層 を 分 割 し 、 水 層 を ジ ク ロ ロ メ タ ン (2 x 2 0 0 m L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 水 及 び 飽 和 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し て 濾 過 し 、 濃 縮 し て 粗 生 成 物 を 得 た 。 フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (1 0 0 % ヘ キ サ ン ~ 3 0 % 酢 酸 エ チ ル / ヘ キ サ ン) に よ り 精 製 し て 、 所 望 の 生 成 物 (2 0 . 1 g 、 5 7 %) を 得 た 。 L C M S C ₁₂ H ₁₂ N O ₃ (M + H) ⁺ に 対 す る 計 算 値 : m / z = 2 1 8 . 1 ; 実 測 値 : 2 1 8 . 1 。

40

【 0 3 6 1 】

工程 3 安息香酸 (4 - プロモ - 3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) メチル

【化182】



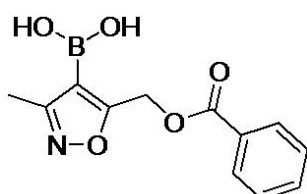
安息香酸（3-メチルイソキサゾール-5-イル）メチル（20.1 g、92.4 mmol）の酢酸（77.3 mL）溶液を、N-ブロモスクシンイミド（19.7 g、111 mmol）で処理し、密閉管内において90 で4時間加熱した。この反応混合物を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（100% ヘキサン～20% 酢酸エチル/ヘキサン）により精製して、所望の生成物（21.6 g、79%）を得た。LCMS $C_{12}H_{11}BrNO_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 296.0, 298.0$ ；実測値： $296.0, 298.0$ 。

10

【0362】

工程4 {5-[(ベンゾイルオキシ)メチル]-3-メチルイソキサゾール-4-イル} ボロン酸

【化183】



20

ビス（アセトニトリル）パラジウム（II）クロリド（0.40 g、1.6 mmol）及び2'-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-N,N-ジメチルピフェニル-2-アミン（2.10 g、5.34 mmol）を含有するフラスコを真空引きし、窒素で再充填した（3サイクルを繰り返した）。安息香酸（4-プロモ-3-メチルイソキサゾール-5-イル）メチル（14.9 g、50.4 mmol）（1,4-ジオキサン（32 mL）溶液として）を添加し、その後、テトラヒドロフラン（85.7 mL）中の1.0 M 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、及びトリエチルアミン（21.1 mL、151 mmol）を加えた。生成した混合物を窒素で5分間バブリングし、次に100 で1時間加熱した。次にこの反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製のボロン酸エステルを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（100% ヘキサン～40% 酢酸エチル/ヘキサン）により精製して、中間体ボロン酸エステルを得た。精製したボロン酸エステルをテトラヒドロフラン（110 mL）に溶解し、水（50 mL）で希釈し、過塩素酸ナトリウム（20.3 g、94.7 mmol）で処理した。この反応混合物を15分間勢いよく攪拌し、1.0 M 塩酸（64.0 mL）で処理し、室温で2時間攪拌した。次にこの反応混合物を酢酸エチル（3×60 mL）で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗製のボロン酸を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して所望（2.2 g）の生成物を得た。濾液を濃縮し、生成した残渣をヘキサンで洗浄して、さらなる生成物（4.85 g）（全量7.05 g、合わせた収率54%）を得た。LCMS $C_{12}H_{13}BNO_5$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 262.1$ ；実測値： 262.1 。

30

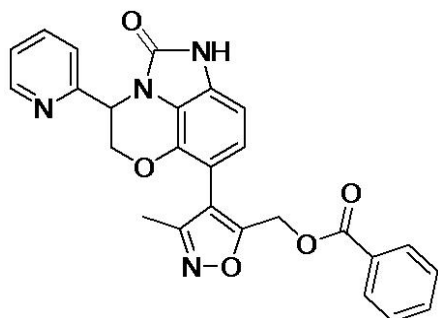
40

【0363】

工程5 [3-メチル-4-(2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-7-イル)イソキサゾール-5-イル]安息香酸メチル

50

【化184】



10

1, 4 - ジオキサソラン (15.7 mL) 及び水 (4 mL) 中の 7 - プロモ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (687 mg、2.07 mmol) 及び { 5 - [(ベンゾイルオキシ) メチル] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル } ボロン酸 (1.08 g、4.14 mmol) の溶液を窒素で脱気した。この反応混合物を [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (1:1) (253 mg、0.310 mmol) で処理し、窒素で脱気し、密閉容器内において 80 で 30 分間加熱した。この反応混合物を { 5 - [(ベンゾイルオキシ) メチル] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル } ボロン酸 (1.08 g、4.14 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (1:1) (10 mg、12.2 μmol) で処理し、窒素で脱気して、80 でさらに 30 分間加熱した。次にこの反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100% 酢酸エチル [酢酸エチルは 5% メタノールを含有した]) により精製して、所望の生成物 (0.589 g、58%) をラセミ体混合物として得た。LCMS $C_{26}H_{21}N_4O_5$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 469.1$; 実測値: 469.1。

20

【0364】

工程 6 7 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン

30

テトラヒドロフラン (1.0 mL) 及びメタノール (1.0 mL) 中の安息香酸 [3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 7 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル] メチル (15.0 mg、0.0320 mmol) の溶液を、2.0 M 水酸化リチウム水溶液 (0.10 mL、0.20 mmol) で処理し、室温で 20 分間撹拌した。この反応混合物を 6 N 塩酸 (~ pH 約 2) で失活させ、その後濃縮した。分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速 30 mL / 分で溶出) により精製し、所望の生成物 (8 mg、69%) をラセミ体混合物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.77 (dd, J = 11.4, 1.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.06 (s, 3H); LCMS $C_{19}H_{17}N_4O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 365.1$; 実測値: 365.1。

40

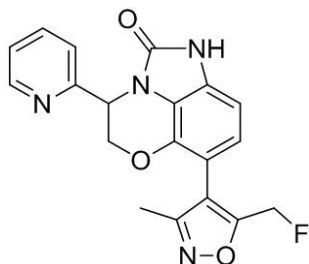
50

【0365】

実施例125

トリフルオロ酢酸 7 - [5 - (フルオロメチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 4 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【化185】



10

7 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルイソキサゾール - 4 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (15 . 0 mg、0 . 0412 mmol) の塩化メチレン (0 . 30 mL) 溶液を - 78 に冷却し、ジメチルアミノ硫黄トリフルオリド (6 . 03 mg、0 . 0453 mmol) で処理し、室温まで一晩放温した。次にこの反応混合物を濃縮して粗製の残渣を得た。分取 LCMS (X Bridge C18 カラム、0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速 30 mL / 分で溶出) により精製し、所望の生成物 (8 mg、40 %) をラセミ体混合物として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8 . 59 (d, J = 4 . 2 Hz, 1H), 7 . 89 (ddd, J = 7 . 8, 7 . 8, 1 . 7 Hz, 1H), 7 . 43 (dd, J = 7 . 5, 5 . 0 Hz, 1H), 7 . 20 (d, J = 7 . 9 Hz, 1H), 6 . 97 (d, J = 8 . 1 Hz, 1H), 6 . 90 (d, J = 8 . 1 Hz, 1H), 5 . 60 (dd, J = 2 . 7, 2 . 7 Hz, 1H), 5 . 37 (s, 1H), 5 . 21 (s, 1H), 4 . 82 (dd, J = 11 . 5, 2 . 6 Hz, 1H), 4 . 52 (dd, J = 11 . 5, 3 . 2 Hz, 1H), 2 . 19 (s, 3H); LCMS C₁₉H₁₆FN₄O₃ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 367 . 1 ; 実測値 : 367 . 1。

20

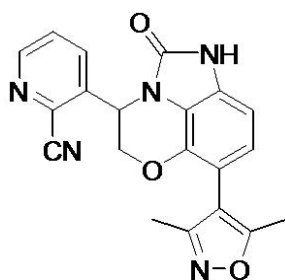
30

【0366】

実施例126

3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボニトリル

【化186】



40

工程1 2 - プロモ - 1 - (2 - プロモピリジン - 3 - イル) エタノン

【化187】



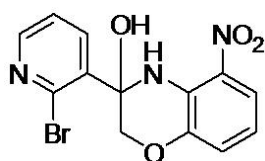
1 - (2 - ブロモピリジン - 3 - イル) エタノン (2.10 g、10.5 mmol) の酢酸 (28.0 mL) 溶液を臭素 (595 μ L、11.5 mmol) で処理し、90 で1時間加熱した。この反応混合物を、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (2 \times 80 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン ~ 30% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 (2.15 g、73%) を得た。LCMS $C_7H_6Br_2NO$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 277.9, 279.9, 281.9$; 実測値: 277.7, 279.7, 281.8。

10

【0367】

工程2 3 - (2 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 5 - ニトロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オール

【化188】



20

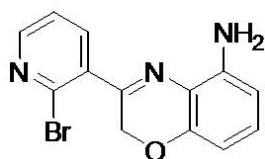
塩化メチレン (77.1 mL) 及び水 (19.3 mL) 中の 2 - ブロモ - 1 - (2 - ブロモピリジン - 3 - イル) エタノン (2.15 g、7.71 mmol) の溶液を、炭酸カリウム (2.13 g、15.4 mmol)、テトラ - N - ブチルアンモニウムブロミド (500 mg、1.50 mmol)、及び 2 - アミノ - 3 - ニトロフェノール (1.31 g、8.48 mmol) で処理し、40 で5時間加熱した。次にこの反応混合物を飽和食塩水で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (2 \times 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン ~ 35% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 (2.45 g、90%) をラセミ体混合物として得た。LCMS $C_{13}H_{11}BrN_3O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 352.0, 354.0$; 実測値: 351.7, 353.8。

30

【0368】

工程3 3 - (2 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン

【化189】



40

エタノール (33.5 mL) 中の鉄 (1.71 g、30.7 mmol) (< 10 μ m) の懸濁液を、1.0 M 塩酸 (3.1 mL、3.1 mmol) で処理し、60 で2時間攪拌した。次のこの混合物を 55 ~ 60 に冷却し、5.0 M 塩化アンモニウム水溶液 (5.3 mL、26.4 mmol) で処理し、その後 3 - (2 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 5 - ニトロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オール (2.16 g、6.13 mmol、5 mL のエタノールで洗浄した) を加えた。生成した懸

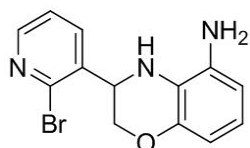
50

濁液を60～65℃で2時間撹拌した。この懸濁液をアセトニトリルで約100mLに希釈し、セライトを通して濾過した。固体をさらなるアセトニトリルで洗浄し、濾液を濃縮して固体を得た。この固体を酢酸エチルに溶解し、その後硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して所望の生成物(1.85g、99%)を得た。これをさらなる精製なしで使用した。LCMS $C_{13}H_{11}BrN_3O$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 304.0, 306.0; 実測値: 304.0, 306.0。

【0369】

工程4 トリス-トリフルオロ酢酸3-(2-ブロモピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン

【化190】

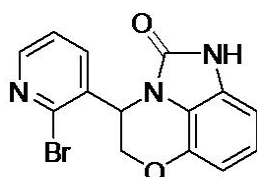


エタノール(20.0mL)及び水(4.0mL)水中の3-(2-ブロモピリジン-3-イル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン(1.85g、6.08mmol)の懸濁液をテトラヒドロホウ酸ナトリウム(460mg、12.2mmol)で処理し、室温で一晩撹拌した。この混合物をさらなるテトラヒドロホウ酸ナトリウム(200mg、5.3mmol)で処理し、90℃で2時間加熱した。この反応混合物を酢酸で失活させ、酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60mL/分で溶出)により精製し、所望の生成物(1.69g、66%)をラセミ体混合物として得た。LCMS $C_{13}H_{13}BrN_3O$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 306.0, 308.0; 実測値: 305.9, 307.9。

【0370】

工程5 4-(2-ブロモピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-d] [1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化191】



トリス-トリフルオロ酢酸3-(2-ブロモピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン(1.69g、4.01mmol)の酢酸エチル(17.8mL)溶液を、N,N-カルボニルジイミダゾール(0.78g、4.8mmol)を用いて50℃で処理し、50℃で1時間撹拌した。次にこの反応混合物を0℃に冷却した。生成した沈殿を濾過により回収し、エーテルで洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を得た。分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速30mL/分で溶出)により精製し、所望の生成物をラセミ体混合物として得た。これを沈殿物質と合わせた(全量0.970g、合わせた収率73%)。LCMS $C_{14}H_{11}BrN_3O_2$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 332.0, 334.0; 実測値: 331.8, 333.8。

【0371】

工程6 3-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-d] [1,4]ベンゾオキサジン-4-イル)ピリジン-2-カルボニトリル

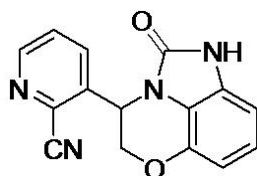
10

20

30

40

【化192】

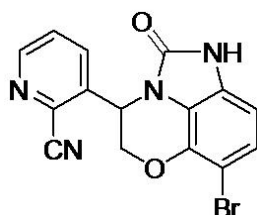


N, N - ジメチルホルムアミド (20 . 4 m L) 中の 4 - (2 - プロモピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (964 mg、2 . 90 mmol)、シアン化亜鉛 (1 . 00 g、8 . 70 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (335 mg、0 . 290 mmol) の懸濁液を脱気し、マイクロ波発生器で、160 で20分間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を熱い酢酸エチルに懸濁させ、ヘキサンで2倍量に希釈すると、固体沈殿となった。この固体を濾過により回収し、酢酸エチルで洗浄して所望の生成物 (656 mg) を得た。濾液を濃縮して残渣を得て、これを分取LCMS (X B r i d g e C 18カラム、0 . 1 % 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速60 mL / 分で溶出) により精製し、所望の生成物をラセミ体混合物として得た。これを沈殿物質と合わせた (全量0 . 709 g、合わせた収率88%)。LCMS C₁₅H₁₁N₄O₂ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 279 . 1 ; 実測値 : 278 . 9。

【0372】

工程7 3 - (7 - プロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル

【化193】



3 - (2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル (709 mg、2 . 548 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (25 . 0 m L) 溶液を N - プロモスクシンイミド (630 mg、3 . 54 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。分取LCMS (X B r i d g e C 18カラム、0 . 1 % 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速60 mL / 分で溶出) により精製し、所望の生成物 (0 . 44 g、48%) をラセミ体混合物として得た。LCMS C₁₅H₁₀BrN₄O₂ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 357 . 0 , 359 . 0 ; 実測値 : 356 . 8 , 358 . 8。

【0373】

工程8 3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボニトリル

4 - (ジ - t e r t - プチルホスフィン) - N, N - ジメチルアニリン - ジクロロパラジウム (2 : 1) (11 . 5 mg、0 . 0162 mmol)、フッ化セシウム (574 mg、3 . 78 mmol)、3 - (7 - プロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル) ピリジン - 2

- カルボニトリル (386 mg、1.01 mmol) 及び (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) ボロン酸 (533 mg、3.78 mmol) を含有する密閉管を減圧し、窒素で再充填した (3 回繰り返した)。この密閉管に 1-ブタノール (4.92 mL) 及び水 (1.2 mL) を入れ、窒素を 15 分間パブリングすることにより脱気し、100 で 2 時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速 60 mL/分で溶出) により精製し、所望の生成物 (342 mg、85%) をラセミ体混合物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.00 (br s, 1H), 8.81 - 8.66 (m, 1H), 7.80 - 7.62 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.74 - 5.51 (m, 1H), 4.58 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LCMS C₂₀H₁₆N₅O₃ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 374.1; 実測値: 374.1。

10

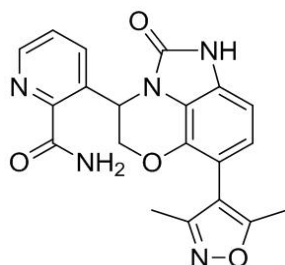
【0374】

実施例 127

トリフルオロ酢酸 3-[7-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ[1, 5, 4-de][1, 4]ベンゾオキサジン-4-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

20

【化194】



3-[7-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ[1, 5, 4-de][1, 4]ベンゾオキサジン-4-イル]ピリジン-2-カルボニトリル (12.0 mg、0.0321 mmol) のジメチルスルホキシド (120 μL) 溶液を、過酸化水素 (5.36 μL、0.0524 mmol) (30% 溶液) を用いて 0 処理し、その後炭酸カリウム (1 mg、0.008 mmol) で処理し、室温で一晩撹拌した。分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速 30 mL/分で溶出) により精製し、所望の生成物 (10 mg、62%) をラセミ体混合物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.06 (s, 1H), 8.73 - 8.49 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 - 6.41 (m, 1H), 4.53 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LCMS C₂₀H₁₈N₅O₄ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 392.1; 実測値: 392.1。

30

40

【0375】

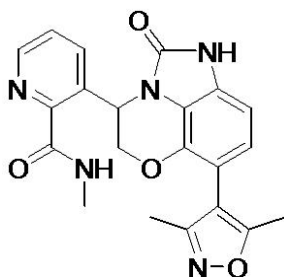
実施例 128

3-[7-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ[1, 5, 4-de][1, 4]ベンゾオキサジン-4-

50

イル] - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

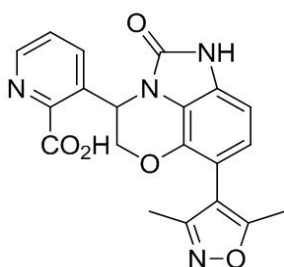
【化195】



10

工程1 3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボン酸塩酸塩

【化196】



20

3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボニトリル (3 4 2 m g 、 0 . 9 1 6 m m o l) の 6 . 0 M 塩酸 (3 2 . 6 m L 、 1 9 6 m m o l) 溶液を、マイクロ波発生器で、160 で30分間加熱した。この反応混合物を濃縮して所望の生成物 (3 5 7 m g 、 9 1 %) をラセミ体混合物として得た。これをさらなる精製なしで使用した。LCMS $C_{20}H_{17}N_4O_5$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 9 3 . 1 ; 実測値 : 3 9 2 . 9 。

【0376】

工程2 3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

30

3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボン酸 (1 0 . 0 m g 、 0 . 0 2 6 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 0 m L) 溶液を、塩化メチルアンモニウム (4 . 3 0 m g 、 0 . 0 6 4 m m o l) で処理し、その後 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 2 . 2 μ L 、 0 . 1 2 7 m m o l) で処理し、室温で5分間撹拌した。この反応混合物を、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート [アルドリッチ、番号 : 2 2 6 0 8 4] (1 6 . 9 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) で処理し、室温で1時間撹拌した。分取 LCMS (X B r i d g e C 1 8 カラム、0 . 1 % 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速 6 0 m L / 分で溶出) により精製し、所望の生成物 (5 m g 、 4 8 %) をラセミ体混合物として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 0 6 - 8 . 9 1 (m , 1 H) , 8 . 5 7 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d d , J = 8 . 1 , 4 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 0 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 7 4 (m , 2 H) , 6 . 4 7 (s , 1 H) , 4 . 6 5 - 4 . 3 7 (m , 2 H) , 2 . 6 2 (d , J = 1 0 . 1 H z , 6 H) , 2 . 2 4 (s , 1 . 5 H) , 2 . 0 7 (s , 1 . 5 H) ; LCMS $C_{21}H_{20}N_5O_4$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m

40

50

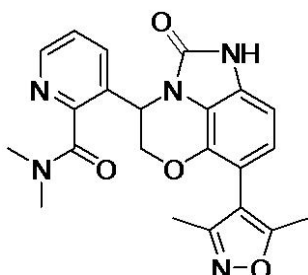
$m/z = 406.1$; 実測値: 406.1。

【0377】

実施例129

3-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

【化197】



10

表題の化合物は、出発物質としてジメチルアミンを代わりに使用し、実施例128、工程2の手順に従って合成した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

8.53 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 2H), 3.04 (s, 1.5H), 2.86 (s, 1.5H), 2.62 (d, $J = 10.1$ Hz, 6H), 2.27 (s, 1.5H), 2.10 (s, 1.5H); LCMS $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ に対する計算値: $m/z = 420.2$; 実測値: 420.1。

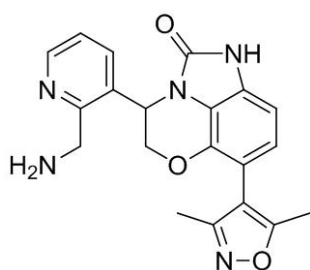
20

【0378】

実施例130 ビス(トリフルオロ酢酸)4-[2-(アミノメチル)ピリジン-3-イル]-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

30

【化198】



Parrr容器内で、メタノール(25.0 mL)及び6.0 M塩酸(0.250 mL、1.50 mmol)中の3-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]ピリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg、0.134 mmol)の溶液に窒素を流し、パラジウム触媒(28.5 mg、0.013 mmol)(10%炭素担持Pd、Degussa型)で処理した。反応容器に水素を50 PSIまで充填し、5時間振盪した。次にこの反応混合物を、セライトを通して濾過した。固体をさらなるメタノール(150 mL)で洗浄し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出)により精製し、所望の生成物(39 mg、48%)をラセミ体混合物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

40

50

. 5 , 1 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 4 8 - 8 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 5 4 - 7 . 2 8 (m , 2 H) , 6 . 9 0 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 8 0 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 5 . 8 0 - 5 . 5 4 (m , 1 H) , 4 . 8 5 - 4 . 3 0 (m , 4 H) , 2 . 2 9 (s , 3 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) ; LCMS $C_{20}H_{20}N_5O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 378.2 ; 実測値 : 378.1。

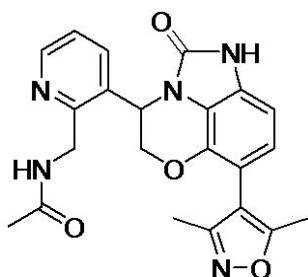
【0379】

実施例 131

N - ({ 3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } メチル) アセトアミド

10

【化199】



20

ビス(トリフルオロ酢酸)4-[2-(アミノメチル)ピリジン-3-イル]-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(35.0mg、0.058mmol)の塩化メチレン(2.0mL)溶液を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(50.3μL、0.289mmol)で処理し、攪拌した。出発物質が完全に溶解したら、反応混合物を塩化アセチル(49.3μL、0.069mmol)(10%ジクロロメタン溶液として加えた)で処理し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物をメタノールで失活させ、溶媒を濃縮して粗生成物を得た。分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60mL/分で溶出)により精製し、所望の生成物(18mg、74%)をラセミ体混合物として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 10.98(br s, 1H), 8.50-8.47(m, 1H), 8.44(dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 7.26(dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.23-7.16(m, 1H), 6.88(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.68(dd, J = 3.1, 3.1 Hz, 1H), 4.71(dd, J = 15.1, 6.1 Hz, 1H), 4.55-4.47(m, 2H), 4.44(dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.28(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.88(s, 3H); LCMS $C_{22}H_{22}N_5O_4$ (M+H)⁺ に対する計算値 : m/z = 420.2 ; 実測値 : 420.1。

30

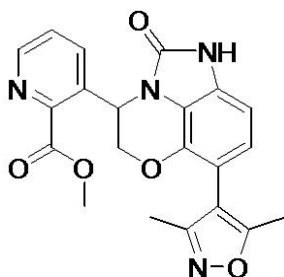
40

【0380】

実施例 132

3-[7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 2 0 0】



3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボン酸 (294 mg、0.7493 mmol) のメタノール (60.0 mL) 溶液を、1 滴の濃硫酸で処理し、密閉管内において 80 で一晩加熱した。次にこの反応混合物を濃縮して粗製の残渣を得た。この残渣を酢酸エチル (100 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、室温で 1 時間攪拌した。溶解後、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。分取 LCMS (X B r i d g e C 18 カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速 60 mL / 分で溶出) により精製し、所望の生成物 (300 mg、99%) をラセミ体混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.63 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 2.9, 2.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LCMS C₂₁H₁₉N₄O₅ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 407.1; 実測値 : 407.0。

10

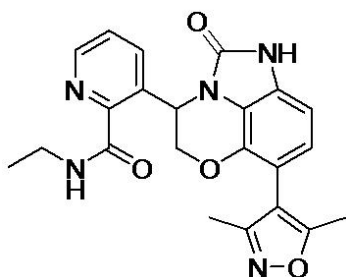
20

【 0 3 8 1】

実施例 133 3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N - エチルピリジン - 2 - カルボキサミドの単一エナンチオマー

30

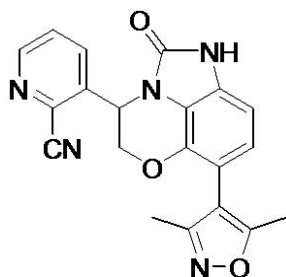
【化 2 0 1】



40

工程 1 3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボニトリルの異性体の分割

【化202】



3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボニトリルのラセミ体混合物は、キラル H P L C (P h e n o m e n e x L u x C e l l u l o s e C 2 カラム、21.2 x 250 mm、5ミクロン粒径、ヘキサン中60% エタノールを用い18 mL / 分で溶出、1注入あたり90 mg) により分割し、ピーク1 (R T = 9 . 2 分) 及びピーク2 (R T = 1 5 . 9 分) を得た。ピーク1はより活性であると決定し、続く誘導体の合成に使用した。

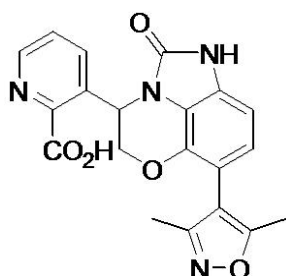
10

【0382】

工程2 3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボン酸の単一エナンチオマー

20

【化203】



3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボニトリル (2 . 2 3 g 、 5 . 9 7 m m o l) (工程1で得られたピーク1) の 6 . 0 M 塩酸 (5 0 m L 、 3 0 0 m m o l) 溶液を、マイクロ波発生器で、160 で30分間加熱した。この反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。分取 L C M S (X B r i d g e C 1 8 カラム、0 . 1 % 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速 6 0 m L / 分で溶出) により精製し、所望の生成物 (1 . 4 1 g 、 6 0 %) を単一エナンチオマーとして得た。L C M S C ₂₀H₁₇N₄O₅ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 9 3 . 1 ; 実測値 : 3 9 3 . 1 。

30

【0383】

工程3 3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N - エチルピリジン - 2 - カルボキサミド

40

3 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボン酸 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 7 6 4 m m o l) (工程2より) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 . 0 m L) 溶液を、エチルアミン (1 0 . 8 μ L 、 0 . 1 9 1 m m o l) で処理し、その後 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 6 . 6 μ L 、 0 . 3 8 2 m m o l) で処理し、室温で5分間攪拌した。その後、この反応混合物をベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート [アルドリッチ、番号 : 2 2 6 0 8 4] (5 0 . 7 m g 、 0 . 1 1

50

5 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。分取LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出) により精製し、所望の生成物 (23 mg、71%) を単一エナンチオマーとして得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.03 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.41 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 2H), 3.43 - 3.24 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS C₂₂H₂₂N₅O₄ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 420.2; 実測値: 420.2。

10

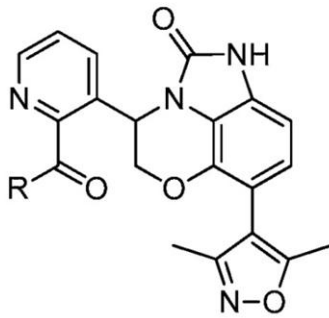
【0384】

実施例 134 ~ 136

表6に示す実施例134~136は、実施例133の手順に従って単一エナンチオマーとして合成した。

【表 6】

表 6



実施例番号	名称	R
134	N-シクロプロピル-3-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	
135	3-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-カルボキサミド	
136	3-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

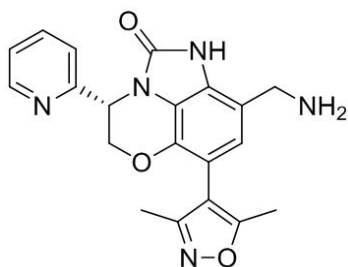
40

【0385】

実施例137

ビス(トリフルオロ酢酸)(4S)-9-(アミノメチル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

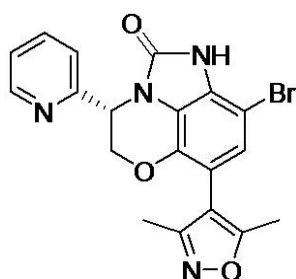
【化204】



工程1 (4S)-9-プロモ-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

10

【化205】



20

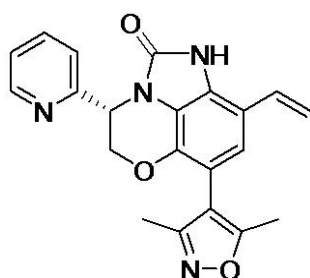
(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(2.50g、7.18mmol)のテトラヒドロフラン(47mL)溶液をN-プロモスクシンイミド(1.40g、7.89mmol)で処理し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物をさらなるN-プロモスクシンイミド(0.70g、3.93mmol)で処理し、45で3時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(50% 酢酸エチル/ヘキサン~100% 酢酸エチル)により精製して、所望の生成物(3.0g、98%)を単一エナンチオマーとして得た。LCMS $C_{19}H_{16}BrN_4O_3$ ($M+H$)⁺に対する計算値： $m/z = 427.1, 429.1$ ；実測値：426.8, 428.8。

30

【0386】

工程2 (4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-9-ビニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化206】



40

1,4-ジオキサン(40mL)及び水(20mL)中の、(4S)-9-プロモ-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(3.00g、7.02mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.14mL、12.6mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(

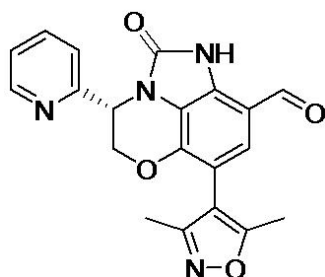
50

1 : 1) (570 mg、0.70 mmol) 及び炭酸カリウム (2.90 g、21 mmol) の混合物を、80 で1時間加熱した。次にこの混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。この抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル/ヘキサン ~ 90% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 (1.69 g、64%) を単一エナンチオマーとして得た。LCMS $C_{21}H_{19}N_4O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 375.1$; 実測値: 375.1。

【0387】

工程3 (4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-9-カルボアルデヒド

【化207】

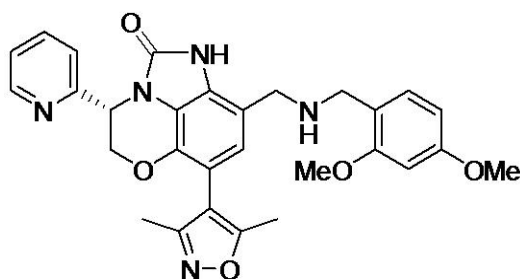


水 (7.8 mL) 及びテトラヒドロフラン (104 mL) 中の (4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-9-ビニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン (1690 mg、4.51 mmol) の混合物をメタ過ヨウ素酸ナトリウム (2.90 g、13.5 mmol) で処理し、60 で1時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン ~ 100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、所望の生成物 (0.797 g、47%) を単一エナンチオマーとして得た。LCMS $C_{20}H_{17}N_4O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 377.1$; 実測値: 376.9。

【0388】

工程4 (4S)-9-{[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]メチル}-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化208】



(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-9-カルボアルデヒド (250 mg、0.664 mmol) のエタノール (12.5 mL) 溶液を、1-(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン [アルドリッチ、番号: 432725] (150 μ L、0.996 mmol) 及び酢酸 (20.0 μ L、0.352 mmol) で処理し、60 で1時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、シアノ水素化ほう素ナトリウム (210 mg、3.3 mmol) で処

10

20

30

40

50

理し、室温で3時間攪拌した。次にこの反応混合物を酢酸(1 mL)で失活させ、酢酸エチルで希釈した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して所望の生成物(0.40 g、97%)を単一エナンチオマーとして得た。これをさらなる精製なしで使用した。LCMS $C_{29}H_{30}N_5O_5$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 528.2; 実測値: 528.0。

【0389】

工程5 ビス(トリフルオロ酢酸)(4 S) - 9 - (アミノメチル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

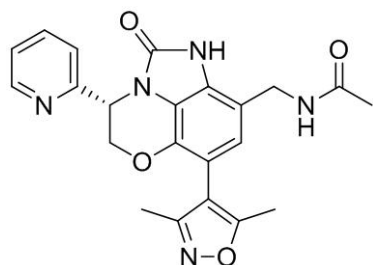
トリフルオロ酢酸(5 mL)及び水(30 μL)中の(4 S) - 9 - { [(2, 4 - ジメトキシベンジル)アミノ]メチル} - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン(70.0 mg、0.133 mmol)の溶液を、マイクロ波発生器で、120 で10分間加熱した。この反応混合物を濃縮して粗製の残渣を得た。分取LCMS (X Bridge C18カラム、0.1% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出)により精製し、所望の生成物(66 mg、82%)を単一エナンチオマーとして得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.28 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (br s, 2H), 7.80 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LCMS $C_{20}H_{20}N_5O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 378.2; 実測値: 378.0。

【0390】

実施例138

トリフルオロ酢酸 N - { [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル]メチル}アセトアミド

【化209】



ビス(トリフルオロ酢酸)(4 S) - 9 - (アミノメチル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン(10.0 mg、0.0265 mmol)の塩化メチレン(1.00 mL)溶液を、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(13.8 μL、0.0795 mmol)で処理し、その後塩化アセチル(2.26 μL、0.0318 mmol)で処理し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して粗製の残渣を得た。分取LCMS (X Bridge C18カラム、0.1% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水の勾配を用い、流速60 mL/分で溶出)により精製し、所望の生成物(9 mg、81%)を単一エナンチオマーとして得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10.89 (s, 1

H), 8.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (dd, J = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); LCMS $C_{22}H_{22}N_5O_4$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 420.2; 実測値: 420.0。

10

【0391】

実施例 139 ~ 143

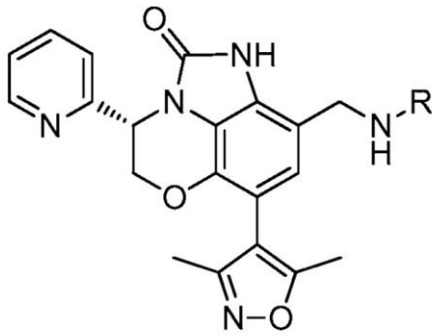
表 7 の実施例 139 ~ 142 は、実施例 138 の手順に従って単一エナンチオマーとして合成した。

【0392】

表 7 の実施例 143 は、実施例 128、工程 2 の手順に従って合成した。

【表 7 - 1】

表 7



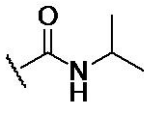
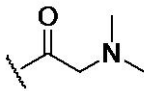
実施例番号	名称	R
139	N- { [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) -2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾキサジン-9-イル] メチル} -2-フェニルアセトアミド	
140	N- { [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) -2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾキサジン-9-イル] メチル} -2-メトキシアセトアミド	
141	N- { [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) -2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾキサジン-9-イル] メチル} メタンサルホンアミド	

10

20

30

【表 7 - 2】

実施例番号	名称	R
142	N- { [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] メチル } - N' - イソプロピル尿素	
143	2 - (ジメチルアミノ) - N - { [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] メチル } アセトアミド	

10

20

【 0 3 9 3 】

実施例 1 4 4 A

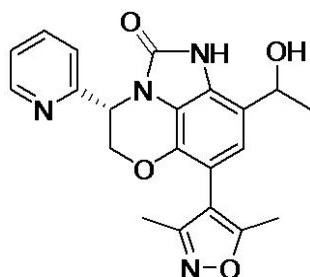
(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (ジアステレオ異性体 1)

実施例 1 4 4 B

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン (ジアステレオ異性体 2)

30

【化 2 1 0】



40

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - カルボアルデヒド (1.30 g、3.45 mmol) (実施例 137、工程 3 で得られた単一エナンチオマー) のテトラヒドロフラン (30.0 mL) 溶液を、ジエチルエーテル溶液 (4.03 mL、12.1 mmol) 中の 3.0 M メチルマグネシウムヨードで処理し、室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。分取 LCMS (X Bridge C18 カラム、0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル / 水の勾配を用い、流速 60 mL / 分で溶出) により精製し、所望の生成物をジアステレオ異性体の混合物として得た。このジアステレオ異

50

性体を、キラルHPLC (Chiracel AD-Hカラム、20×250mm、5ミクロン粒径、ヘキサン中50%エタノールを用い12mL/分で溶出、1注入あたり45mg)により分割し、ピーク1 (ジアステレオ異性体1、RT=10.2分)及びピーク2 (ジアステレオ異性体2、RT=12.6分)を得た。

【0394】

ジアステレオ異性体1、ピーク1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.03 (br s, 1H), 8.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.95 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS C₂₁H₂₁N₄O₄ (M+H)⁺に対する計算値：m/z = 393.2; 実測値：393.0。

10

【0395】

ジアステレオ異性体2、ピーク2：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.97 (br s, 1H), 8.52 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.92 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.4, 1.7 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS C₂₁H₂₁N₄O₄ (M+H)⁺に対する計算値：m/z = 393.2; 実測値：393.1。

20

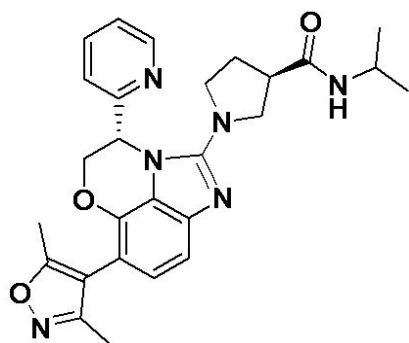
【0396】

実施例145

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-N-イソプロピルピロリジン-3-カルボキサミド

30

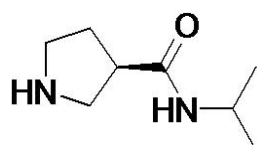
【化211】



40

工程1 (3R)-N-イソプロピルピロリジン-3-カルボキサミド

【化212】



N,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)中の(3R)-1-(tert-ブトキ

50

シカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(150 mg、0.70 mmol)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25 mL、1.4 mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(94 mg、0.70 mmol)を加えた。この混合物を室温で5分間攪拌し、その後、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(150 mg、0.77 mmol)を加えた。次にこの混合物を20分間攪拌した。2-プロパンアミン(59 µL、0.69 mmol)を加え、一晚攪拌した。次にこの混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を分離し、さらなる酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、pH2緩衝液を用いた分取LCMSにより精製して所望のboc-保護中間体を得た。生成物の分画を濃縮し、1,4-ジオキサソラン溶液(2.0 mL)中の4.0 M塩化水素で30分間処理した。この混合物を濃縮し、DCM/MeOHに溶解し、トリスアミン樹脂(Silicycle)で30分間処理した。生成した混合物を濾過し、溶媒を蒸発させて所望の化合物(63 mg、58%)を得た。これをさらなる精製なしで、次の工程で使用した。LCMS $C_8H_{17}N_2O$ (M+H)⁺に対する計算値:m/z = 157.1; 実測値:157.2。

10

【0397】

工程2 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-N-イソプロピルピロリジン-3-カルボキサミド

20

(4S)-2-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン(66.0 mg、0.18 mmol)のN-メチルピロリジノン(1.5 mL)溶液に、トリエチルアミン(110 µL、0.79 mmol)及び(3R)-N-イソプロピルピロリジン-3-カルボキサミド(120 mg、0.74 mmol)を加え、生成した混合物をマイクロ波発生器で、120 で5分間加熱した。この混合物をメタノールで希釈し、pH10緩衝液を用いた分取LCMSにより2回精製して表題の化合物(8.9 mg、10%)を得た。LCMS $C_{27}H_{31}N_6O_3$ (M+H)⁺に対する計算値:m/z = 487.2; 実測値:487.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.54 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.09 (t, 1H), 4.82 (dd, J = 11.4, 1.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 3.43 (dd, J = 9.6, 7.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.90 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.01 (dd, J = 10.1, 6.6 Hz, 6H)。

30

40

【0398】

実施例146A

1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-3-メチルピロリジン-3-オール(ジアステレオ異性体1)

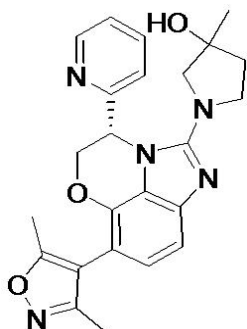
実施例146B

1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-3-メチルピロリジン-3-オール(ジアステレオ異性体2)

50

実施例 146C

1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール (ジアステレオ異性体の混合物)
【化 2 1 3】



N - メチルピロリジノン (3 m L) 中の (4 S) - 2 - クロロ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン (1 0 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) に、トリエチルアミン (0 . 7 6 m L 、 5 . 5 m m o l) 及び 3 - メチルピロリジン - 3 - オール塩酸塩 (5 6 3 m g 、 4 . 0 9 m m o l) を加え、生成した混合物をマイクロ波発生器で、150 で 2 0 分加熱した。次のこの混合物をメタノールで希釈し、pH 2 緩衝液での分取 LCMS により精製し、その後 pH 1 0 緩衝液での分取 LCMS により精製して、表題の化合物をジアステレオマーの混合物 (4 7 . 1 m g 、 4 0 %) として得た。LCMS $C_{24}H_{26}N_5O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値：m / z = 4 3 2 . 2 ; 実測値：4 3 2 . 2。この異性体を分取キラルカラムクロマトグラフィーにより分割した。カラム：phenomenex Lux Cellulose C - 2 5 μm、2 1 . 2 × 2 5 0 mm、移動相：2 0 % EtOH / ヘキサン、勾配条件：1 8 m L / 分で均一濃度、稼働時間：3 0 分、ピーク時間：2 3 . 0 分及び 2 5 . 7 分。

【0399】

実施例 146A、ピーク 1、1 2 . 6 m g、1 1 %、LCMS $C_{24}H_{26}N_5O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値：m / z = 4 3 2 . 2 ; 実測値：4 3 2 . 2。

【0400】

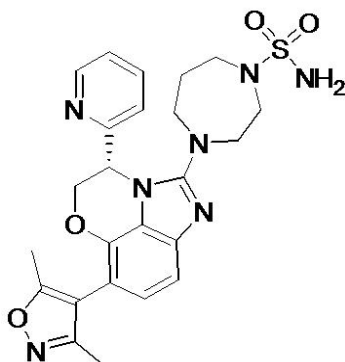
実施例 146B、ピーク 2、1 2 . 6 m g、1 1 %、LCMS $C_{24}H_{26}N_5O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値：m / z = 4 3 2 . 2 ; 実測値：4 3 2 . 2。

【0401】

実施例 147

4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - スルホンアミド

【化 2 1 4】



工程 1 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4

10

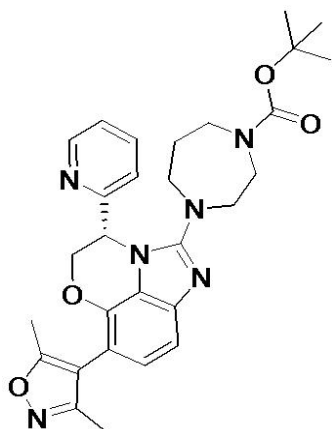
20

30

40

50

-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化215】



10

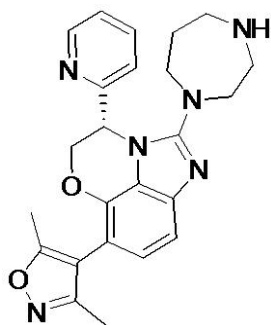
実施例146と同様の方法で、1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルを代わりに使用して表題の化合物を調製した。混合物を濃縮し、pH10緩衝液を使用した分取LCMSにより精製して、表題の化合物(63mg、36%)を得た。LCMS $C_{29}H_{35}N_6O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 531.3$ ；実測値：531.3。

20

【0402】

工程2 (4S)-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

【化216】



30

4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル(53mg、0.10mmol)を1,4-ジオキサン溶液(2.0mL)中の4.0M塩化水素で10分間処理した。この混合物を濃縮し、pH10緩衝液を使用した分取LCMSにより精製して、表題の化合物(28.5mg、66%)を得た。LCMS $C_{24}H_{27}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 431.2$ ；実測値：431.3。

40

工程3 4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-スルホンアミド

【0403】

(4S)-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン(5.8mg、0.013mmol)及びスルファミド(7.8mg、0.081mmol)をピリジン(0.71mL)に溶解し、この溶液をマイクロ波発生器内で、120℃で3分間加熱した。この混合物をメタノールで希

50

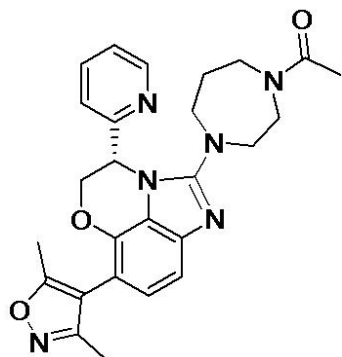
釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (5.1 mg、74%) を得た。LCMS $C_{24}H_{27}N_7O_4S$ (M+H)⁺ に対する計算値： $m/z = 510.2$ ； 実測値：509.7。

【0404】

実施例 148

(4S)-2-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

【化 217】



10

(4S)-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン (5.0 mg、0.012 mmol) の塩化メチレン (0.44 mL) 溶液に、トリエチルアミン (8.1 μL、0.058 mmol) を加え、その後、塩化アセチル (1.6 μL、0.023 mmol) を加え、5 分間撹拌した。次にこの混合物をメタノールで希釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (3.5 mg、64%) を得た。LCMS $C_{26}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値： $m/z = 473.2$ ； 実測値：473.3。

20

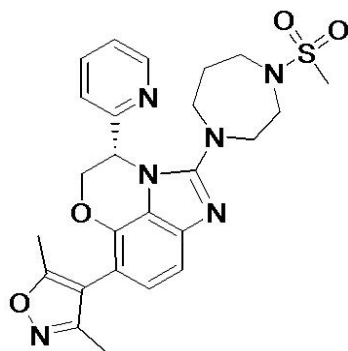
【0405】

実施例 149

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

30

【化 218】



40

(4S)-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン (5.0 mg、0.012 mmol) の塩化メチレン (0.44 mL) 溶液に、トリエチルアミン (8.1 μL、0.058 mmol) を加え、0 に冷却した。次にメタンサルホニルクロリド (1.8 μL、0.023 mmol) を加え、0 で 5 分間撹拌した。この混合物をメタノールで希釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (3.8 mg、64%) を得た。

50

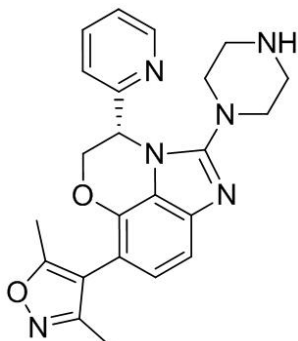
LCMS $C_{25}H_{29}N_6O_4S$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 509.2$ ； 実測値： 509.2 。

【0406】

実施例 150

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ピペラジン-1-イル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン三塩酸塩

【化219】

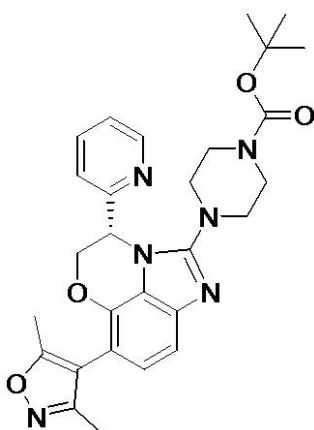


10

工程 1 4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

【化220】



30

実施例 146 と同様の方法で、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを代わりに使用して表題の化合物を調製した。この混合物を濃縮し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、生成物を得た。LCMS $C_{28}H_{33}N_6O_4$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 517.3$ ； 実測値： 517.4 。

工程 2 (4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ピペラジン-1-イル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン三塩酸塩

40

【0407】

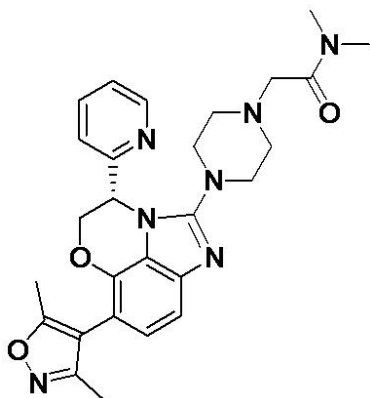
4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (45 mg、0.087 mmol) を、4N HCl ジオキサソラン溶液 (3 mL) 及びメタノール (2 mL) 中で 30 分間攪拌し、溶媒を蒸発させて、表題の化合物 (45 mg、92%) を得た。LCMS $C_{27}H_{32}N_7O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 417.2$ ； 実測値： 417.3 。

【0408】

実施例 151

50

2 - { 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
 ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
 オキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } - N , N - ジメチルアセトアミド
 【化 2 2 1】



10

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - ピペラジン -
 1 - イル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]
 ベンゾオキサジン三塩酸塩 (1 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l) の塩化メチレン (1
 . 0 m L) 溶液に、炭酸カリウム (1 8 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を加え、その後 2 - ク
 ロロ - N , N - ジメチルアセトアミド (2 . 7 μ L 、 0 . 0 2 6 m m o l) を加え、5 分
 間攪拌した。次にこの混合物を 6 0 ° で一晩加熱した。この混合物をメタノールで希釈し
 、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (3 . 7 m g 、
 3 0 %) を得た。LCMS C₂₇H₃₂N₇O₃ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z
 = 5 0 2 . 2 ; 実測値 : 5 0 2 . 3 。

20

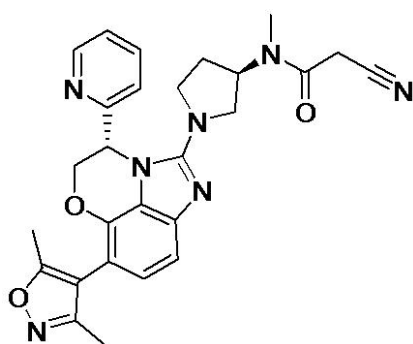
【 0 4 0 9 】

実施例 1 5 2

2 - シアノ - N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾ
 ール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 -
 d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - N - メチルア
 セトアミド

30

【化 2 2 2】



40

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) -
 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベ
 ンゾオキサジン - 2 - イル] - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (8 . 5 m g 、 0 . 0
 2 0 m m o l) の塩化メチレン (0 . 5 0 m L) 溶液に、トリエチルアミン (8 . 2 μ L
 、 0 . 0 5 9 m m o l) 及びエタノール (1 . 0 m L) を加え、その後、3 - [(2 , 5
 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ] - 3 - オキソプロパンニトリル (7 . 2 m g
 、 0 . 0 3 9 m m o l) を加え、室温で一晩攪拌した。次にこの混合物をメタノールで希
 釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (1 . 4 m
 g 、 1 4 %) を得た。LCMS C₂₇H₂₈N₇O₃ (M + H)⁺ に対する計算値 :
 m / z = 4 9 8 . 2 ; 実測値 : 4 9 8 . 3 。

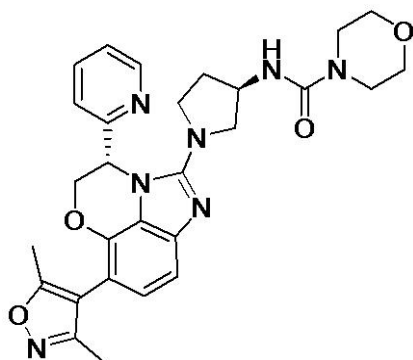
50

【0410】

実施例153

N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } モルホリン - 4 - カルボキサミド

【化223】



10

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - アミン三塩酸塩 (35 mg、0.068 mmol) の塩化メチレン (1.0 mL) 溶液に、トリエチルアミン (18 μL、0.13 mmol) を加え、その後、モルホリン - 4 - カルバモイルクロリド (10 μL、0.1 mmol) を加え、5 分間撹拌した。この混合物をメタノールで希釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (4.1 mg、30%) を得た。LCMS C₂₈H₃₂N₇O₄ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 530.2 ; 実測値 : 530.3。

20

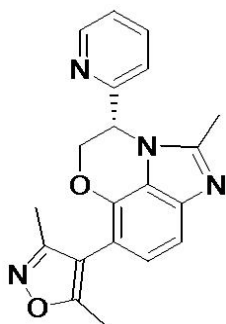
【0411】

実施例154

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン

30

【化224】



40

2 - クロロ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン (45 mg、0.12 mmol)、THF (310 μL) 中の 2.0 M メチル亜鉛クロリド、及び THF (2 mL) 中のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7 mg、0.006 mmol) の混合物を窒素下、マイクロ波発生器内で、150 で 5 分間加熱した。pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (21 mg、49%) を得た。LCMS C₂₀H₁₉N₄O₂ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 347.1 ; 実測値 : 347.2。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd,

50

J = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 2H), 4.29 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.71 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 3H), 3.40 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 1H)。

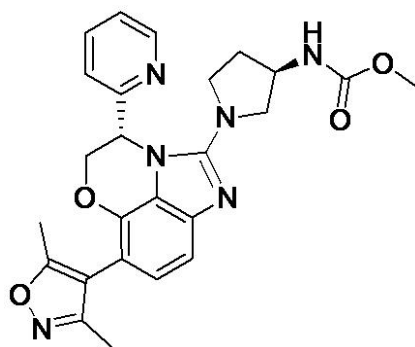
【0412】

実施例155

10

{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸メチル

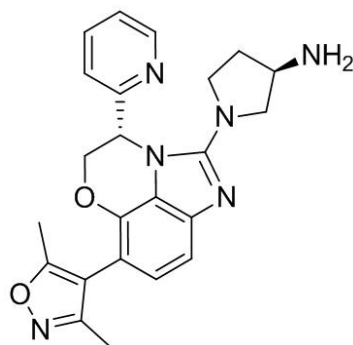
【化225】



20

工程1 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-アミン三塩酸塩

【化226】



30

(4S)-2-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン(300mg、0.8mmol)、(3R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(4.57g、24.5mmol)及びトリエチルアミン(570μL、4.1mmol)をN-メチルピロリジノン(10mL)中で攪拌し、マイクロ波発生器内で5分間、150℃に加熱した。分取LCMS(pH10)により精製して、所望のboc-保護中間体を得た。4N HCl ジオキサノ/メタノール溶液で処理し、その後、溶媒を蒸発させて表題の化合物(36mg、100%)を得た。LCMS C₂₃H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺に対する計算値:m/z = 417.2; 実測値:417.3。

40

【0413】

工程2 {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸メチル

50

塩化メチレン (1.0 mL) 中、(3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - アミン三塩酸塩 (35 mg、0.068 mmol) をトリエチルアミン (47 μL、0.34 mmol) とともに攪拌し、その後、クロロギ酸メチル (10 μL、0.14 mmol) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (24 mg、75%) を得た。LCMS $C_{25}H_{27}N_6O_4$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 475.2; 実測値: 475.3。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 2H), 4.29 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.71 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 3H), 3.40 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 1H)。

10

20

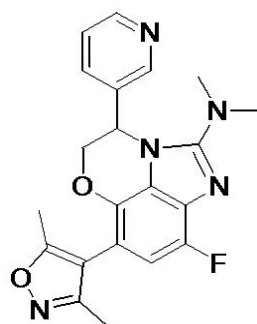
【0414】

実施例 155

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - N, N - ジメチル - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン

【化227】

30



工程 1 6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジニトロフェノール

【化228】

40

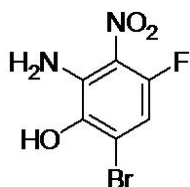


2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェノール (4.0 g、17 mmol) の塩化メチレン (29.5 mL) 溶液に、DCM (25 mL) 中の 2.0 M 硝酸を加え、室温で15分間攪拌した。この混合物を冷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出して生成物を得た。

【0415】

工程 2 2 - アミノ - 6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 3 - ニトロフェノール

【化 2 2 9】



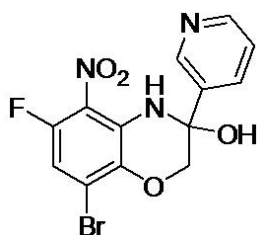
6 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジニトロフェノール (4 . 4 g 、 1 6 m m o l) を、メタノール (8 8 m L) 及び 1 2 . 0 M 塩酸 (4 0 m L) 中で攪拌し、その後、塩化第一スズ二水和物 (1 1 g 、 4 7 m m o l) を加え、室温で 1 5 分間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、濃縮した。シリカゲル上で、ヘキサン中の酢酸エチルを用いて溶出させて精製し、アミン生成物を得た。

10

【 0 4 1 6】

工程 3 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オール

【化 2 3 0】



20

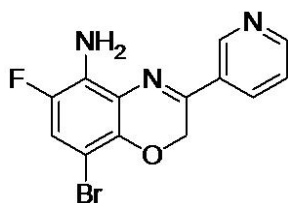
2 - アミノ - 6 - プロモ - 4 - フルオロ - 3 - ニトロフェノール (5 0 0 m g 、 2 . 0 m m o l) 及び炭酸カリウム (7 8 0 m g 、 5 . 7 m m o l) をアセトン (8 m L) 中で 1 5 分間攪拌し、その後、2 - プロモ - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノン臭化水素酸塩 (5 3 0 m g 、 1 . 9 m m o l) を 5 分かけて加えた。この混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、水に注いだ。この水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。シリカゲル上で、ヘキサン中の酢酸エチルを用いて溶出させて精製し、二環式生成物を得た。LCMS $C_{13}H_{10}BrFN_3O_4$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 7 0 . 0 ; 実測値 : 3 7 0 . 0

30

【 0 4 1 7】

工程 4 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 3 - ピリジン - 3 - イル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン

【化 2 3 1】



40

酢酸 (3 m L) 中の 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 5 - ニトロ - 3 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オール (1 2 1 . 0 m g 、 0 . 3 2 6 9 m m o l) の混合物に鉄 (9 1 m g 、 1 . 6 m m o l) を加え、60 で一晩加熱した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。シリカゲル上で、ヘキサン中の酢酸エチルを用いて溶出させて精製し、生成物を得た。LCMS $C_{13}H_{10}BrFN_3O$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 2 2 . 0 ; 実測値 : 3 2 2 . 0。

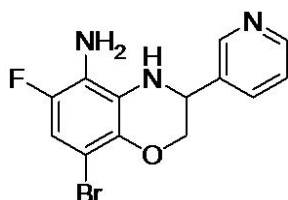
【 0 4 1 8】

工程 5 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 3 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2

50

H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン

【化 2 3 2】



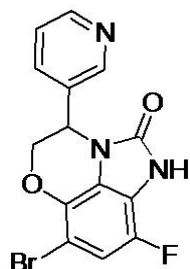
エタノール (4 m L) 及び水 (1 m L) 中の 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 3 - ピリジン - 3 - イル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン (1 9 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l) の溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (4 4 m g 、 1 . 2 m m o l) を加え、9 0 ° で 1 5 分間加熱した。この混合物を濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機溶媒を蒸発させて生成物を得た。LCMS $C_{13}H_{12}BrFN_3O$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 2 4 . 0 ; 実測値 : 3 2 4 . 0 。

10

【 0 4 1 9 】

工程 6 7 - プロモ - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【化 2 3 3】



20

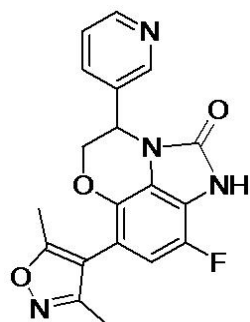
8 - プロモ - 6 - フルオロ - 3 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 5 - アミン (1 6 0 m g 、 0 . 5 0 m m o l) の THF (6 . 0 m L) 溶液に、トリエチルアミン (1 4 0 μ L 、 1 . 0 m m o l) を加え、その後、トリホスゲン (6 0 m g 、 0 . 2 m m o l) を加え、続いて室温で 1 0 分間撹拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。シリカゲル上で、ヘキサン中の酢酸エチルを用いて溶出させて精製し、表題の化合物を得た。LCMS $C_{14}H_{10}BrFN_3O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 3 5 0 . 0 ; 実測値 : 3 5 0 . 0 。

30

【 0 4 2 0 】

工程 7 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【化 2 3 4】



40

7 - プロモ - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン (5 0 m g 、 0 . 1 4

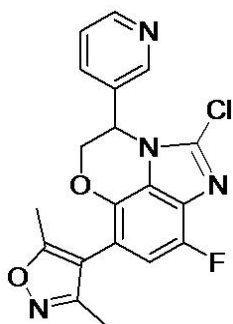
50

mmol)、(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)(トリフルオロ)ホウ酸カリウム(1-)(43mg、0.21mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(1:1)(10mg、0.01mmol)及び炭酸カリウム(39mg、0.28mmol)を、1,4-ジオキサン(1.1mL)及び水(0.28mL)中で、窒素ガスを流しながら5分間攪拌した。次にこの混合物を6時間にわたり90℃に加熱した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を回収し、蒸発させて所望の化合物を得た。LCMS $C_{19}H_{16}FN_4O_3$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 367.1; 実測値: 367.1。

【0421】

工程8 2-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-フルオロ-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン

【化235】



7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-フルオロ-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン(32mg、0.087mmol)を入れたバイアルに塩化ホスホリル(1.5mL、16mmol)を加え、90℃で一晩攪拌した。この混合物を氷冷水で失活させ、NaHCO₃で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を回収し、蒸発させて表題の化合物を得た。LCMS $C_{19}H_{15}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 385.1; 実測値: 385.1。

【0422】

工程9 7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-フルオロ-N,N-ジメチル-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-アミン

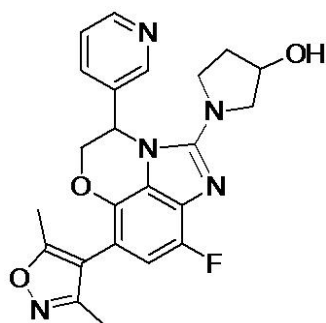
N-メチルピロリジノン(0.41mL)中の2-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-フルオロ-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン(15mg、0.040mmol)に、トリエチルアミン(16μL、0.12mmol)及びジメチルアミン(0.2mL、4mmol)を加え、マイクロ波発生器内で、150℃で20分間加熱した。この混合物をメタノールで希釈し、pH10緩衝液を使用した分取LCMSにより精製して、表題の化合物(3.0mg、19%)を得た。LCMS $C_{21}H_{21}FN_5O_2$ (M+H)⁺ に対する計算値: m/z = 394.2; 実測値: 394.1。

【0423】

実施例157

1-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-フルオロ-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-オール

【化 2 3 6】



10

N - メチルピロリジノン (0 . 4 1 m L) 中の 2 - クロロ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン (1 5 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) に、トリエチルアミン (1 6 μ L 、 0 . 1 2 m m o l) 及び 3 - ピロリジノール (0 . 2 m L 、 3 m m o l) を加え、マイクロ波発生器内で、150 で 20 分間加熱した。この混合物をメタノールで希釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (2 . 4 m g 、 1 4 %) を得た。LCMS $C_{23}H_{23}FN_5O_3$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 436 . 2 ; 実測値 : 436 . 1 。

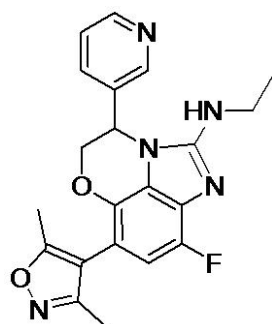
【 0 4 2 4 】

実施例 15 8

20

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン

【化 2 3 7】



30

N - メチルピロリジノン (0 . 4 1 m L) 中の 2 - クロロ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン (1 5 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) に、トリエチルアミン (1 6 μ L 、 0 . 1 2 m m o l) 及びエチルアミン (0 . 2 m L 、 3 m m o l) を加え、マイクロ波発生器内で、150 で 20 分間加熱した。この混合物をメタノールで希釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取 LCMS により精製して、表題の化合物 (3 . 0 m g 、 1 9 %) を得た。LCMS $C_{21}H_{21}FN_5O_2$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 394 . 2 ; 実測値 : 394 . 1 。

40

【 0 4 2 5 】

実施例 15 9 A

(3 R) - 1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール (ジアステレオ異性体 1)

実施例 15 9 B

(3 R) - 1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール (ジアステレオ異性体 2 A)

50

実施例 159C

(3R) - 1 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール (ジアステレオ異性体 2B)

実施例 159D

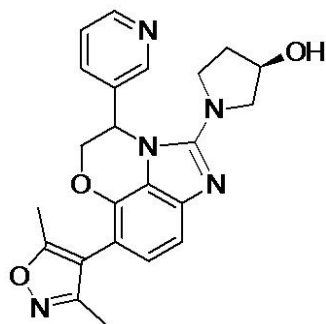
(3R) - 1 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール (ジアステレオ異性体 3)

実施例 159E

(3R) - 1 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール (ジアステレオ異性体の混合物)

10

【化 238】



20

実施例 157と同様の方法で、2 - クロロ - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン及び3R - ピロリジノールを代わりに使用して表題の化合物を調製した。この混合物をメタノールで希釈し、pH 10 緩衝液を使用した分取LCMSにより精製して、表題の化合物をジアステレオマーの混合物 (13.3 mg、75%) として得た。LCMS $C_{23}H_{24}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 418.2$; 実測値: 418.2。この異性体を、以下の条件を使用した分取キラルカラムクロマトグラフィーにより分割した。カラム: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 μ m、21.2 x 250 mm、移動相: 45% EtOH / ヘキサン、勾配条件: 18 mL / 分で均一濃度、充填: 900 μ L 中に 5.0 mg、稼働時間: 18 分、ピーク時間: 12.0 分、14.0 分及び 16.0 分。

30

【0426】

実施例 159A、ピーク 1、LCMS $C_{23}H_{24}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 418.2$; 実測値: 418.2。

【0427】

ピーク 2 は、2つのジアステレオマーの混合物として単離し、分取キラルカラムクロマトグラフィーによってさらに分割した。カラム: phenomenex Lux Cellulose C-4 5 μ m、21.2 x 250 mm、移動相: 30% EtOH / ヘキサン、勾配条件: 18 mL / 分で均一濃度、充填: 900 μ L 中に 1.5 mg、稼働時間: 23 分、ピーク時間: 18.5 分及び 20.0 分。

40

【0428】

実施例 159B、ピーク 2A、LCMS $C_{23}H_{24}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 418.2$; 実測値: 418.2。

【0429】

実施例 159C、ピーク 2B、LCMS $C_{23}H_{24}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値: $m/z = 418.2$; 実測値: 418.2。

【0430】

実施例 159D、ピーク 3、LCMS $C_{23}H_{24}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する

50

計算値： $m/z = 418.2$ ； 実測値： 418.2 。

【0431】

実施例160A

1-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-オール

実施例160B

1-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-オール

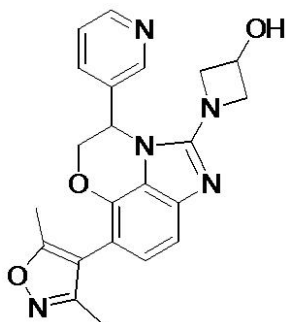
実施例160C

1-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-オール

実施例160D

1-[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-オール

【化239】



実施例157と同様の方法で、2-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン、アゼチジン-3-オール塩酸塩を代わりに使用して、且つ反応時間を60分に延長して表題の化合物を調製した。この混合物をメタノールで希釈し、pH10緩衝液を使用した分取LCMSにより精製して、表題の化合物をラセミ体混合物(16mg、23%)として得た。LCMS $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 404.2$ ； 実測値： 404.2 。この異性体を、以下の条件を使用した分取キラルカラムクロマトグラフィーにより分割した。カラム：phenomenex Lux Cellulose C-2 5 μ m、21.2x250mm、移動相：45% EtOH/ヘキサン、勾配条件：18mL/分で均一濃度、充填：900 μ L中に2.0mg、稼働時間：24分、ピーク時間：12.0分、14.0分、16.0分及び21.0分。

【0432】

実施例160A、ピーク1、LCMS $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する計算値： $m/z = 404.2$ ； 実測値： 404.2 。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.47 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.58 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.42 (t, 1H), 5.07 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 11.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 11.6, 2$

. 9 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 14.3, 4.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

【0433】

実施例160B、ピーク2、LCMS $C_{22}H_{22}N_5O_3$ (M+H)⁺ に対する
 計算値: m/z = 404.2; 実測値: 404.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.47 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (t, 1H), 5.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 14.3, 4.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

10

20

【0434】

実施例160C、ピーク3、LCMS $C_{22}H_{22}N_5O_3$ (M+H)⁺ に対する
 計算値: m/z = 404.2; 実測値: 404.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.47 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (t, 1H), 5.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 14.3, 4.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

30

【0435】

実施例160D、ピーク4、LCMS $C_{22}H_{22}N_5O_3$ (M+H)⁺ に対する
 計算値: m/z = 404.2; 実測値: 404.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.47 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (t, 1H), 5.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 14.3, 4.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

40

50

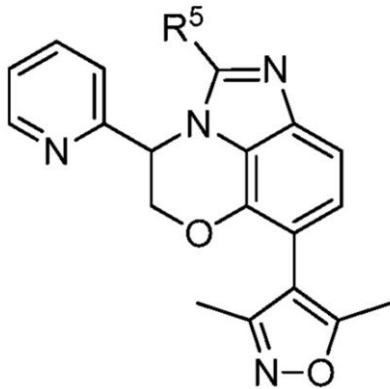
【 0 4 3 6 】

実施例 161 ~ 251

実施例 161 ~ 251 の化合物を以下の表 8 に示す。

【表 8 - 1】

表 8



実施例番号	名称	R ⁵	手順*
161	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-モルホリン-4-イル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		25
162	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-2-ピロリジン-1-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		25
163	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		25
164	(4S)-2-アゼチジン-1-イル-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		25


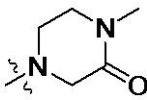
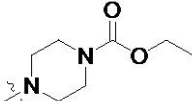

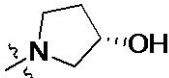
10

20

30

40

【表 8 - 2】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
165	1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-オール		25
166	4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-1-メチルピペラジン-2-オン		25
167	4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸エチル		25
168A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-オール		25
168B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-オール		25

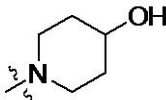
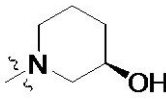
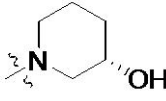
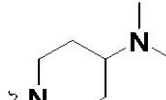
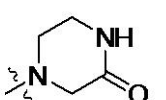
10

20

30

40

【表 8 - 3】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
169	1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペリジン-4-オール		25
170A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペリジン-3-オール		25
170B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペリジン-3-オール		25
171	1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン		25
172	4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペラジン-2-オン		25

10

20

30

40

【表 8 - 4】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
173	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		25
174	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン		25
175	1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペリジン-4-カルボニトリル		25
176	{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} メタノール		25
177	2-{4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} エタノール		25

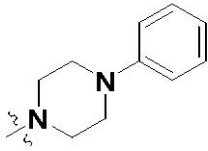
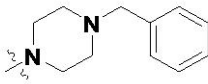
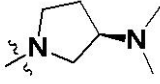
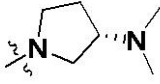
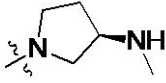
10

20

30

40

【表 8 - 5】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
178	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾキサジン		25
179	(4S)-2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾキサジン		25
180A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾキサジン-2-イル]-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン		25
180B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾキサジン-2-イル]-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン		25
181A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾキサジン-2-イル]-N-メチルピロリジン-3-アミン		25

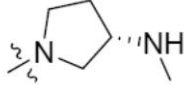
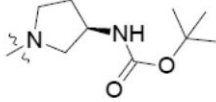
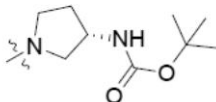
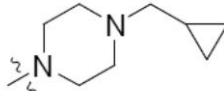
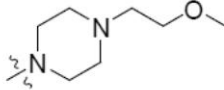
10

20

30

40

【表 8 - 6】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
181B	(3S) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N - メチルピロリジン - 3 - アミン		25
182A	{ (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル		25
182B	{ (3S) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル		25
183	(4S) - 2 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン		25
184	(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン		25

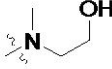


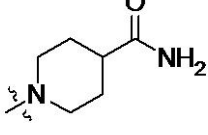
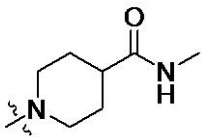
10

20

30

40

【表 8 - 7】

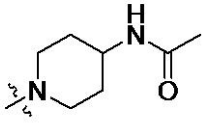
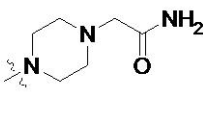
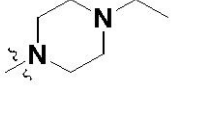
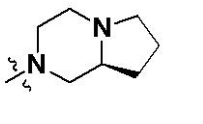
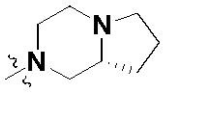
実施例番号	名称	R ⁵	手順*
185	2-[[7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル](メチル)アミノ]エタノール		25
186	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-メチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-アミン		25
187	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N,N-ジメチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-アミン		25
188	1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド		25
189	1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド		25

10

20

30

【表 8 - 8】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
190	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} アセトアミド		25
191	2- {4- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} アセトアミド		25
192	(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -2- (4-エチルピペラジン-1-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン		25
193A	(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -2- [(8a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル] -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン		25
193B	(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -2- [(8a R) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル] -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン		25

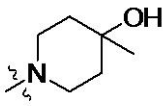
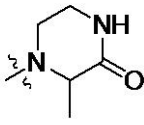
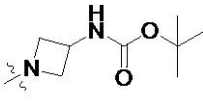
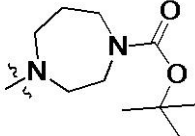
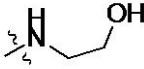
10

20

30

40

【表 8 - 9】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
194	1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-4-メチルピペリジン-4-オール		25
195	4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-3-メチルピペラジン-2-オン		25
196	{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチル		25
197	4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル		25
198	2-{[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アミノ}エタノール		25

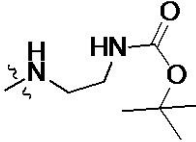

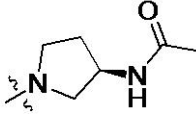
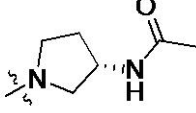
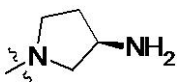
10

20

30

40

【表 8 - 1 0】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
199	(2 - { [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } エチル) カルバミン酸 tert - ブチル		25
200	N - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] エタン - 1, 2 - ジアミン		150
201A	N - { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } アセトアミド		25
201B	N - { (3S) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } アセトアミド		25
202A	(3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - アミン三塩酸塩		150

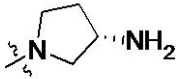
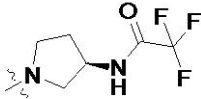
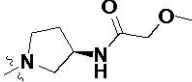
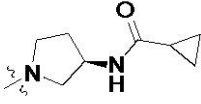
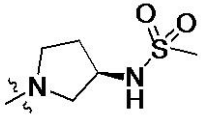
10

20

30

40

【表 8 - 1 1】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
202B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-アミン三塩酸塩		150
203	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミド		148
205	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}-2-メトキシアセトアミド		148
206	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}シクロプロパンカルボキサミド		148
207	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		149

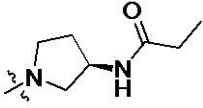
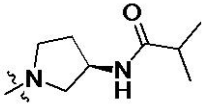
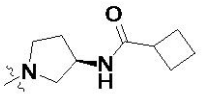
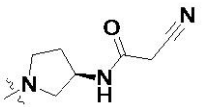
10

20

30

40

【表 8 - 1 2】

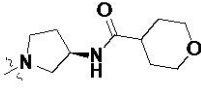
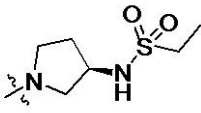
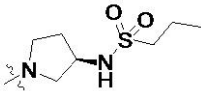
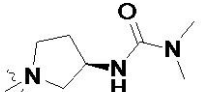
実施例番号	名称	R ⁵	手順*
208	N- { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパンアミド		148
209	N- { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} - 2-メチルプロパンアミド		148
210	N- { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} シクロブタンカルボキサミド		148
211	2-シアノ-N- { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} アセトアミド		152

10

20

30

【表 8 - 1 3】

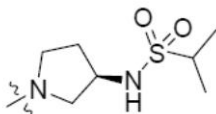
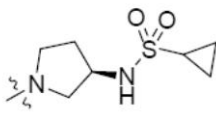
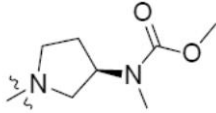
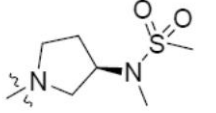
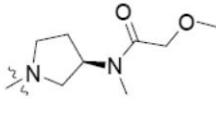
実施例番号	名称	R ⁵	手順*
213	N- { (3R) -1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド		148
214	N- { (3R) -1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} エタンスルホンアミド		149
215	N- { (3R) -1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパン-1-スルホンアミド		149
216	N' - { (3R) -1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} -N, N-ジメチル尿素		153

10

20

30

【表 8 - 1 4】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
217	N- { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} プロパン-2-スルホンアミド		149
218	N- { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} シクロプロパンスルホンアミド		149
219	{ (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} メチルカルバミン酸メチル		155
220	N- { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} -N-メチルメタンスルホンアミド		149
221	N- { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} -2-メトキシ-N-メチルアセトアミド		148

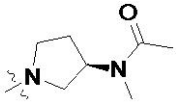
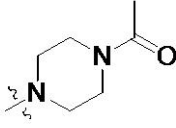
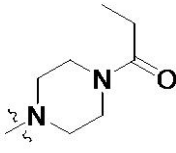
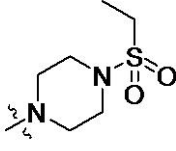
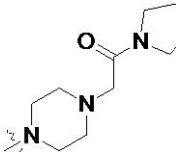
10

20

30

40

【表 8 - 15】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
222	N- { (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - N - メチルアセトアミド		148
224	(4S) - 2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン		148
225	(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン		148
226	(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン		149
228	(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン		151

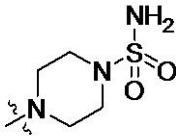
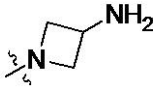
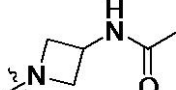
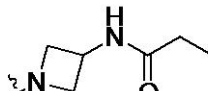
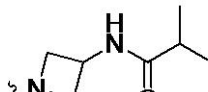
10

20

30

40

【表 8 - 1 6】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
229	4-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]ピペラジン-1-スルホンアミド		147
230	1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-アミン三塩酸塩		150
231	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-イル}アセトアミド		148
232	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-イル}プロパンアミド		148
233	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2-イル]アゼチジン-3-イル}-2-メチルプロパンアミド		148

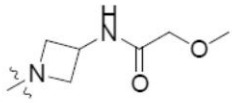
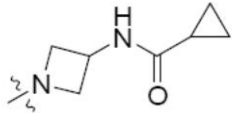
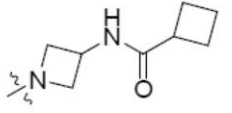
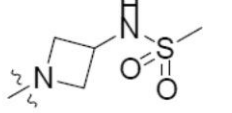
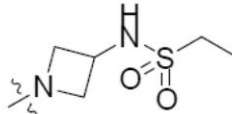
10

20

30

40

【表 8 - 17】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
234	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] アゼチジン-3-イル} -2-メトキシアセトアミド		148
235	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] アゼチジン-3-イル} シクロプロパンカルボキサミド		148
236	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] アゼチジン-3-イル} シクロブタンカルボキサミド		148
237	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] アゼチジン-3-イル} メタンサルホンアミド		149
238	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] アゼチジン-3-イル} エタンサルホンアミド		149

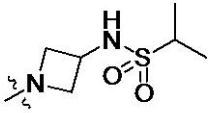
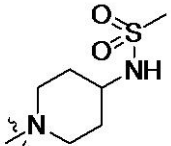
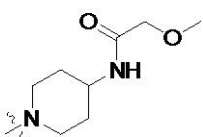
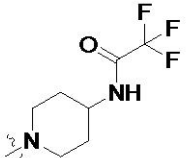
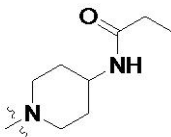
10

20

30

40

【表 8 - 1 8】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
239	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] アゼチジン-3-イル} プロパン-2-スルホンアミド		149
240	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} メタンスルホンアミド		149
241	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} -2-メトキシアセトアミド		149
242	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド		148
243	N- {1- [(4S) -7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} プロパンアミド		148


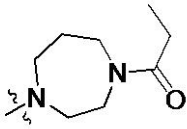
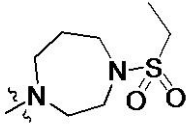
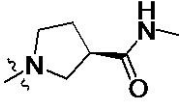
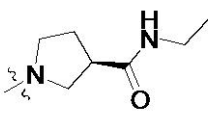
10

20

30

40

【表 8 - 19】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
244	N- {1- [(4S) - 7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} プロパンアミド		148
246	(4S) - 7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 2- (4-プロピオニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン		148
248	(4S) - 7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 2- [4- (エチルスルホニル) - 1, 4-ジアゼパン-1-イル] - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン		149
249	(3R) - 1- [(4S) - 7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] - N-メチルピロリジン-3-カルボキサミド		145
250	(3R) - 1- [(4S) - 7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) - 4-ピリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-2-イル] - N-エチルピロリジン-3-カルボキサミド		145

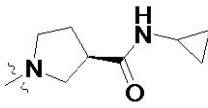
10

20

30

40

【表 8 - 20】

実施例番号	名称	R ⁵	手順*
251	(3R)-N-シクロプロピル-1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2-イル] ピロリジン-3-カルボキサミド		145

10

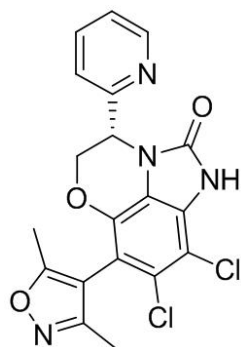
* この列の数字は、その化合物の調製に使用した手順の実施例番号を示す。

【0437】

実施例 252

ビストリフルオロ酢酸 (4S)-8,9-ジクロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

【化240】



20

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン (35 mg、0.10 mmol)、N-クロロスクシンイミド (15 mg、0.11 mmol) 及びテトラヒドロフラン (1.0 mL) の混合物を 60 で 3 時間攪拌した。この混合物を EtOAc で抽出し、乾燥し、濃縮して、シリカゲル上で精製し、ヘキサン中の 40% EtOAc を用いて溶出させた。pH 2 緩衝液を使用した分取

30

LCMS により精製して、表題の化合物をビストリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS C₁₉H₁₅Cl₂N₄O₃ (M+H)⁺ に対する計算値：m/z = 417.0 ; 実測値：417.2。

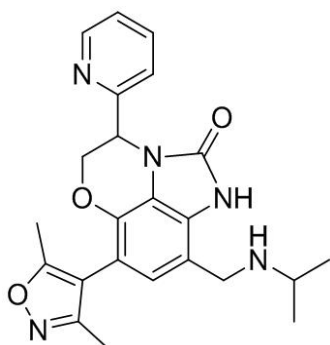
【0438】

実施例 253

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-[(イソプロピルアミノ)メチル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

40

【化 2 4 1】



10

実施例 137 の工程 3 で得られた 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - カルボアルデヒド (15 mg 、 0 . 04 mmol) を、 2 - プロパンアミン (10 . μL 、 0 . 12 mmol) とともにメタノール (1 . 0 mL) 中で攪拌し、その後、シアノ水素化ほう素ナトリウム (7 . 5 mg 、 0 . 12 mmol) を加えた。この混合物を 60 で一晩加熱し、次にメタノールで希釈した。分取 LCMS (pH 10) により精製して、表題の化合物を得た。LCMS C₂₃H₂₆N₅O₃ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 420 . 2 ; 実測値 : 420 . 1 。

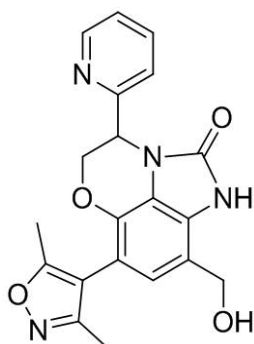
20

【 0 4 3 9 】

実施例 254

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン

【化 2 4 2】



30

実施例 137 の工程 3 で得られた 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - カルボアルデヒド (15 mg 、 0 . 040 mmol) をエタノール (0 . 58 mL) 中で攪拌し、その後、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (2 . 3 mg 、 0 . 060 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。分取 LCMS (pH 10) により精製して、表題の化合物を得た。LCMS C₂₀H₁₉N₄O₄ (M + H)⁺ に対する計算値 : m / z = 379 . 1 ; 実測値 : 379 . 2 。

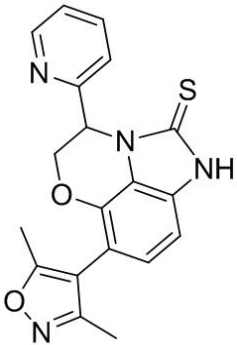
40

【 0 4 4 0 】

実施例 255

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - チオン

【化 2 4 3】



10

実施例 13 で得られた 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 (1 H) - オン (50 mg、0 . 1 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 中で攪拌し、2 , 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 2 , 4 - ジチオキソ - 1 , 3 , 2 , 4 - ジチアジホスフェタン [アルドリッチ、番号 : 227439] (58 mg、0 . 14 mmol) を加えた。この混合物を 100 で 3 時間加熱し、濃縮した。分取 LCMS (pH 10) により精製して、表題の化合物を得た。LCMS $C_{19}H_{17}N_4O_2S$ (M + H) ⁺ に対する計算値 : m / z = 365 . 1 ; 実測値 : 365 . 1。

【 0 4 4 1】

実施例 256 ~ 269 B

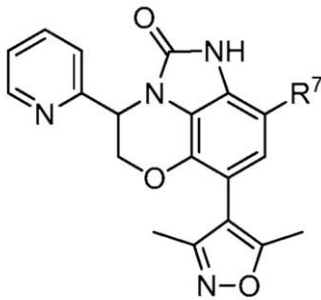
20

実施例 256 ~ 269 B の化合物の調製に使用した実験手順を、以下の表 9 にまとめる。

。

【表 9 - 1】

表 9



実施例番号	名称	R ⁷	手順*
256	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン		43
257	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン		43
258	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン		43
259	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン		43

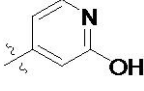
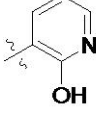
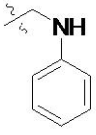
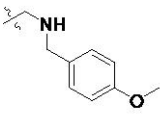

10

20

30

40

【表 9 - 2】

実施例番号	名称	R ^r	手順*
260	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン		43
261	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン		43
262	9-(アニリノメチル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン		253
263	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-{[(4-メトキシベンジル)アミノ]メチル}-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン		253
264	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン		144
265A	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-フルオロ-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-de] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	F	155

10

20

30

40

【表 9 - 3】

実施例番号	名称	R ^r	手順*
265B	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-フルオロ-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	F	155
266A	9-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	Cl	36
266B	9-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	Cl	36
267A	9-ブロモ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	Br	36
267B	9-ブロモ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	Br	36
268	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-9-メチル-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-2(1H)-オン	Me	37
269A	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ [1,5,4-d e] [1,4] ベンゾオキサジン-9-カルボニトリル	CN	42

10

20

30

40

【表 9 - 4】

実施例番号	名称	R ^t	手順*
269B	7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソ-4-ピリジン-2-イル-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-9-カルボニトリル	CN	42

10

* この列の数字は、その化合物の調製に使用した手順の実施例番号を示す。

【0442】

分析データ

実施例 47A ~ 51、75 ~ 87、104 ~ 108、110 ~ 119、134 ~ 136 及び 139 ~ 143 の化合物の ¹H NMR データ (Varian Inova 500 分光計、Mercury 400 分光計、または Varian (もしくは Mercury) 300 分光計) 及び LCMS 質量スペクトルデータ (MS) を、以下の表 10 に示す。

【表 10 - 1】

表 10

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
47A	419.1	
47B	419.1	
48A	435.1	
48B	435.1	
49	366.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.22 – 7.05 (m, 4H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.50 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。
50	465.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.90 – 4.72 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。
51	449.1	
75	363.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。
76	406.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.04 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.62 (dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)
77	392.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.78 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.67 – 3.49 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.7–1.58 (m 4H), 1.37 (s, 1H)。
78	367.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.90 – 4.72 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。
79	433.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.61 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.74 – 4.59 (m, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 3.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 3.44 – 3.26 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.69 – 1.39 (m, 4H), 1.32 – 1.17 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

10

20

30

40

【表 10 - 2】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
80	440.2	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.01 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.71 (dd, J = 11.4, 1.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。
81	429.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.45 (s, 1H), 8.86 – 8.78 (m, 1H), 8.56 – 8.48 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.6, 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.82 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。
82	497.2	
83	530.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.52 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.57 – 8.45 (m, 1H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.82 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。
84	427.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.61 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.74 – 4.59 (m, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 3.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 3.44 – 3.26 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.69 – 1.39 (m, 4H), 1.32 – 1.17 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
85	429.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.17 (s, 3H), 8.58 – 8.46 (m, 1H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。
86	447.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.62 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.86 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。
87	430.1	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.19 (s, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.53 – 8.44 (m, 1H), 7.79 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.2, 5.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.77 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.37 – 3.25 (m, 2H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

10

20

30

40

【表 10 - 3】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
104	414.2	
105	400.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.69 (ddd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 7.6, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.19 – 6.07 (m, 1H), 4.91 (dd, J = 11.6, 1.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。
106A	402.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 2H), 3.51 – 3.37 (m, 1H), 3.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.01 – 2.77 (m, 3H), 2.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H)。
106B	402.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 – 6.75 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.71 – 4.58 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 2H)。
107	414.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 6.9, 5.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.87 – 4.82 (m, 1H), 4.78 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 3H), 4.60 – 4.23 (m, 2H), 2.29 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.19 – 2.11 (m, 3H)。
108	416.2	
110	456.2	
111	484.2	
112	494.2	
113A	444.2	
113B	444.2	
114A	470.2	
114B	470.2	
115	480.2	
116	456.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, J = 4.2 Hz, 0H), 7.74 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.84 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 2H), 2.96 – 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 1H)。

10

20

30

40

【表 10 - 4】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
117	458.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.67 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.93 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.68 – 4.57 (m, 1H), 3.55 – 3.42 (m, 1H), 3.26 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.28 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.14 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H)。
118	484.2	
119	494.2	
134	432.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 2.5, 2.5 Hz, 1H), 4.65 – 4.43 (m, 2H), 3.01 – 2.82 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 0.70 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 4H)。
135	436.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 – 6.49 (m, 1H), 4.65 – 4.44 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。
136	474.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.58 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 – 6.29 (m, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 2H), 4.21 – 4.03 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。
139	496.0	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.56 – 8.46 (m, 2H), 7.78 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 5H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。
140	450.0	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 6.2, 6.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

10

20

30

40

【表 10 - 5】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
141	456.1	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.54 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。
142	463.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.35 - 6.13 (m, 1H), 6.04 - 5.78 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.87 - 3.52 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。
143	463.1	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.71 (br s, 1H), 8.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.78 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。
161	418.0	
162	402.0	
163	431.0	
164	388.2	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.73 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.85 (t, 1H), 5.02 (dd, J = 12.0, 1.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.29 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。
165	404.2	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 6.8, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.01 (t, 1H), 4.98 (dd, J = 12.1, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 12.1, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

10

20

30

【表 10 - 6】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
166	445.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.55 – 8.49 (m, 1H), 7.75 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.21 (dt, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。
167	489.2	
168A	418.2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 – 8.44 (m, 1H), 7.87 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.35 (t, 1H), 5.07 (dd, J = 12.1, 1.5 Hz, 1 H), 4.67 (dd, J = 12.1, 2.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 10.5, 4.5 Hz, 2H), 3.75 (td, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (dd, J = 7.5, 3.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H)。
168B	418.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.56 – 8.51 (m, 1H), 7.71 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.10 (t, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 11.4, 1.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.71 (tt, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (dtd, J = 13.1, 8.8, 4.6 Hz, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 1H)。
169	432.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.62 (td, J = 8.6, 4.5 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 12.9, 9.9, 3.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.31 (dd t, J = 13.0, 9.1, 4.8 Hz, 1H), 1.19 – 1.09 (m, 1H)。
170A	432.2	
170B	432.2	
171	459.2	
172	431.2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.69 – 3.51 (m, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

10

20

30

40

【表 10 - 7】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
173	495.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.58 – 8.51 (m, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.44 (pt, J = 6.3, 3.1 Hz, 4H), 3.12 – 2.99 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。
174	459.2	
175	441.2	
176	446.2	
177	461.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.31 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 4H), 2.40 – 2.33 (m, 4H), 2.33 – 2.26 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。
178	493.2	
179	507.2	
180A	445.2	
180B	445.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.55 (ddd, J = 4.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 12.2 Hz, 4H), 3.35 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 2.29 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。
181A	431.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.69 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。

10

20

30

40

【表 10 - 8】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
181B	431.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.94 (d, J = 44.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.40 (t, 1H), 5.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.3, 6.5 Hz, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (dq, J = 14.8, 8.1, 7.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。
182A	517.3	
182B	517.3	
183	471.4	
184	475.2	
185	406.2	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 – 8.53 (m, 1H), 7.69 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.08 (tff, 1H), 4.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J = 11.7, 7.1, 4.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.60 (ddd, J = 14.7, 7.0, 4.7 Hz, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。
186	362.2	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.91 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。
187	376.2	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (ddd, J = 4.9, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 7.6, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 1.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.08 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。
188	459.2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.03 (t, 1H), 4.80 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.69 – 4.59 (m, 2H), 3.95 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.23 – 3.05 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.77 (d, J = 20.7 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 12.0 Hz, 2H)。
189	473.2	

10

20

30

40

【表 10 - 9】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
190	473.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 2.99 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.62 (dd, J = 34.6, 10.1 Hz, 2H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 1.21 – 1.09 (m, 1H)。
191	474.2	
192	445.2	
193A	457.2	
193B	457.2	
194	446.2	
195	445.2	
196	503.2	
197	531.2	
198	392.2	
199	491.3	
200	391.2	
201A	459.2	
201B	459.2	
202A	417.3	
202B	417.3	
203	513.3	
205	489.4	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 3H), 3.58 (q, J = 9.7, 8.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 9.8, 5.4 Hz, 1H), 3.34 – 3.24 (m, 3H), 2.23 (s, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.04 – 1.92 (m, 1H)。
206	485.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.63 – 8.44 (m, 4H), 8.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.21 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.84 (dd, J = 11.5, 1.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 4.28 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 – 3.67 (m, 2H), 3.54 – 3.38 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (d, J = 19.4 Hz, 4H), 1.79 (dq, J = 13.0, 6.3 Hz, 1H), 1.47 (ddd, J = 12.4, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 0.61 (tdd, J = 13.1, 6.5, 3.4 Hz, 4H)。

10

20

30

40

【表 10 - 10】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
207	495.3	
208	473.2	
209	487.2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 – 8.45 (m, 1H), 7.69 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 11.5, 1.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 4.40 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 1H), 3.60 (td, J = 9.6, 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 2.35 (dq, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (dq, J = 12.8, 5.8 Hz, 1H), 1.02 (dd, J = 19.1, 6.9 Hz, 6H)。
210	499.2	
211	484.2	
213	529.2	
214	509.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.10 (t, 1H), 4.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.36 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。
215	523.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.10 (t, 1H), 4.81 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
216	488.2	
217	523.2	
218	521.2	
219	489.2	
220	509.2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.69 – 4.49 (m, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 2H), 3.59 – 3.42 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 2H)。

10

20

30

40

【表 10 - 11】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
221	503.2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.57 (m, 1H), 7.44 – 7.21 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.61 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 2H), 3.61 – 3.43 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.75 (d, J = 18.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。
222	473.2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.62 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.34 – 5.05 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.67 – 4.51 (m, 1H), 4.02 – 3.78 (m, 2H), 3.57 – 3.41 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (t, J = 6.4 Hz, 6H)。
224	459.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.63 – 8.46 (m, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 2H), 6.02 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.64 (dd d, J = 65.0, 11.5, 3.0 Hz, 2H), 3.54 – 3.14 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.97 (s, 3H)。
225	473.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.55 (ddd, J = 4.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 12.2 Hz, 4H), 3.35 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 2.29 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。
226	509.2	¹ H NMR (300 MHz, dmsO) δ 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.64 (ddd, J = 42.9, 11.4, 2.7 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 16.6 Hz, 4H), 3.20 – 2.91 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。
228	528.2	
229	496.2	
230	403.2	
231	445.2	
232	459.2	
233	473.2	
234	475.2	

10

20

30

40

【表 10 - 12】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
235	471.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.80 (tz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.48 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 0.64 (d, J = 6.4 Hz, 4H)。
236	485.2	
237	481.2	
238	495.2	
239	509.2	
240	509.3	
241	503.3	
242	527.3	
243	487.2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.67 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.75 – 4.47 (m, 2H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 6H), 1.77 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。
244	501.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (t, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 2.99 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.28 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.65 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.40 – 1.30 (m, 1H), 1.25 – 1.16 (m, 1H), 0.95 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 6H)。
246	487.3	
248	523.3	
249	459.2	
250	473.2	
251	485.2	
256	415.4	
257	429.2	
258	443.1	

10

20

30

40

【表 10 - 13】

実施例 番号	MS [M+H] ⁺	¹ H NMRスペクトル
259	442.0	
260	442.2	
261	442.2	
262	454.0	
263	498.3	
264	421.0	
265A	367.1	
265B	367.1	
266A	383.1	
266B	383.0	
267A	426.9 428.9	
267B	426.8 428.9	
268	363.1	
269A	374.1	
269B	374.2	

10

20

【0443】

生物学的アッセイプロトコル

実施例 A 1

BRD4 AlphaScreen (商標) アッセイ

白色384ウェルポリスチレンプレートにおいて、BD1では20 μ Lの最終容量で、BD2では40 μ Lの最終容量で、BRD4-BD1及びBRD4-BD2アッセイを実施した。まず、阻害剤をDMSO中で段階希釈し、他の反応成分を添加する前にプレートウェルに加えた。このアッセイにおいて、DMSOの最終濃度は1.25% (BD1) 及び0.83% (BD2) であった。このアッセイを、50 nM ビオチン標識テトラアセチル化ヒストンH4ペプチド (H4Ac4)、3.8 nM (BRD4-BD1、BPS Bioscience 番号31040) または20 nM (BRD4-BD2、BPS Bioscience 番号31041) を含有するアッセイ緩衝液 (50 mM HEPES、pH 7.4、100 mM NaCl、0.05% CHAPS、0.01% BSA) 中、室温で75分間実施した。反応後、4 μ g/mLでストレプトアビジンドナービーズ (PerkinElmer 6760002) 及びGSHアクセプタービーズ (PerkinElmer-AL109C) を追加した20 μ Lのアッセイ緩衝液を減光下で加えた。PHERAstar FSプレート読取り器 (BMG Labtech) での読取り前に、プレートを密閉後、室温で75分間、暗中でインキュベートした。IC₅₀測定は、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対するパーセント対照活性の曲線をフィッティングすることにより実施した。

30

40

【0444】

アッセイA1により測定した、実施例の化合物のIC₅₀データを表11に示す。

【表 1 1 - 1】

表 1 1

実施例番号	BRD4 BD-1酵素 IC ₅₀ (nM)*	BRD4 BD-2酵素 IC ₅₀ (nM)*
1A	+	+
1B	++	++
2	+	+
3	+	+
4	+	+
5	+	+
6	+	+
7	+	+
8	+	+
9	+	+
10	++	+
11	+++	++
12	++	+
13	+	+
14	+++	+++
15	+	+
17	+	+
18A	++	+
18B	++	+
21	+	+
22	+	+
23	+	+
24A	++	+
24B	++	+
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	+	+
29	+	+
30	+	+
31	+	+
32	+	+
33	+++	++
34	+	+
35	++	+

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

実施例番号	BRD4 BD-1酵素 IC ₅₀ (nM)*	BRD4 BD-2酵素 IC ₅₀ (nM)*
36	++	+
37	++	+
38	+++	++
39	+	+
40	++	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+

10

20

* 使用した記号：

+ : IC₅₀ 100 nM++ : 100 nM < IC₅₀ 1000 nM

+++ : 1000 nM ~ 10000 nM

NT = 試験なし

【0445】

実施例 A 2

BRD4 AlphaScreen (商標) アッセイ

30

白色 384 ウェルポリスチレンプレートにおいて、BD1では40 μLの最終容量で、BD2では60 μLの最終容量で、BRD4-BD1及びBRD4-BD2アッセイを実施した。まず、阻害剤をDMSO中で段階希釈し、他の反応成分を添加する前にプレートウェルに加えた。このアッセイにおいて、DMSOの最終濃度は1.25% (BD1) 及び0.83% (BD2)であった。このアッセイを、50 nM ビオチン標識テトラアセチル化ヒストンH4ペプチド (H4Ac4)、及び1 nM未満の濃度のBRD4-BD1またはBRD4-BD2タンパク質を含有するアッセイ緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.01% Tween-20、0.01% BSA、5 mM DTT) 中、室温で実施した。75分間のインキュベーション後、最終濃度2~4 μg/mLでストレプトアビジンドナービーズ (PerkinElmer 6760002) 及びGS

Hアクセプタービーズ (PerkinElmer-AL109C) を追加した20 μLのアッセイ緩衝液を減光下に加えた。PHERAstar FSプレート読取り器 (BMGLabtech) での読取り前に、プレートを密閉後、室温で75分間、暗中でインキュベートした。IC₅₀測定は、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対するパーセント対照活性の曲線をフィッティングすることにより実施した。

40

【0446】

アッセイA2により測定した、実施例の化合物のIC₅₀データを表12に示す。

【表 1 2 - 1】

表 1 2

実施例番号	BRD4 BD-1酵素 IC ₅₀ (nM)*	BRD4 BD-2酵素 IC ₅₀ (nM)*
16	+	+
19	+	+
20	++	+
41	+	+
42	+	+
43	+	+
44	+++	++
45	+	+
46	+	+
47A	++	++
47B	++	+
48A	++	+
48B	++	+
52	+	+
61A	+	+
62B	+	+
63A	++	++
69	+	+
70	+	+
71	++	+
72	++	+
73	++	+
74	++	+
75	+	+
76	++	++
77	++	++
78	+	+
79	+++	+++
80	+++	+++
81	++	+
82	++	+
83	+	+
84	++	+
85	+++	++
86	++	+
87	++	+
88	+	+
89	+	+
90	+	+

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

実施例番号	BRD4 BD-1酵素 IC ₅₀ (nM)*	BRD4 BD-2酵素 IC ₅₀ (nM)*
91	+	+
92	+	+
93	+	+
94	+	+
95	+	+
96	+	+
97	+	+
98	+	+
99	+	+
100	+	+
101A	+	+
101B	+	+
102	NT	NT
103	+	+
104	+	+
105	+	+
106A	+	+
106B	+	+
107	+	+
108	NT	NT
109	+	+
110	+	+
111	+	+
112	+	+
113A	+	+
113B	+	+
114A	+	+
114B	+	+
115	+	+
116	+	+
117	+	+
118	+	+
119	+	+
120	+	+
121	++	+
122	++	+
123	++	+
124	+++	++
125	+++	+
126	++	+

10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

実施例番号	BRD4 BD-1酵素 IC ₅₀ (nM)*	BRD4 BD-2酵素 IC ₅₀ (nM)*
127	+	+
128	+	+
129	++	+
130	+	+
131	+	+
132	+	+
133	+	+
134	+	+
135	+	+
136	+	+
137	+++	+
138	+	+
139	+	+
140	+	+
141	+	+
142	++	+
143	++	+
144A	++	+
144B	++	+
145	+	+
146A	+	+
146B	+	+
146C	+	+
147	+	+
148	+	+
149	+	+
150	+	+
151	+	+
152	+	+
153	+	+
154	+	+
155	+	+
156	++	+
157	+	+
158	+	+
159A	+++	++
159B	+	+
159C	++	+
159D	+	+
159E	+	+

10

20

30

40

【表 1 2 - 4】

実施例番号	BRD4 BD-1酵素 IC ₅₀ (nM)*	BRD4 BD-2酵素 IC ₅₀ (nM)*
160A	+++	++
160B	+++	+++
160C	+++	+++
160D	+++	+++
161	+	+
162	+	+
163	+	+
164	+	+
165	+	+
166	+	+
167	+	+
168A	+	+
168B	+	+
169	+	+
170A	+	+
170B	+	+
171	+	+
172	+	+
173	+	+
174	+	+
175	+	+
176	+	+
177	+	+
178	+	+
179	+	+
180A	+	+
180B	+	+
181A	+	+
181B	+	+
182A	+	+
182B	+	+
183	+	+
184	+	+
185	++	+
186	+	+
187	+	+
188	+	+
189	+	+
190	+	+
191	+	+

10

20

30

40

【表 1 2 - 5】

実施例番号	BRD4 BD-1酵素 IC ₅₀ (nM)*	BRD4 BD-2酵素 IC ₅₀ (nM)*
192	+	+
193A	+	+
193B	+	+
194	+	+
195	+	+
196	+	+
197	+	+
198	+++	+
199	++	+
200	++	+
201A	+	+
201B	+	+
202A	+	+
202B	+	+
203	+	+
205	+	+
206	+	+
207	+	+
208	+	+
209	+	+
210	+	+
211	+	+
213	+	+
214	+	+
215	+	+
216	+	+
217	+	+
218	+	+
219	+	+
220	+	+
221	+	+
222	+	+
224	+	+
225	+	+
226	+	+
228	+	+
229	+	+
230	+	+
231	+	+
232	+	+

10

20

30

40

【表 1 2 - 6】

実施例番号	BRD4 BD-1酵素 IC ₅₀ (nM)*	BRD4 BD-2酵素 IC ₅₀ (nM)*
233	+	+
234	+	+
235	+	+
236	+	+
237	+	+
238	+	+
239	+	+
240	+	+
241	+	+
242	+	+
243	+	+
244	+	+
246	+	+
248	+	+
249	+	+
250	+	+
251	+	+
252	++	++
253	++	++
254	+	+
255	+	+
256	+	+
257	++	+
258	+++	++
259	++	+
260	++	+
261	++	+
262	+++	+
263	++	+
264	++	+
265A	+++	+++
265B	+	+
266A	++	+
266B	+++	++
267A	+++	+++
267B	+	+
268	+++	++
269A	+	+
269B	+++	+++

* 使用した記号：

+ : IC₅₀ 100 nM++ : 100 nM < IC₅₀ 1000 nM

+++ : 1000 nM ~ 10000 nM

10

20

30

40

50

N T = 試験なし

【0447】

実施例 B 1 : K M S . 1 2 . B M 細胞生存率アッセイ

K M S . 1 2 . B M 細胞株 (ヒト骨髄腫) を J C R B (日本、大阪) より購入し、10 % F B S を有する R P M I 培地で保存した。A T P 定量化により化合物の細胞障害活性を測定するため、試験化合物の濃度範囲の存在下または非存在下で、96 ウェルポリスチレン透明黒色組織培養プレート (V W R、ニュージャージー州を通じ、Greiner - bio - one) 中で、100 μ L あたり 5000 細胞 / ウェルで K M S . 1 2 . B M 細胞を R P M I 培地に蒔く。3 日後、各ウェルに 100 μ L の Cell Titer - G L O Luminescent (Promega、ウィスコンシン州マディソン) 細胞培養剤を室温で 10 分間加え、発光シグナルを安定化させる。これにより、存在する A T P の定量化に基づき、培地中の生存細胞数が測定され、これは代謝活性細胞の存在を知らせる。発光は、Top Count 384 (Perkin Elmer、マサチューセッツ州ボストンを通じ、Packard Bioscience) を使用して測定する。化合物阻害は、薬剤なしで培養した細胞、及び 50 % 細胞死に必要な化合物濃度として報告された I C ₅₀ と比較して決定する。

10

【0448】

アッセイ B 1 により測定した、実施例の化合物の I C ₅₀ データを表 13 に示す。

【表 13 - 1】

表 13

実施例 番号	KMS細胞 IC ₅₀ (nM)*
1	+
1A	+
1B	NT
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	NT
12	++
13	+
14	NT
15	+
16	+
17	+
18A	+
18B	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24A	++
24B	++
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	++
34	+
35	+

10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

実施例 番号	KMS細胞 IC ₅₀ (nM)*
36	+
37	+
38	NT
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	NT
45	+
46	+
47A	NT
47B	++
48A	NT
48B	++
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61A	+
62B	+
62C	+
63A	++
69-87	NT
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+

10

20

30

40

【表 1 3 - 3】

実施例 番号	KMS細胞 IC ₅₀ (nM)*
96	+
97	+
98	NT
99	NT
100	+
101A	NT
101B	NT
102	NT
103	+
104	+
105	NT
106A	NT
106B	NT
107	NT
108	NT
109	+
110	+
111	+
112	+
113A	NT
113B	NT
114A	NT
114B	NT
115	NT
116	NT
117	NT
118	NT
119	NT
120	+
121	+
122	+
123	+
124	NT
125	NT
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+

10

20

30

40

【表 1 3 - 4】

実施例 番号	KMS細胞 IC ₅₀ (nM)*
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	NT
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144A	+
144B	+
145	+
146A	+
146B	+
146C	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+
158	+
159A	NT
159B	+
159C	++
159D	+
159E	+
160A	NT
160B	NT
160C	NT
160D	NT

10

20

30

40

【表 1 3 - 5】

実施例 番号	KMS細胞 IC ₅₀ (nM)*
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168A	+
168B	+
169	+
170A	+
170B	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180A	+
180B	+
181A	+
181B	+
182A	+
182B	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	+
193A	+
193B	+

10

20

30

40

【表 1 3 - 6】

実施例 番号	KMS細胞 IC ₅₀ (nM)*
194	+
195	+
196	+
197	+
198	NT
199	NT
200	NT
201A	+
201B	+
202A	+
202B	+
203	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	+
210	+
211	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+
224	+
225	+
226	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+

10

20

30

40

【表 1 3 - 7】

実施例 番号	KMS細胞 IC ₅₀ (nM)*
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
246	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	NT
253	++
254	+
255	+
256	+
257	+
258	NT
259	++
260	++
261	NT
262	+
263	+
264	+
265A	NT
265B	+
266A	+
266B	NT
267A	NT
267B	+
268	NT
269A	+
269B	NT

10

20

30

40

* 使用した記号：

+ : IC₅₀ 1000 nM++ : 1000 nM < IC₅₀ 10000 nM

NT = 試験なし

【 0 4 4 9】

実施例 C 1

50

KMS . 1 2 . BM C - m y c E L I S A アッセイ

KMS . 1 2 . BM細胞株（ヒト骨髄腫）をJCRB（日本、大阪）より購入し、10% FBSを有するRPMI培地で保存した。化合物のC - m y c阻害活性を測定するため、試験化合物の濃度範囲の存在下または非存在下で、96ウェル平底ポリスチレン組織培養プレート（VWR、ニュージャージー州を通じ、Corning）中で、200 μ Lあたり75000細胞/ウェルでKMS . 1 2 . BM細胞をRPMI培地に蒔く。2時間後、細胞をペレットにし、プロテアーゼ阻害剤（Life Technologies、ニューヨーク州グランド・アイランド、及びSigma、ミズーリ州セントルイス）の存在下、Cell Extraction Buffer（BioSource、カリフォルニア州カールスバッド）を用いて細胞を溶解させる。澄ませた溶解液を、C - m y c市販ELISA（Life Technologies、ニューヨーク州グランド・アイランド）で試験する。化合物阻害は、薬剤なしで培養した細胞、及び50% C - m y c阻害に必要な化合物濃度として報告されたIC₅₀と比較して決定する。

10

【0450】

アッセイC1により測定した、実施例の化合物のIC₅₀データを表14に示す。

【表 1 4 - 1】

表 1 4

実施例 番号	KMS C-myc IC ₅₀ (nM)*
1A	+
1B	NT
2	+
3	+
4	+
5	+
6	NT
7	+
8	+
9	+
10	+
11	NT
12	NT
13	+
14	NT
15	+
16	NT
17	NT
18A	NT
18B	NT
19	NT
20	NT
21	+
22	NT
23	NT
24A	NT
24B	NT
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+

10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

実施例番号	KMS C-myc IC ₅₀ (nM)*
33	NT
34	+
35-49	NT
50	+
61A-63B	NT
69-93	NT
94	+
95	+
96	+
97	NT
98	NT
99	NT
100	NT
101A	NT
101B	NT
102	NT
103	NT
104	NT
105	NT
106A	+
106B	NT
107	NT
108	NT
109	+
110	+
111	NT
112	NT
113A	NT
113B	NT
114A	NT
114B	NT
115	NT
116	NT
117	NT
118	NT
119	NT
120	NT

10

20

30

40

【表 1 4 - 3】

実施例番号	KMS C-myc IC ₅₀ (nM)*
121	NT
122	NT
123	NT
124	NT
125	NT
126	NT
127	+
128	+
129	NT
130	+
131	NT
132	NT
133	+
134	+
135	+
136	+
137	NT
138	+
139	++
140	+
141	+
142	+
143	NT
144A	+
144B	+
145-269B	

10

20

30

* 使用した記号：

+ : IC₅₀ 1000 nM++ : 1000 nM < IC₅₀ 10000 nM

NT = 試験なし

【0451】

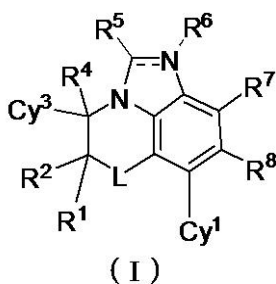
本発明は、以下の発明をも包含する。

[発明 1]

式 (I) :

40

【化 2 4 4】



50

(式中：

【化245】

ニニ

は、単結合または二重結合であり；

Lは、 CR^9R^{9a} 、O、S、SOまたは SO_2 であり；

Cy^1 は、フェニル、または、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリール基から選択され、前記 Cy^1 のフェニルまたは5～6員ヘテロアリールは、独立して、 R^{11} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^1 及び R^2 は、独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$ 、 $S(=O)R^{b1}$ 、 $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ 及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 R^1 及び R^2 の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$ 、 $S(=O)R^{b1}$ 、 $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ 及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

但し、LがOまたはSである場合、 R^1 も R^2 のいずれも、Cl、Br、I、CNまたはOHではなく；

あるいは、 R^1 及び R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキル基は、独立して、 R^{20} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

Cy^3 は、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～10員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～10員ヘテロシクロアルキル基から選択され、 Cy^3 のフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{13} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく、前記5～10員ヘテロアリール基の環形成窒素原子または前記4～10員ヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子は、酸化されていてもよく；

R^4 は、H、 $C(=O)NR^{14a}R^{14b}$ 、 $C(=O)R^{14a}$ 、 $C(=O)OR^{14a}$ 、または、独立して、ハロ、 $NR^{14a}R^{14b}$ 、 OR^{14a} 、 SR^{14a} 、CN、 $C(=O)R^{14a}$ 、 $C(=O)NR^{14a}R^{14b}$ 、 $C(=O)OR^{14a}$ 、 $OC(=O)R^{14b}$ 、 $OC(=O)NR^{14a}R^{14b}$ 、 $NR^{14a}C(=O)R^{14b}$ 、 $NR^{14a}C(=O)NR^{14a}R^{14b}$ 、 $NR^{14a}C(=O)OR^{14b}$ 、 $S(=O)R^{14a}$ 、 $S(=O)NR^{14a}R^{14b}$ 、 $S(=O)_2R^{14a}$ 、 $NR^{14a}S(=O)_2R^{14b}$ 及び $S(=O)_2NR^{14a}R^{14b}$ から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、

【化246】

$C \equiv N$

が単結合である場合、 $=O$ 及び $=S$ から選択され、

あるいは、

【化247】

$C \equiv N$

10

20

30

40

50

が二重結合である場合、 R^5 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-C(=O)OR^{15a}$ 、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^5 のアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルは、独立して、 R^{15} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

R^6 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^6 のアルキル、アルケニル及びアルキニルは、各々、独立して、 R^{16} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^6 は、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^6 の C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

R^7 は、 H 、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、 N 、 O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール基及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^{17} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R^8 は、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され、前記 R^8 の C_{1-3} アルキルは、独立して、 R^{18} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R^9 及び R^{9a} は、独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され；

R^{11} は、各存在において、独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され、前記 C_{1-3} アルキルは、 OH により置換されていてもよく；

R^{13} は、各存在において、独立して、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(=O)R^{b3}$ 、 $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=O)OR^{a3}$ 、 $OC(=O)R^{b3}$ 、 $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$ 、 $S(=O)R^{b3}$ 、 $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(=O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ 及び $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から選択され、前記 R^{13} の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、独立して、ハロ、 CN 、 OH 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(=O)R^{b3}$ 、 $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=O)OR^{a3}$ 、 $OC(=O)R^{b3}$ 、 $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$ 、 $S(=O)R^{b3}$ 、 $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(=O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ 及び $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R^{15} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、ハロ、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5~6員ヘテロアリールは、各々、独立して、ハロ、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $S(=O)_2NR^cR^d$ 、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル及び C_{3-7} シクロアルキルから選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{14a} 及び R^{14b} は、各存在において、独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{14a} 及び R^{14b} の C_{1-6} アルキルは、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

または R^{14a} 及び R^{14b} は、それらが結合するN原子と一緒にあって、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよい4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{15a} 及び R^{15b} は、各存在において、独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{15a} 及び R^{15b} の C_{1-6} アルキルは、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

または R^{15a} 及び R^{15b} は、それらが結合するN原子と一緒にあって、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよい4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{16} は、各存在において、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^cR^d$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~10員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^{16} の C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール及び4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^{17} 及び R^{18} は、各存在において、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 及び $NR^cC(=O)R^a$ から選択され；

R^a 、 R^c 及び R^d は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^e$ 、 $S(=O)_2R^f$ 、 $C(=O)NR^gR^h$ 、及び、 C_{1-4} アルコキシにより置換されていてもよいフェニルから選択され；

R^b は、各存在において、 C_{1-6} アルキルであり；

R^e は、各存在において、フェニル、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ及び C_{2-8} ジアルキルアミノから選択される基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり；

R^f は、 C_{1-4} アルキルであり；

10

20

30

40

50

R^g 及び R^h は、各存在において、独立して、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され；
 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a4}、SR^{a4}、C(=O)R^{b4}、C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=O)OR^{a4}、OC(=O)R^{b4}、OC(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)R^{b4}、NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)OR^{a4}、S(=O)R^{b4}、S(=O)NR^{c4}R^{d4}、S(=O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(=O)₂R^{b4} 及び S(=O)₂NR^{c4}R^{d4} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5~6 員ヘテロシクロアルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

または R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよい 4~7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} は、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、炭素と窒素と、N、O 及び S から選択される 0、1 または 2 個の追加のヘテロ原子とを含む 4~7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 4~7 員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{b6} は、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5~6 員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4~7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5~6 員ヘテロアリアル基及び 4~7 員ヘテロシクロアルキル基は、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；及び

R^{20} は、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アル

10

20

30

40

50

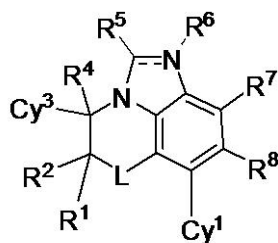
キル - C(=O) -、C₁ ~ 4 アルキル - C(=O)O -、C₁ ~ 4 アルキル - OC(=O) -、HOC(=O) -、H₂NC(=O) -、C₁ ~ 4 アルキル - NHC(=O) -、ジ(C₁ ~ 4 アルキル)NC(=O) -、C₁ ~ 4 アルキル - C(=O)NH -、C₁ ~ 4 アルキル - O - C(=O)NH -、C₁ ~ 4 アルキル - S(=O) -、H₂NS(=O) -、C₁ ~ 4 アルキル - NHS(=O) -、ジ(C₁ ~ 4 アルキル)NS(=O) -、C₁ ~ 4 アルキル - S(=O)₂ -、C₁ ~ 4 アルキル - S(=O)₂NH -、H₂NS(=O)₂ -、C₁ ~ 4 アルキル - NHS(=O)₂ - 及びジ(C₁ ~ 4 アルキル)NS(=O)₂ - から選択される)

で示される化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 2]

式 (I) :

【化 2 4 8】



(I)

(式中 :

【化 2 4 9】

==

は、単結合または二重結合であり ;

L は、CR⁹R^{9a}、O、S、SO、またはSO₂ であり ;

Cy¹ は、フェニル、または、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基から選択され、前記 Cy¹ のフェニルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールは、独立して、R¹ から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく ;

R¹ 及び R² は、独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)OR^{a1}、S(=O)R^{b1}、S(=O)NR^{c1}R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} 及び S(=O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択され、前記 R¹ 及び R² の C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、及び C₂ ~ 6 アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)OR^{a1}、S(=O)R^{b1}、S(=O)NR^{c1}R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} 及び S(=O)₂NR^{c1}R^{d1} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく ;

但し、L が O または S である場合、R¹ も R² のいずれも、Cl、Br、I、CN または OH ではなく ;

あるいは、R¹ 及び R² は、それらが結合する炭素原子と一緒に、C₃ ~ 7 シクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキル基は、独立して、R²⁰ から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく ;

Cy³ は、フェニル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭

10

20

30

40

50

素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～10員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記C^{y3}のフェニル、C₃～7シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、独立して、R¹³から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく、前記5～10員ヘテロアリアル基の環形成窒素原子または前記4～10員ヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子は、酸化されていてもよく；

R⁴は、HまたはC₁～6アルキルであり；

R⁵は、

【化250】

C \equiv N

が単結合である場合、=O及び=Sから選択され、

あるいは、

【化251】

C \equiv N

が二重結合である場合、R⁵は、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、NR^{15a}R^{15b}、フェニル、C₃～7シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記R⁵のアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、独立して、R¹⁵から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R⁶は、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル及びC₁～6ハロアルキルから選択され、前記R⁶のアルキル、アルケニル及びアルキニルは、各々、独立して、R¹⁶から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

あるいは、R⁶は、C₆～10アリアル、C₃～7シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～10員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記R⁶のC₆～10アリアル、C₃～7シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R⁷は、H、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b、C(=O)NR^cR^d、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記R⁷のアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル基及び4～7員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、R¹⁷から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R⁸は、H、C₁～3アルキル、C₂～3アルケニル、C₂～3アルキニル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b及びC(=O)NR^cR^dから選択され、前記R⁸のC₁～3アルキルは、独立して、R¹⁸から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R⁹及びR^{9a}は、独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b及びC(=O)NR^cR^dから選択され；

R¹¹は、各存在において、独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b及びC(=O)NR^cR^dから選択され；

R¹³は、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～6アルキル、C

10

20

30

40

50

$C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ 八口アルキル、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(=O)R^b 3$ 、 $C(=O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $C(=O)OR^a 3$ 、 $OC(=O)R^b 3$ 、 $OC(=O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(=O)R^b 3$ 、 $NR^c 3 C(=O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(=O)OR^a 3$ 、 $S(=O)R^b 3$ 、 $S(=O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $S(=O)_2 R^b 3$ 、 $NR^c 3 S(=O)_2 R^b 3$ 及び $S(=O)_2 NR^c 3 R^d 3$ から選択され、前記 $R^{1 3}$ の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、独立して、八口、CN、OH、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(=O)R^b 3$ 、 $C(=O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $C(=O)OR^a 3$ 、 $OC(=O)R^b 3$ 、 $OC(=O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(=O)R^b 3$ 、 $NR^c 3 C(=O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(=O)OR^a 3$ 、 $S(=O)R^b 3$ 、 $S(=O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $S(=O)_2 R^b 3$ 、 $NR^c 3 S(=O)_2 R^b 3$ 及び $S(=O)_2 NR^c 3 R^d 3$ から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

$R^{1 5}$ は、各存在において、独立して、H、八口、CN、OH、 $OR^a 5$ 、 $SR^a 5$ 、 $C(=O)R^b 5$ 、 $C(=O)NR^c 5 R^d 5$ 、 $C(=O)OR^a 5$ 、 $OC(=O)R^b 5$ 、 $OC(=O)NR^c 5 R^d 5$ 、 $NR^c 5 R^d 5$ 、 $NR^c 5 C(=O)R^b 5$ 、 $NR^c 5 C(=O)NR^c 5 R^d 5$ 、 $NR^c 5 C(=O)OR^a 5$ 、 $S(=O)R^b 5$ 、 $S(=O)NR^c 5 R^d 5$ 、 $S(=O)_2 R^b 5$ 、 $NR^c 5 S(=O)_2 R^b 5$ 及び $S(=O)_2 NR^c 5 R^d 5$ から選択され；

$R^{1 5 a}$ 及び $R^{1 5 b}$ は、独立して、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、前記 $R^{1 5 a}$ 及び $R^{1 5 b}$ のアルキルは、 $R^{2 0}$ から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

$R^{1 6}$ は、各存在において、独立して、八口、CN、OH、 $OR^a 6$ 、 $SR^a 6$ 、 $C(=O)R^b 6$ 、 $C(=O)NR^c 6 R^d 6$ 、 $C(=O)OR^a 6$ 、 $OC(=O)R^b 6$ 、 $OC(=O)NR^c 6 R^d 6$ 、 $NR^c 6 R^d 6$ 、 $NR^c 6 C(=O)R^b 6$ 、 $NR^c 6 C(=O)NR^c 6 R^d 6$ 、 $NR^c 6 C(=O)OR^a 6$ 、 $S(=O)R^b 6$ 、 $S(=O)NR^c 6 R^d 6$ 、 $S(=O)_2 R^b 6$ 、 $NR^c 6 S(=O)_2 R^b 6$ 及び $S(=O)_2 NR^c 6 R^d 6$ 、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 $R^{1 6}$ の $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、各々、独立して、 $R^{2 0}$ から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

$R^{1 7}$ 及び $R^{1 8}$ は、各存在において、独立して、八口、CN、 OR^a 、 $NR^c R^d$ 、 SR^b 及び $C(=O)NR^c R^d$ から選択され；

R^a 、 R^c 、及び R^d は、各存在において、独立して、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^b は、各存在において、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

$R^{a 1}$ 、 $R^{b 1}$ 、 $R^{c 1}$ 及び $R^{d 1}$ は、各存在において、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル及び $C_1 \sim 6$ 八口アルキルから選択され、前記 $R^{a 1}$ 、 $R^{b 1}$ 、 $R^{c 1}$ 及び $R^{d 1}$ を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々、独立して、 $R^{2 0}$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

$R^{a 3}$ 、 $R^{b 3}$ 、 $R^{c 3}$ 及び $R^{d 3}$ は、各存在において、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル及び $C_1 \sim 6$ 八口アルキルから選択され、前記 $R^{a 3}$ 、 $R^{b 3}$ 、 $R^{c 3}$ 及び $R^{d 3}$ を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々、独立して、八口、CN、OH、 $OR^a 4$ 、 $SR^a 4$ 、 $C(=O)R^b 4$ 、 $C(=O)NR^c 4 R^d 4$ 、 $C(=O)OR^a 4$ 、 $OC(=O)R^b 4$ 、 $OC(=O)NR^c 4 R^d 4$ 、 $NR^c 4 R^d 4$ 、 $NR^c 4 C(=O)R^b 4$ 、 $NR^c 4 C(=O)NR^c 4 R^d 4$ 、 $NR^c 4 C(=O)OR^a 4$ 、 $S(=O)R^b 4$ 、 S

(=O)NR^{c 4}R^{d 4}、S(=O)₂R^{b 4}、NR^{c 4}S(=O)₂R^{b 4}及びS(=O)₂NR^{c 4}R^{d 4}から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a 4}、R^{b 4}、R^{c 4}及びR^{d 4}は、各存在において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、前記R^{a 4}、R^{b 4}、R^{c 4}及びR^{d 4}を形成するC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、各々、独立して、R^{2 0}から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a 5}、R^{b 5}、R^{c 5}及びR^{d 5}は、各存在において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、前記R^{a 5}、R^{b 5}、R^{c 5}及びR^{d 5}を形成するC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、各々、独立して、R^{2 0}から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a 6}、R^{c 6}及びR^{d 6}は、各存在において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、前記R^{a 6}、R^{c 6}及びR^{d 6}を形成するC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、各々、独立して、R^{2 0}から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

あるいは、R^{c 6}及びR^{d 6}は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、炭素と窒素と、N、O及びSから選択される0、1または2個の追加のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記4~7員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、R^{2 0}から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{b 6}は、各存在において、独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、フェニル、C₃₋₇シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル基及び4~7員ヘテロシクロアルキル基は、各々、独立して、R^{2 0}から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；及び

R^{2 0}は、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₄アルキル-C(=O)-、C₁₋₄アルキル-C(=O)O-、C₁₋₄アルキル-OC(=O)-、HOC(=O)-、H₂NC(=O)-、C₁₋₄アルキル-NHC(=O)-、ジ(C₁₋₄アルキル)NC(=O)-、C₁₋₄アルキル-C(=O)NH-、C₁₋₄アルキル-S(=O)-、H₂NS(=O)-、C₁₋₄アルキル-NHS(=O)-、ジ(C₁₋₄アルキル)NS(=O)-、C₁₋₄アルキル-S(=O)₂-、C₁₋₄アルキル-S(=O)₂NH-、H₂NS(=O)₂-、C₁₋₄アルキル-NHS(=O)₂-及びジ(C₁₋₄アルキル)NS(=O)₂-から選択される)

で示される化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 3]

【化 2 5 2】

が単結合または二重結合であり；

Lが、CR⁹R^{9 a}、O、S、SOまたはSO₂であり；

Cy¹が、フェニル、または、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~6員ヘテロアリアル基から選択され、前記Cy¹のフェニルまたは5~6員ヘテロアリアルが、独立して、R^{1 1}から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R^1 が、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$ 、 $S(=O)R^{b1}$ 、 $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ 及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 R^1 及び R^2 の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$ 、 $S(=O)R^{b1}$ 、 $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ 及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

10

R^2 が、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル-O-、及び C_{1-6} ハロアルキル-O- から選択され；

但し、L が O または S である場合、 R^1 も R^2 のいずれも、Cl、Br、I、CN または OH ではなく；

Cy^3 が、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 Cy^3 のフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルが、独立して、 R^1 から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；さらに、前記 5 ~ 10 員ヘテロアリール基の環形成窒素原子または前記 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子が酸化されていてもよく；

20

R^4 が、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^5 が、

【化 253】

$C \equiv N$

が単結合である場合、 $=O$ 及び $=S$ から選択され、

30

あるいは、

【化 254】

$C \equiv N$

が二重結合である場合、 R^5 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^5 のアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルが、独立して、 R^1 から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

40

R^6 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^6 のアルキル、アルケニル及びアルキニルが、各々、独立して、 R^1 から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^6 が、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^6 の C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル

50

が、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてよく；

R^7 が、H、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール基及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基が、独立して、 R^{17} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてよく；

R^8 が、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル - O - 及び C_{1-6} ハロアルキル - O - から選択され；

R^9 及び R^{9a} が、独立して、H 及び C_{1-3} アルキルから選択され；

R^{11} が、各存在において、独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され；

R^{13} が、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(=O)R^b3$ 、 $C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=O)OR^a3$ 、 $OC(=O)R^b3$ 、 $OC(=O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(=O)R^b3$ 、 $NR^c3C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=O)OR^a3$ 、 $S(=O)R^b3$ 、 $S(=O)NR^c3R^d3$ 、 $S(=O)2R^b3$ 、 $NR^c3S(=O)2R^b3$ 及び $S(=O)2NR^c3R^d3$ から選択され、前記 R^{13} の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(=O)R^b3$ 、 $C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=O)OR^a3$ 、 $OC(=O)R^b3$ 、 $OC(=O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(=O)R^b3$ 、 $NR^c3C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=O)OR^a3$ 、 $S(=O)R^b3$ 、 $S(=O)NR^c3R^d3$ 、 $S(=O)2R^b3$ 、 $NR^c3S(=O)2R^b3$ 及び $S(=O)2NR^c3R^d3$ から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてよく；

R^{15} が、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(=O)R^b5$ 、 $C(=O)NR^c5R^d5$ 、 $C(=O)OR^a5$ 、 $OC(=O)R^b5$ 、 $OC(=O)NR^c5R^d5$ 、 NR^c5R^d5 、 $NR^c5C(=O)R^b5$ 、 $NR^c5C(=O)NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5C(=O)OR^a5$ 、 $S(=O)R^b5$ 、 $S(=O)NR^c5R^d5$ 、 $S(=O)2R^b5$ 、 $NR^c5S(=O)2R^b5$ 及び $S(=O)2NR^c5R^d5$ から選択され；

R^{15a} 及び R^{15b} が、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{15a} 及び R^{15b} のアルキルが、 R^{20} から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基により置換されていてよく；

R^{16} が、各存在において、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a6 、 SR^a6 、 $C(=O)R^b6$ 、 $C(=O)NR^c6R^d6$ 、 $C(=O)OR^a6$ 、 $OC(=O)R^b6$ 、 $OC(=O)NR^c6R^d6$ 、 NR^c6R^d6 、 $NR^c6C(=O)R^b6$ 、 $NR^c6C(=O)NR^c6R^d6$ 、 $NR^c6C(=O)OR^a6$ 、 $S(=O)R^b6$ 、 $S(=O)NR^c6R^d6$ 、 $S(=O)2R^b6$ 、 $NR^c6S(=O)2R^b6$ 及び $S(=O)2NR^c6R^d6$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^{16} の C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルが、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてよく；

R^{17} が、各存在において、独立して、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 及び

10

20

30

40

50

C(=O)NR^cR^dから選択され；

R^a、R^c、及びR^dが、各存在において、独立して、H及びC₁₋₆アルキルから選択され；

R^bが、各存在において、C₁₋₆アルキルであり；

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及びR^{d1}が、各存在において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、前記R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及びR^{d1}を形成するC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルが、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及びR^{d3}が、各存在において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、前記R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及びR^{d3}を形成するC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルが、各々、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a4}、SR^{a4}、C(=O)R^{b4}、C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=O)OR^{a4}、OC(=O)R^{b4}、OC(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)R^{b4}、NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)OR^{a4}、S(=O)₂R^{b4}、S(=O)₂NR^{c4}R^{d4}から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及びR^{d4}が、各存在において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、前記R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及びR^{d4}を形成するC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルが、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}及びR^{d5}が、各存在において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、前記R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}及びR^{d5}を形成するC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルが、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a6}、R^{c6}及びR^{d6}が、各存在において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、前記R^{a6}、R^{c6}及びR^{d6}を形成するC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルが、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

あるいは、R^{c6}及びR^{d6}が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、炭素と窒素と、N、O及びSから選択される0、1または2個の追加のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記4~7員ヘテロシクロアルキル基が、独立して、R²⁰から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{b6}が、各存在において、独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、フェニル、C₃₋₇シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5~6員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4~7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル基及び4~7員ヘテロシクロアルキル基が、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；及び

R²⁰が、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₄アルキル-C(=O)-、C₁₋₄アルキル-C(=O)O-、C₁₋₄アルキル-OC(=

10

20

30

40

50

O) -、HOC(=O) -、H₂NC(=O) -、C₁ - 4 アルキル - NHC(=O) -、ジ(C₁ - 4 アルキル)NC(=O) -、C₁ - 4 アルキル - C(=O)NH -、C₁ - 4 アルキル - S(=O) -、H₂NS(=O) -、C₁ - 4 アルキル - NHS(=O) -、ジ(C₁ - 4 アルキル)NS(=O) -、C₁ - 4 アルキル - S(=O)₂ -、C₁ - 4 アルキル - S(=O)₂NH -、H₂NS(=O)₂ -、C₁ - 4 アルキル - NHS(=O)₂ - 及びジ(C₁ - 4 アルキル)NS(=O)₂ - から選択される、
 発明 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 4]

【化 2 5 5】

==

が単結合または二重結合であり；

L が O であり；

Cy¹ が、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 員ヘテロアリアル基であり、前記 Cy¹ の 5 員ヘテロアリアル基が、独立して、R^{1 1} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R¹ が、H、F、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、OR^{a 1}、SR^{a 1}、C(=O)R^{b 1}、C(=O)NR^{c 1}R^{d 1}、C(=O)OR^{a 1}、OC(=O)R^{b 1}、OC(=O)NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}C(=O)R^{b 1}、NR^{c 1}C(=O)NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}C(=O)OR^{a 1}、S(=O)R^{b 1}、S(=O)NR^{c 1}R^{d 1}、S(=O)₂R^{b 1}、NR^{c 1}S(=O)₂R^{b 1} 及び S(=O)₂NR^{c 1}R^{d 1} から選択され、前記 R¹ 及び R² の C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル及び C₂ - 6 アルキニルが、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a 1}、SR^{a 1}、C(=O)R^{b 1}、C(=O)NR^{c 1}R^{d 1}、C(=O)OR^{a 1}、OC(=O)R^{b 1}、OC(=O)NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}C(=O)R^{b 1}、NR^{c 1}C(=O)NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}C(=O)OR^{a 1}、S(=O)R^{b 1}、S(=O)NR^{c 1}R^{d 1}、S(=O)₂R^{b 1}、NR^{c 1}S(=O)₂R^{b 1} 及び S(=O)₂NR^{c 1}R^{d 1} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R² が、H、F 及び C₁ - 6 アルキルから選択され；

Cy³ が、フェニル、C₃ - 7 シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 Cy³ のフェニル、C₃ - 7 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリアル基及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルが、独立して、R^{1 3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；さらに、前記 5 ~ 10 員ヘテロアリアル基の環形成窒素原子または前記 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子が酸化されていてもよく；

R⁴ が H または C₁ - 6 アルキルであり；

R⁵ が、

【化 2 5 6】

C == N

が単結合である場合、=O 及び =S から選択され、

あるいは、

【化 2 5 7】

C == N

が二重結合である場合、R⁵ が、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、NR^{1 5 a}R^{1 5 b}、フェニル、C₃ - 7 シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R⁵

10

20

30

40

50

のアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルが、独立して、 R^{15} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^6 が、H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル及び $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキルから選択され、前記 R^6 のアルキル、アルケニル及びアルキニルが、各々、独立して、 R^{16} から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよく；

R^7 が、H、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^7 のアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール基及び4～7員ヘテロシクロアルキル基が、独立して、 R^{17} から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^8 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-O-及び $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル-O-から選択され；

R^{11} が、各存在において、独立して、H、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され；

R^{13} が、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(=O)R^b3$ 、 $C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=O)OR^a3$ 、 $OC(=O)R^b3$ 、 $OC(=O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(=O)R^b3$ 、 $NR^c3C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=O)OR^a3$ 、 $S(=O)R^b3$ 、 $S(=O)NR^c3R^d3$ 、 $S(=O)2R^b3$ 、 $NR^c3S(=O)2R^b3$ 及び $S(=O)2NR^c3R^d3$ から選択され、前記 R^{13} の $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル及び $C_{2 \sim 6}$ アルキニルは、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(=O)R^b3$ 、 $C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=O)OR^a3$ 、 $OC(=O)R^b3$ 、 $OC(=O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(=O)R^b3$ 、 $NR^c3C(=O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=O)OR^a3$ 、 $S(=O)R^b3$ 、 $S(=O)NR^c3R^d3$ 、 $S(=O)2R^b3$ 、 $NR^c3S(=O)2R^b3$ 及び $S(=O)2NR^c3R^d3$ から選択される1、2または3個の基により置換されていてもよく；

R^{15} が、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(=O)R^b5$ 、 $C(=O)NR^c5R^d5$ 、 $C(=O)OR^a5$ 、 $OC(=O)R^b5$ 、 $OC(=O)NR^c5R^d5$ 、 NR^c5R^d5 、 $NR^c5C(=O)R^b5$ 、 $NR^c5C(=O)NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5C(=O)OR^a5$ 、 $S(=O)R^b5$ 、 $S(=O)2NR^c5R^d5$ から選択され；

R^{15a} 及び R^{15b} が、独立して、H及び $C_{1 \sim 6}$ アルキルから選択され、前記 R^{15a} 及び R^{15b} のアルキルが、 R^{20} から選択される0、1、2または3個の置換基により置換されていてもよく；

R^{16} が、各存在において、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^a6 、 SR^a6 、 $C(=O)R^b6$ 、 $C(=O)NR^c6R^d6$ 、 $C(=O)OR^a6$ 、 $OC(=O)R^b6$ 、 $OC(=O)NR^c6R^d6$ 、 NR^c6R^d6 、 $NR^c6C(=O)R^b6$ 、 $NR^c6C(=O)NR^c6R^d6$ 、 $NR^c6C(=O)OR^a6$ 、 $S(=O)R^b6$ 、 $S(=O)NR^c6R^d6$ 、 $S(=O)2R^b6$ 、 $NR^c6S(=O)2R^b6$ 及び $S(=O)2NR^c6R^d6$ 、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～10員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^{16} の $C_{6 \sim 10}$ アリール、 C_3

10

20

30

40

50

~ 7 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルが、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2、3または4個の基により置換されているもよく；

R^{17} が、各存在において、独立して、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 及び $C(=O)NR^cR^d$ から選択され；

R^a 、 R^c 及び R^d が、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

R^b が、各存在において、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} が、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されているもよく；

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} が、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、各々、独立して、ハロ、CN、OH、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$ 、 $S(=O)R^{b4}$ 、 $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 及び $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から選択される1、2または3個の置換基により置換されているもよく；

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} が、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルが、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されているもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されているもよく；

R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} が、各存在において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} を形成する C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されているもよく；

あるいは、 R^{c6} 及び R^{d6} が、それらが結合する窒素原子と一緒に、炭素と、N、O 及び S から選択される1、2または3個の追加のヘテロ原子とを含む4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成してもよく、前記4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基が、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されているもよく；

R^{b6} が、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5 ~ 6 員ヘテロアリール基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール基及び4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基が、各々、独立して、 R^{20} から選択される1、2または3個の置換基により置換されているもよく；及び

10

20

30

40

50

R^{20} が、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)O-、 C_{1-4} アルキル-OC(=O)-、HOC(=O)-、 $H_2NC(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHC(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NC(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)NH-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)-、 $H_2NS(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂NH-、 $H_2NS(=O)_2-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)₂- 及びジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)₂- から選択される、
 発明3に記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

10

[発明 5]

【化 2 5 8】

が単結合または二重結合であり；

L が O であり；

Cy^1 が、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 員ヘテロアリアル基であり、前記 Cy^1 の 5 員ヘテロアリアル基が、独立して、 R^{11} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R^1 が、H、F、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 及び $C(=O)OR^{a1}$ から選択され；

20

R^2 が、H、F 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

Cy^3 が、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 10 員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 Cy^3 のフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリアル及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルが、独立して、 R^{13} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；さらに、前記 5 ~ 10 員ヘテロアリアル基の環形成窒素原子または前記 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子が酸化されていてもよく；

30

R^4 が H または C_{1-6} アルキルであり；

R^5 が、

【化 2 5 9】

C == N

が単結合である場合、= O 及び = S から選択され、

あるいは、

【化 2 6 0】

C == N

が二重結合である場合、 R^5 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R^5 のアルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリアル及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルが、独立して、 R^{15} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

40

R^6 が H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^6 のアルキルが、独立して、 R^6 から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R^7 が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、ならび

50

に、炭素と、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリール基から選択され、前記R⁷のアルキル、フェニルまたは5～6員ヘテロアリール基が、独立して、R¹⁷から選択される1、2または3個の基により置換されているとしてもよく；

R⁸が、H、ハロ、CN、OH及びC₁₋₆アルキルから選択され；

R¹¹が、各存在において、独立して、H、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b及びC(=O)NR^cR^dから選択され；

R¹³が、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、OR^{a3}、SR^{a3}、C(=O)R^{b3}、C(=O)NR^{c3}R^{d3}、C(=O)OR^{a3}、OC(=O)R^{b3}、OC(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)R^{b3}、NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)OR^{a3}、S(=O)R^{b3}、S(=O)NR^{c3}R^{d3}、S(=O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(=O)₂R^{b3}及びS(=O)₂NR^{c3}R^{d3}から選択され、前記R¹³のC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルが、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a3}、SR^{a3}、C(=O)R^{b3}、C(=O)NR^{c3}R^{d3}、C(=O)OR^{a3}、OC(=O)R^{b3}、OC(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)R^{b3}、NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=O)OR^{a3}、S(=O)R^{b3}、S(=O)NR^{c3}R^{d3}、S(=O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(=O)₂R^{b3}及びS(=O)₂NR^{c3}R^{d3}から選択される1、2または3個の基により置換されているとしてもよく；

R¹⁵が、各存在において、独立して、H、ハロ、CN、OH、OR^{a5}、C(=O)R^{b5}、C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=O)OR^{a5}、NR^{c5}R^{d5}及びNR^{c5}C(=O)R^{b5}から選択され；

R^{15a}及びR^{15b}が、独立して、H及びC₁₋₆アルキルから選択され、前記R^{15a}及びR^{15b}のアルキルが、R²⁰から選択される0、1、2または3個の置換基により置換されているとしてもよく；

R¹⁶が、各存在において、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a6}、C(=O)R^{b6}、C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=O)OR^{a6}、OC(=O)R^{b6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=O)R^{b6}、ならびに、炭素と、N、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含む4～7員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記R¹⁶の4～7員ヘテロシクロアルキルが、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2、3または4個の基により置換されているとしてもよく；

R¹⁷が、各存在において、独立して、ハロ、CN、OR^a、NR^cR^d、SR^b及びC(=O)NR^cR^dから選択され；

R^a、R^c及びR^dが、各存在において、独立して、H及びC₁₋₆アルキルから選択され；

R^bが、各存在において、C₁₋₆アルキルであり；

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及びR^{d1}が、各存在において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、前記R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及びR^{d1}を形成するC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルが、各々、独立して、R²⁰から選択される1、2または3個の置換基により置換されているとしてもよく；

R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及びR^{d3}が、各存在において、独立して、H及びC₁₋₆アルキルから選択され、前記R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及びR^{d3}を形成するC₁₋₆アルキルが、独立して、ハロ、CN、OH、OR^{a4}、SR^{a4}、C(=O)R^{b4}、C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=O)OR^{a4}、OC(=O)R^{b4}、OC(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)R^{b4}、NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)OR^{a4}、S(=O)R^{b4}、S(=O)NR^{c4}R^{d4}、S(=O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(=O)₂R^{b4}及びS(=O)₂NR^{c4}R^{d4}から選択される1、2または3個の置換基により置換されているとしてもよく；

10

20

30

40

50

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} が、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} を形成する C_{1-6} アルキルが、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} が、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及び R^{d5} を形成する C_{1-6} アルキルが、各々、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{a6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} が、各存在において、独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

あるいは、 R^{c6} 及び R^{d6} が、それらが結合する窒素原子と一緒に、炭素と窒素と、N、O 及び S から選択される 0、1 または 2 個の追加のヘテロ原子とを含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基が、独立して、 R^{20} から選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく；

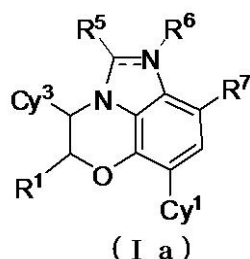
R^{b6} が、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキルから選択され；及び

R^{20} が、各存在において、独立して、H、ハロ、OH、CN、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)O-、 C_{1-4} アルキル-OC(=O)-、HOC(=O)-、 $H_2NC(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHC(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NC(=O)-、 C_{1-4} アルキル-C(=O)NH-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)-、 $H_2NS(=O)-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)-、ジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂-、 C_{1-4} アルキル-S(=O)₂NH-、 $H_2NS(=O)_2-$ 、 C_{1-4} アルキル-NHS(=O)₂- 及びジ(C_{1-4} アルキル)NS(=O)₂- から選択される、
発明 4 に記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 6]

式 (I a) :

【化 261】



(式中 :

【化 262】

==

は、単結合または二重結合であり；

Cy^1 は、イソオキサゾリル及びピラゾリルから選択され、前記 Cy^1 のイソオキサゾリル及びピラゾリルは、独立して、 R^{11} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよく；

R^1 は、H、メチル、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ 及び $-C(=O)N(CH_3)_2$ から選択され；

Cy^3 は、フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロフラニルから選択され、前記 Cy^3 のフェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフ

10

20

30

40

50

ラニル及びテトラヒドロフラニルは、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよく；

R^5 は、

【化 2 6 3】



が単結合である場合、 $=O$ であり、

あるいは、

【化 2 6 4】



が二重結合である場合、 R^5 は、H、メチル、 $-CH=CH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 、 $-N(H)CH_2CH_3$ 、 $-N(H)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(H)CH_2CH_2OH$ 、 $-N(H)CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-N(H)CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-N(H)C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、モルホリニル、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、ピペリジニル、ヒドロキシピペリジニル、アゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、ピペラジニル、プトキシカルボニルピペラジニル及びフェニルであり；

10

R^6 は、H、メチル、エチル及びプロピルから選択され、前記 R^6 のメチル、エチル及びプロピルは、各々、独立して、 R^{1-6} から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよく；

R^7 は、H、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、エトキシ、CN、フェニル及びピリジニルから選択され；

20

R^{1-1} は、各存在において、独立して、H、メチル、エチル、クロロ及びメトキシから選択され；

R^{1-3} は、各存在において、独立して、H、F、CN、メトキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2C(=O)OH$ 、 $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ 及び $-OCH_2C(=O)N(CH_3)_2$ から選択され；及び

R^{1-6} は、各存在において、独立して、H、モルホリニル及びピペリジニルから選択される）

で示される、発明 1 または 2 記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 7]

30

L が O である、発明 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 8]

L が S である、発明 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 9]

L が CR^9R^{9a} である、発明 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 10]

L が CH_2 である、発明 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

40

[発明 11]

Cy^1 が、独立して、 R^{1-1} から選択される 1 または 2 個の基により置換されたイソオキサゾリルである、発明 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 12]

Cy^1 が、独立して、 R^{1-1} から選択される 1 または 2 個の基により置換されたピラゾリルである、発明 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 13]

50

R¹ が、H、メチル、-CH₂OH、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)N(H)CH₂CH₃、-C(=O)N(H)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)CH₂CH₂OH及び-C(=O)N(CH₃)₂から選択される、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明14]

R¹ が、H、メチル、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)N(H)CH₂CH₃、-C(=O)N(H)CH₂CH₂OH及び-C(=O)N(CH₃)₂から選択される、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明15]

R¹ がHである、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

10

[発明16]

R¹ がメチルである、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明17]

R¹ が-C(=O)OCH₂CH₃である、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明18]

R¹ が-C(=O)N(H)CH₂CH₃である、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

20

[発明19]

R¹ が-C(=O)N(H)CH₂CH₂OHである、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明20]

R¹ が-C(=O)N(CH₃)₂である、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明21]

R¹ が-C(=O)N(H)CH₃である、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明22]

R¹ が-C(=O)NH₂である、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

30

[発明23]

R¹ が-CH₂OHである、発明1~12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明24]

R² がHである、発明1~13のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明25]

R² がメチルである、発明1~13のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

40

[発明26]

Cy³ が、フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロフラニル及びピペリニルから選択され、前記Cy³のフェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロフラニル及びピペリジニルが、独立して、R¹⁻³から選択される1、2、3または4個の基により置換されていてもよい、発明1~25のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明27]

Cy³ が、フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル

50

、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロフラニルから選択され、前記 Cy^3 のフェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロフラニルが、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよい、発明 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 28]

Cy^3 が、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいフェニルである、発明 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 29]

Cy^3 が、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいピリジニルである、発明 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

10

[発明 30]

Cy^3 が、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいオキシドピリジニルである、発明 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 31]

Cy^3 が、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいチアゾリルである、発明 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

20

[発明 32]

Cy^3 が、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいシクロヘキシルである、発明 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 33]

Cy^3 が、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいジヒドロベンゾフラニルである、発明 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 34]

Cy^3 が、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいテトラヒドロフラニルである、発明 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

30

[発明 35]

Cy^3 が、独立して、 R^{1-3} から選択される 1、2、3 または 4 個の基により置換されていてもよいピペリジニルである、発明 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 36]

R^4 が、H、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(H)C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_3$ である、発明 1 及び 7 ~ 35 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

40

[発明 37]

R^4 が H である、発明 1 ~ 35 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 38]

【化 265】

$C \equiv N$

が単結合である場合、 R^5 が = O である、発明 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 39]

50

【化 2 6 6】

C =N

が単結合である場合、R⁵ が = S である、発明 1 ~ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 4 0]

【化 2 6 7】

C =N

が二重結合である場合、R⁵ が、H、C₁ ~ 4 アルキル、- CH = CH₂、NR^{1 5 a} R^{1 5 b}、- C(=O)NR^{1 5 a} R^{1 5 b}、フェニル、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R⁵ のアルキル及び 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルは、独立して、R^{1 5} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい、発明 1 及び 7 ~ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

10

[発明 4 1]

【化 2 6 8】

C =N

が二重結合である場合、R⁵ が、H、C₁ ~ 4 アルキル、- CH = CH₂、NR^{1 5 a} R^{1 5 b}、- C(=O)R^{1 5 a} R^{1 5 b}、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロリル、1, 4 - ジアゼパニル、モルホリニル及びオクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジニルから選択され、前記 R⁵ の C₁ ~ 4 アルキル、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロリル、1, 4 - ジアゼパニル、モルホリニル、及びオクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジニルは、独立して、R^{1 5} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい、発明 1 及び 7 ~ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

20

[発明 4 2]

【化 2 6 9】

C =N

が二重結合である場合、R⁵ が、H、メチル、- CH = CH₂、- N(H)CH₃、- N(H)CH₂CH₃、- N(H)CH(CH₃)₂、- N(CH₃)₂、- N(H)CH₂CH₂OH、- N(H)CH(CH₃)CH₂OH、- N(H)CH₂CH(OH)CH₃、- N(H)C(CH₃)₂CH₂OH、- N(CH₃)CH₂CH₂OH、モルホリニル、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、ピペリジニル、ヒドロキシピペリジニル、アゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、ピペラジニル、プトキシカルボニルピペラジニルまたはフェニルである、発明 1 ~ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

30

[発明 4 3]

【化 2 7 0】

C =N

が二重結合である場合、R⁵ が、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R⁵ の 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、独立して、R^{1 5} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい、発明 1 ~ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

40

[発明 4 4]

【化 2 7 1】

C =N

が二重結合である場合、R⁵ が、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼチジニルまたはピペラジニルであり、前記 R⁵ のピロリジニル、ピペリジニル、アゼチジニルまたはピペラジ

50

ニルは、独立して、 R^{15} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい、発明 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 45]

【化 272】

$C \equiv N$

が二重結合である場合、 R^5 が、ピロリジニルであり、前記 R^5 のピロリジニルは、独立して、 R^{15} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい、発明 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 46]

【化 273】

$C \equiv N$

が二重結合である場合、 R^5 が、ピペリジニルであり、前記 R^5 のピペリジニルは、独立して、 R^{15} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい、発明 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 47]

【化 274】

$C \equiv N$

が二重結合である場合、 R^5 が、アゼチジニルであり、前記 R^5 のアゼチジニルは、独立して、 R^{15} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい、発明 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 48]

【化 275】

$C \equiv N$

が二重結合である場合、 R^5 がピペラジニルであり、前記 R^5 のピペラジニルは、独立して、 R^{15} から選択される 1 または 2 個の基により置換されていてもよい、発明 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 49]

R^{15} が、各存在において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 CN 、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 NR^c 、 $C(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 及び $S(=O)_2NR^d$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルは、独立して、 H 、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^d$ 、 NR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $S(=O)_2NR^d$ 、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル及び C_{3-7} シクロアルキルから選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよい、発明 1 及び 7 ~ 48 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 50]

R^6 が、 H 、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシである、発明 1 及び 7 ~ 49 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 51]

R^6 が、 H 、メチルまたはメトキシである、発明 1 及び 7 ~ 49 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 52]

R^6 が H である、発明 1 ~ 49 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 53]

10

20

30

40

50

R⁷ が、H、ハロ、CN、NR^cR^d、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とを含む 5~6 員ヘテロアリアル基、ならびに、炭素と、N、O 及び S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子とを含む 5~6 員ヘテロシクロアルキル基から選択され、前記 R⁷ のアルキル、アルケニル、5~6 員ヘテロアリアル基、及び 5~6 員ヘテロシクロアルキル基は、独立して、R¹~7 から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよい、発明 1~52 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 54]

R⁷ が、H、F、Cl、Br、CN、NR^cR^d、C₁~4 アルキル、C₂~4 アルケニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル及び 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルから選択され、前記 R⁷ の C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル及び 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルは、独立して、R¹~7 から選択される 1、2 または 3 個の基により置換されていてもよい、発明 1~52 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

10

[発明 55]

R⁷ が、H、ハロ、C₁~4 アルキル及び CN から選択される、発明 1~52 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 56]

R⁷ が、H、Br、メチル及び CN から選択される、発明 1~52 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

20

[発明 57]

R⁷ が H である、発明 1~52 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 58]

R⁷ が Br である、発明 1~52 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 59]

R⁷ がメチルである、発明 1~52 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 60]

R⁷ が CN である、発明 1~52 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

30

[発明 61]

R⁸ が、H、ハロ、C₁~4 アルキル及び CN から選択される、発明 1~60 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 62]

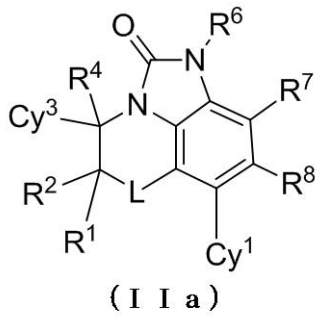
R⁸ が H である、発明 1~60 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 63]

式 (I I a) :

40

【化 2 7 6】



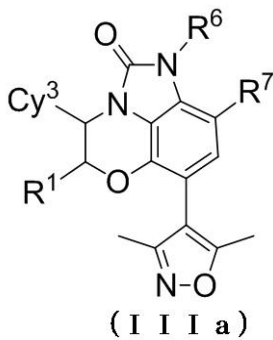
10

で示される、発明 1 ~ 3 8 及び 5 0 ~ 6 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 6 4]

式 (I I I a) :

【化 2 7 7】



20

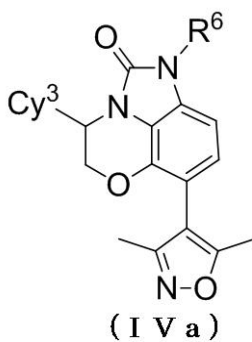
で示される、発明 1 ~ 6、1 2 ~ 2 3、2 6 ~ 3 5 及び 5 0 ~ 6 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 6 5]

式 (I V a) :

30

【化 2 7 8】



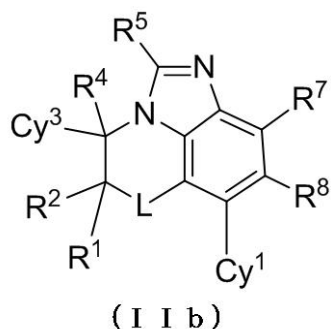
40

で示される、発明 1 ~ 6、2 6 ~ 3 5 及び 5 0 ~ 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 6 6]

式 (I I b) :

【化 2 7 9】



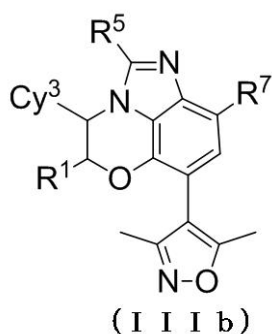
10

で示される、発明 1 ~ 3 7 及び 4 0 ~ 6 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 6 7]

式 (III b) :

【化 2 8 0】



20

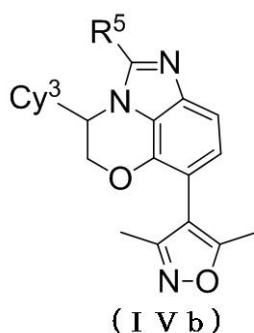
で示される、発明 1 ~ 6、1 2 ~ 2 3、2 6 ~ 3 5、3 8 ~ 4 9 及び 5 3 ~ 6 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 6 8]

式 (IV b) :

30

【化 2 8 1】



40

で示される、発明 1 ~ 6、2 6 ~ 3 5 及び 3 8 ~ 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 6 9]

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(4 R) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4

50

, 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
- オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - フェニル -
4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - フェニル -
4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
) - オン ;

4 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 ,
4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 -
イル] ベンゾニトリル ;

10

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4
, 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
- オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - メトキシフェニル)
- 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
- オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メトキシフェニル)
- 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
- オン ;

20

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフ
ェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン
- 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 4 - フェニル -
4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - (2 - モルホリン - 4 -
イルエチル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]
ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジ
ヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

30

7 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ
イミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4
, 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
- オン ;

(4 R) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2
- イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン -
2 (1 H) - オン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2
- イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン -
2 (1 H) - オン ;

40

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - オキシドピリジン
- 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン - 2 (1 H) - オン ;

4 - シクロヘキシル - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 , 5
- ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (テトラヒドロフラン -
2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジ
ン - 2 (1 H) - オン ;

50

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボン酸エチル ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

2 - { 2 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] フェノキシ } - N - エチルアセトアミド ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボン酸エチル ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - イソプロピル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

2 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } エタノール ;

2 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール ;

1 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } プロパン - 2 - オール ;

2 - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アミノ } - 2 - メチルプロパン - 1 - オール ;

2 - [[7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] (メチル) アミノ] エタノール ;

7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

9 - プロモ - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

10

20

30

40

50

- 9 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フェニル - 4 ,
5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) -
オン ;
- 7 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フェニル - 4 ,
5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) -
オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒ
ドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 2 - ピペラジ
ン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン ; 10
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 , 4 - ジフェニル - 4 , 5
- ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - フェニル -
1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジ
ン - 9 - カルボニトリル ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 , 9 - ジフェニル - 4 , 5
- ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オ
ン ;
- 7 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 20
4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
- オン ;
- 9 - プロモ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル -
4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
- オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - メチル - 4 - フェニル -
4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H)
- オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N , N - ジメチル - 2 - オキ
ソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 30
4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)
- 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 -
d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)
- 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (40
1 H) - オン ;
- 2 - { 2 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1
, 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン
- 4 - イル] フェノキシ } - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド ;
- 2 - { 2 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1
, 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン
- 4 - イル] フェノキシ } - N , N - ジメチルアセトアミド ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 9 - ピリジン
- 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジ
ン - 2 (1 H) - オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル -
4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 2 - ピロリジ 50

ン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - オール ;

1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - オール ;

1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - オール ; 及び

4 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;

から選択される、発明 1 記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 70]

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピペリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

4 - (1 - アセチルピペリジン - 2 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

[7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] メチルアセテート ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - エチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド ;

N - { [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピ

10

20

30

40

50

リジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル } メチル } アセトアミド ;

4 - (アミノメチル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 5 - カルボキサミド ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

2 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] - N - イソプロピルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

5 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] - N, N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

4 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル ;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 9 - ピリミジン - 5 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(2 E) - 3 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル] アクリル酸エチル ;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 9 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2

10

20

30

40

50

- イル - 2 - ビニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
オキサジン ;
- (1 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) -
4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベ
ンゾオキサジン - 2 - イル] エタン - 1 , 2 - ジオール ;
- 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン - 2 - イル] エタノール ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N , N - ジメチル
- 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] 10
ベンゾオキサジン - 2 - カルボキサミド ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2
- イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2
- イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン -
2 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (モルホリン
- 4 - イルカルボニル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5
 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 4 - 20
ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2
- イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン -
2 - カルボキサミド ;
- 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチ
ル ;
- 3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ 30
ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチ
ル ;
- 5 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチ
ル ;
- 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ; 40
- 3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
- 3 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
ジン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;
- (4 S) - 2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソ
オキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 ,
5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 50

- イル - 2 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ
イミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジ
メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミ
ダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2
- イル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]
ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2
- イル - 2 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ
イミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - ピペリジン -
3 - イル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]
ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソ
オキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 ,
5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル)
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4
 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - [1 - (シクロプロピルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジ
メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジ
ヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [1 - (メチ
ルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイ
ミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - (1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソ
オキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 ,
5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - [1 - (シクロプロピルカルボニル) ピロリジン - 3 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジ
メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジ
ヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [1 - (メチ
ルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイ
ミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル)
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4
 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソ
オキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 ,
5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 2 - [1 - (シクロプロピルカルボニル) ピペリジン - 3 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジ
メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジ
ヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [1 - (メチ
ルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイ
ミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 5 , 6 - ジヒ
ドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 , 1 - i j] キノリン - 2 (1 H) - オン ;
- 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - フェニル -

- 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ [4, 5, 1 - i j] キノリン - 2 (1H) - オン ;
 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 - メトキシ - 4 - ピリジン
 - 2 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ [4, 5, 1 - i j] キノリン - 2 (1
 H) - オン ;
 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 5
 , 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ [4, 5, 1 - i j] キノリン - 2 (1H) - オン ;
 7 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル] - 4 - ピ
 リジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオ
 キサジン - 2 (1H) - オン ;
 7 - [5 - (フルオロメチル) - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル] - 4 - ピリ
 ジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキ
 サジン - 2 (1H) - オン ;
- 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2,
 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 -
 イル] ピリジン - 2 - カルボニトリル ;
- 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2,
 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 -
 イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2,
 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 -
 イル] - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2,
 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 -
 イル] - N, N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - [2 - (アミノメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキ
 サゾール - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベン
 ゾオキサジン - 2 (1H) - オン ;
- N - ({ 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ -
 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジ
 ン - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } メチル) アセトアミド ;
- 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2,
 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 -
 イル] ピリジン - 2 - カルボン酸メチル ;
- 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2,
 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 -
 イル] - N - エチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - シクロプロピル - 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) -
 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベ
 ンゾオキサジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2,
 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 -
 イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 3 - [7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2,
 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 -
 イル] - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- (4S) - 9 - (アミノメチル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イ
 ル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1,
 4] ベンゾオキサジン - 2 (1H) - オン ;
- N - { [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキ
 ソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d

- e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル } メチル } アセトアミド ;
 N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキ
 ソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d
 e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル } メチル } - 2 - フェニルアセトアミド ;
 N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキ
 ソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d
 e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル } メチル } - 2 - メトキシアセトアミド ;
 N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキ
 ソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d
 e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル } メチル } メタンスルホンアミド ;
 N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキ
 ソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d
 e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル } メチル } - N ' - イソプロピル尿素 ;
 2 - (ジメチルアミノ) - N - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾー
 ル - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ
 イミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - イル } メチル } アセト
 アミド ;
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - ヒドロ
 キシエチル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e
] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;
 (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) -
 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベ
 ンゾオキサジン - 2 - イル] - N - イソプロピルピロリジン - 3 - カルボキサミド ;
 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール ;
 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - スルホンアミド ;
 (4 S) - 2 - (4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジ
 メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミ
 ダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (メチ
 ルスルホニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 -
 ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - ピペラジン -
 1 - イル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4]
 ベンゾオキサジン ;
 2 - { 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
 ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
 オキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } - N , N - ジメチルアセトアミド ;
 2 - シアノ - N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾ
 ール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 -
 d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - N - メチルア
 セトアミド ;
 N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イ
 ル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 ,
 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } モルホリン - 4 - カルボキサ
 ミド ;
 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 4 - ピリジン -

2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

{ (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸メチル ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;

10

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - エチル - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - アミン ;

(3 R) - 1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;

1 - [7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - オール ;

20

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;

30

1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - オール ;

4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン ;

4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸エチル ;

40

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;

(3 S) - 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - オール ;

1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - オール ;

50

(3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - オール;

(3S) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - オール;

1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン;

4 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 2 - オン;

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル;

{ 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } メタノール;

2 - { 4 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } エタノール;

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(4S) - 2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン;

(3S) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン;

(3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N - メチルピロリジン - 3 - アミン;

(3S) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N - メチルピロリジン - 3 - アミン;

{ (3R) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 t e r t - ブチル;

{ (3S) - 1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4]

10

20

30

40

50

ベンゾオキサジン - 2 - イル } ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 *tert* - ブチル ;
 (4 S) - 2 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3 ,
 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ
 イミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (2 -
 メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ
 イミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
 2 - [[7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 -
 イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2
 - イル] (メチル) アミノ] エタノール ;
 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - メチル - 4 - ピリジン -
 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン
 - 2 - アミン ;
 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N , N - ジメチル - 4 - ピリ
 ジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキ
 サジン - 2 - アミン ;
 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;
 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] - N - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
 ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
 オキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } アセトアミド ;
 2 - { 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 -
 ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾ
 オキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } アセトアミド ;
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - エチル
 ピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5
 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [(8 a S)
 - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル] - 4 - ピリジン - 2
 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
 (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [(8 a R)
 - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル] - 4 - ピリジン - 2
 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン ;
 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール ;
 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン ;
 { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリ
 ジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキ
 サジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - イル } カルバミン酸 *tert* - ブチル ;
 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジ
 ン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサ
 ジン - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル ;
 2 - { [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリ

10

20

30

40

50

ル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド ;

N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } エタンスルホンアミド ;

N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N' - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - N, N - ジメチル尿素 ;

N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } プロパン - 2 - スルホンアミド ;

N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } シクロプロパンスルホンアミド ;

{ (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } メチルカルバミン酸メチル ;

N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - N - メチルメタンスルホンアミド ;

N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 2 - メトキシ - N - メチルアセトアミド ;

N - { (3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - N - メチルアセトアミド ;

(4 S) - 2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン ;

4 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

ルスルホニル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン;

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド;

(3 R) - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] - N - エチルピロリジン - 3 - カルボキサミド;

(3 R) - N - シクロプロピル - 1 - [(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド;

(4 S) - 8, 9 - ジクロロ - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - [(イソプロピルアミノ) メチル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - チオン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

(4 S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

9 - (アニリノメチル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - { [(4 - メトキシベンジル) アミノ] メチル } - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

7 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - d e] [1, 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン;

10

20

30

40

50

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

9 - クロロ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

9 - プロモ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 9 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 2 (1 H) - オン ; 及び

7 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 9 - カルボニトリル

から選択される、発明 1 記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

[発明 7 1]

発明 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、及び少なくとも 1 つの薬剂的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

[発明 7 2]

発明 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩を、B E T タンパク質と接触させることを含む、前記 B E T タンパク質の阻害方法。

[発明 7 3]

B E T タンパク質に関連する疾患または状態の治療方法であって、発明 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩の治療有効量を、かかる治療を必要とする患者に投与することを含む、方法。

[発明 7 4]

増殖性疾患の治療方法であって、発明 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩の治療有効量を、かかる治療を必要とする患者に投与することを含む、方法。

[発明 7 5]

前記増殖性疾患が、がんである、発明 7 4 記載の方法。

[発明 7 6]

前記がんが、線癌、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、乳がん、脳がん、癌腫、骨髄肉腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、胃腸がん、多形神経膠芽腫、グリオーマ、胆嚢がん、胃 (g a s t r i c) がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸がん、腎がん、喉頭がん、白血病、肺がん、リンパ腫、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、中皮腫、多発性骨髄腫、眼がん、視神経腫瘍、口腔がん、卵巣がん、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腎細胞がん、直腸がん、肉腫、皮膚がん、脊髄腫瘍、小腸がん、胃 (s t o m a c h) がん、T 細胞白血病、T 細胞リンパ腫、精巣がん、甲状腺がん、咽喉がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮癌、子宮がん、膣がんまたはウィルムス腫瘍である、発明 7 5 記載の方法。

[発明 7 7]

前記増殖性疾患が、非がん性増殖性疾患である、発明 7 4 記載の方法。

[発明 7 8]

自己免疫疾患または炎症性疾患の治療方法であって、発明 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩の治療有効量を、かかる治療を必要とする患者に投与することを含む、方法。

[発明 7 9]

前記自己免疫疾患または炎症性疾患が、アレルギー、アレルギー性鼻炎、関節炎、喘息

10

20

30

40

50

、慢性閉塞性肺疾患、変性関節疾患、皮膚炎、臓器拒絶反応、湿疹、肝炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック、全身性エリテマトーデス、組織移植片拒絶、I型糖尿病から選択される、発明78記載の方法。

[発明 8 0]

ウイルス性感染症の治療方法であって、発明1～70のいずれか1つに記載の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩の治療有効量を、かかる治療を必要とする患者に投与することを含む、方法。

[発明 8 1]

前記ウイルス性感染症が、アデノウイルス、エプスタイン・バーウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヒトパピローマウイルスまたはポックスウイルスにより引き起こされる感染症である、発明80記載の方法。

前述の記載により、本明細書において記載されるものに加え、本発明の様々な改変が当業者に明らかであろう。このような改変も、添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。全ての特許、特許出願及び公開物を含む、本開示において引用される各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

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	498/06 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	471/06 (2006.01)	C 0 7 D	498/06	
A 6 1 K	31/4745 (2006.01)	A 6 1 K	31/551	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	471/06	
		A 6 1 K	31/4745	
		C 0 7 D	519/00	3 0 1

(72)発明者 アンドリュー・ピー・コームズ
 アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、イースト・ドウ・ラン・ロード
 3 2 9 番

(72)発明者 リチャード・ビー・スパークス
 アメリカ合衆国 1 9 8 1 0 デラウェア州ウィルミントン、エンゲルウッド・ロード 3 3 1 6 番

(72)発明者 トーマス・ピー・マダスキー・ジュニア
 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、フォークストーン・ロード 6 1 3 番

(72)発明者 ジェイムズ・ディ・ロジャース
 アメリカ合衆国 1 9 3 5 0 ペンシルベニア州ランデンバーグ、ヒルサイド・レイン 2 番

F ターム(参考) 4C065 AA07 BB06 CC09 DD02 EE02 HH02 JJ01 KK05 LL01 PP12
 PP16 QQ05
 4C072 AA02 AA06 BB02 BB06 CC02 CC11 EE07 FF05 GG01 GG07
 GG08 GG09 HH07 HH08 JJ03 MM10 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 MA01 MA04 NA05 NA14 ZB26
 ZB27 ZC20 ZC75