

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-509625

(P2024-509625A)

(43)公表日 令和6年3月4日(2024.3.4)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 0 7 D	413/04 (2006.01)	C 0 7 D	413/04		4 C 0 5 0
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	4 C 0 6 3
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06		4 C 0 7 2
A 6 1 K	31/513(2006.01)	A 6 1 K	31/513		4 C 0 8 6
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14		C S P
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全228頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-556473(P2023-556473)	(71)出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86)(22)出願日	令和4年3月14日(2022.3.14)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ 3 5
(85)翻訳文提出日	令和5年9月25日(2023.9.25)	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/000134	(74)代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(87)国際公開番号	WO2022/195355	(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87)国際公開日	令和4年9月22日(2022.9.22)	(74)代理人	100227008 弁理士 大賀 沙央里
(31)優先権主張番号	63/161,141	(72)発明者	ベックウィズ, ローハン, エリック ジ ヨン
(32)優先日	令和3年3月15日(2021.3.15)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	63/164,125		
(32)優先日	令和3年3月22日(2021.3.22)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		
	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ベンゾイソオキサゾール誘導体及びその使用

(57)【要約】

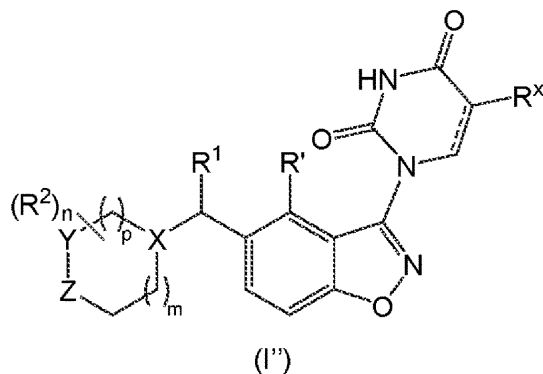
本開示は、式(I')の化合物及び医薬組成物、並びに、広い間隔で配置されたジンクフィンガーモチーフ(Widely Interpaced Zinc Finger Motif:WIZ)発現レベルを低下させること、又は胎児ヘモグロビン(HbF)発現を誘導することにおける、並びに鎌状赤血球症及び - サラセミアなど、遺伝性血液障害(例えば、ヘモグロビン異常症、例えば、ヘモグロビン異常症)の治療におけるその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I ') の化合物又は薬学的に許容されるその塩

【化 1】



10

[式中、

【化 2】

20

は、単結合又は二重結合であり；

X は、CH、CF、及びNから選択され；

Y は、CH₂、CR^YR²及びN-R³から選択され；

Z は、CH₂、CR^YR²及びN-R³から選択され、

ここで、YがN-R³であるとき、Zは、CH₂、及びCR^YR²から選択され、ZがN-R³であるとき、Yは、CH₂、及びCR^YR²から選択されるように、Y及びZの少なくとも1つは、N-R³であり、

ここで、Y又はZのCR^YR²のR²がオキソであるとき、R^Yは存在せず；

R^xは、水素、C₁~C₆アルキル、ハロ（例えば、F、Cl）、C₁~C₆アルコキシル、及びC₃~C₈シクロアルキルから選択され；

30

R^Yは、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され、

R[']は、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、前記C₁~C₆アルキルは、0~1回出現するR^{2a}で置換されているか；或いは隣接していない炭素原子上の2個のR²は、それらが付着している前記隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁~C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³は、水素、C₁~C₈アルキル、C₂~C₆アルケニル、-SO₂R⁴、C₁~C₆ハロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~6員ヘテロシクリル、C₃~C₁₀シクロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)並びに-C(=O)-(R⁶)から選択され、ここで、前記C₁~C₈アルキル及びC₁~C₆ハロアルキルは、0~3回出現するR^{3a}で独立に置換されているか；

40

或いは

R³は、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及びR²は、それが付着している炭素原子と一緒にあって、N、O及びSから選択される0~1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

各R^{3a}は、C₃~C₁₀シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~6員ヘテロシクリル、N、O、及びSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~10員ヘテロアリール、C₆~C₁₀アリール、C₁~C₆

50

アルコキシル、ヒドロキシル、並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、ここで、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリアル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリアルは、0～4回出現する R^{3b} で置換されており；各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリアルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0～1回出現する R^{4a} で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリアルから選択され；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 NR^7R^8 、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリアルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0～1回出現する R^{6a} で置換されており、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、0～1回出現する R^{6b} で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；

pは、0又は1である]。

10

20

30

40

50

【請求項2】

Yが、 CH_2 、及び CR^YR^2 、例えば、 CHR^2 から選択され、Zが、 $N-R^3$ である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項3】

R^x が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びハロ（例えば、F、Cl）から選択される、請求項1及び2のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

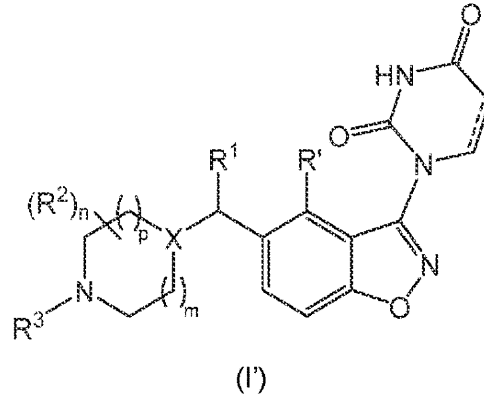
【請求項4】

R^x が、水素である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項5】

式(I')を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化3】



10

[式中、
【化4】

====

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、C H、C F、及びNから選択され；

R' は、水素及びC₁ ~ C₆アルキルから選択され；

R¹ は、水素及びC₁ ~ C₆アルキルから選択され；

各R² は、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、前記C₁ ~ C₆アルキルは、0 ~ 1回出現するR^{2a}で置換されているか；或いは隣接していない炭素原子上の2個のR²は、それらが付着している前記隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2a} は、C₁ ~ C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³ は、水素、C₁ ~ C₈アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、-SO₂R⁴、C₁ ~ C₆ハロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)及び-C(=O)-(R⁶)から選択され、ここで、前記C₁ ~ C₈アルキル及びC₁ ~ C₆ハロアルキルは、0 ~ 3回出現するR^{3a}で独立に置換されているか；

或いは

R³ は、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及びR²は、それが付着している炭素原子と一緒にあって、N、O及びSから選択される0 ~ 1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

各R^{3a} は、C₃ ~ C₁₀シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1 ~ 2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員ヘテロシクリル、N、O、及びSから独立に選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を含む5 ~ 10員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀アリール、C₁ ~ C₆アルコキシル、ヒドロキシル、並びに-C(=O)-NR⁷R⁸から独立に選択され、ここで、前記C₃ ~ C₁₀シクロアルキル、4 ~ 6員ヘテロシクリル、5 ~ 10員ヘテロアリール及びC₆ ~ C₁₀アリールは、0 ~ 4回出現するR^{3b}で置換されており；

各R^{3b} は、C₁ ~ C₆アルコキシル、ハロ、C₁ ~ C₆ハロアルキル、C₁ ~ C₆ハロアルコキシル、C₁ ~ C₆アルキル、-CN、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁴、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴ は、C₃ ~ C₈シクロアルキル、C₁ ~ C₆アルキル、N、O及びSから独立に選択される1 ~ 2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員ヘテロシクリル、並びにC₆ ~ C₁₀アリールから選択され、ここで、前記C₁ ~ C₆アルキルは、0 ~ 1回出現するR^{4a}で置換されており；

R^{4a} は、C₃ ~ C₈シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀アリール、及びC₁ ~ C₆アルコキシルから選択され；

20

30

40

50

R⁵ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、及び C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され；

R⁶ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、及び C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6a} で置換されており、前記 C₃ ~ C₈ シクロアルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6b} で置換されており；

R^{6a} は、C₆ ~ C₁₀ アリール及び C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシル、及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R⁷ は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R⁸ は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択されるか；

10

或いは

R⁷ 及び R⁸ は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；

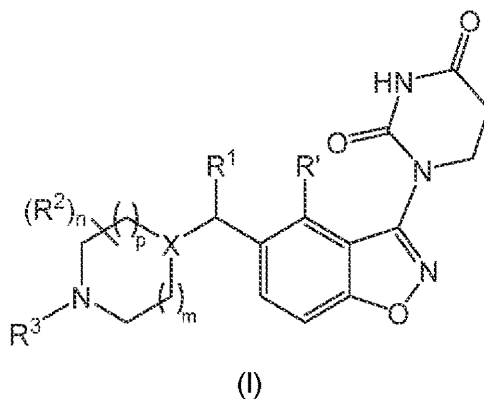
p は、0 又は 1 である]。

【請求項 6】

式 (I) を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

20

【化 5】



30

[式中、

X は、CH、CF、及び N から選択され；

R' は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R¹ は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

各 R² は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{2a} で置換されているか；或いは隣接していない炭素原子上の 2 個の R² は、それらが付着している前記隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

40

R^{2a} は、C₁ ~ C₆ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³ は、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、-SO₂R⁴、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵) 及び -C(=O)-(R⁶) から選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₈ アルキル及び C₁ ~ C₆ ハロアルキルは、0 ~ 3 回出現する R^{3a} で独立に置換されているか；

或いは

R³ は、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及び R² は、それが付着している炭素原子と一緒にあって、N、O 及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

50

- 各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル、並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、ここで、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、0 ~ 4 回出現する R^{3b} で置換されており；
- 各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒドロキシルから独立に選択され；
- R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{4a} で置換されており；
- R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；
- R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；
- R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6a} で置換されており、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6b} で置換されており；
- R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；
- R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
- R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
- R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；
- 或いは
- R^7 及び R^8 は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；
- n は、0、1、2、3 又は 4 であり；
- m は、0、1 又は 2 であり；
- p は、0 又は 1 である]。
- 【請求項 7】
- X が、CH 及び N から選択され；
- R' が、水素であり；
- R^1 が、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；
- 各 R^2 が、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及びハロから独立に選択されるか；或いは隣接していない炭素原子上の 2 個の R^2 が、それらが付着している前記隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；
- R^3 が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルが、0 ~ 3 回出現する R^{3a} で独立に置換されているか；
- 或いは
- R^3 が、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及び R^2 が、それが付着している炭素原子と一緒にあって、N 及び O から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；
- 各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル、並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、こ

ここで、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロア
 リール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールが、0～4回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアル
 コキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒ
 ドロキシルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択
 される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリ
 ールから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～1回出現する R^{4a} で置換さ
 れており；

R^{4a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ
 ルから選択され； 10

R^6 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから
 選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～1回出現する R^{6a} で置換されてお
 り、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルが、0～1回出現する R^{6b} で置換されており；

R^{6a} が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} が、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、
 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 が、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選
 択される0～1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し
 ；

nが、0、1、2又は3であり；

mが、0、1又は2であり；

pが、0又は1である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容
 されるその塩。

【請求項8】

Xが、CH及びNから選択され；

R' が、水素であり；

R^1 が、水素であり；

各 R^2 が、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから独立に選択されるか；或いは隣接して
 いない炭素原子上の2個の R^2 が、それらが付着している前記隣接していない炭素原子と
 一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン架橋環を形成し；

R^3 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $-C(=O)$
 $-(R^6)$ から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル
 が、0～3回出現する R^{3a} で独立に置換されており；

或いは

R^3 が、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及び R^2 が、それが付着している
 炭素原子と一緒にあって、0～1個のさらなるOヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテ
 ロシクリルを形成し； 40

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2個
 のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O、及びSから独立に選択される1～
 4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、並びにフェニルから独立に選択され
 、ここで、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテ
 ロアリール及びフェニルが、0～4回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアル
 コキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒ
 ドロキシルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択 50

される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{4 a} で置換されており；

R^{4 a} が、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び C₁ ~ C₆ アルコキシルから選択され；

R⁶ が、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、及び C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され；

R⁷ が、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R⁸ が、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択されるか；

或いは

R⁷ 及び R⁸ が、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n が、0、1、2 又は 3 であり、例えば、n が、0、1 又は 2 であり；

m が、0、1 又は 2 であり、例えば、m が、1 又は 2 であり；

p が、0 又は 1 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

X が、C H 及び N から選択され；

R' が、水素であり；

R¹ が、水素であり；

各 R² が、非置換 C₁ ~ C₆ アルキル及びフルオロから独立に選択され；

R³ が、C₁ ~ C₈ アルキル、-SO₂R⁴ 及び C₁ ~ C₆ ハロアルキルから選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₈ アルキルが、0 ~ 2 回出現する R^{3 a} で置換されており、前記 C₁ ~ C₆ ハロアルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{3 a} で置換されており；

各 R^{3 a} が、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、N 及び O から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール、並びにフェニルから独立に選択され、ここで、前記 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリール及びフェニルが、0 ~ 3 回出現する R^{3 b} で置換されており；

各 R^{3 b} が、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシル、及び C₁ ~ C₆ アルキルから独立に選択され；

R⁴ が、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{4 a} で置換されており；

R^{4 a} が、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び C₁ ~ C₆ アルコキシルから選択され；

n が、0、1 又は 2 であり；

m が、1 又は 2 であり；

p が、0 又は 1 である請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

X が、C H 及び N から選択され；

R' が、水素であり；

R¹ が、水素であり；

各 R² が、独立に、C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R³ が、C₁ ~ C₈ アルキル、-SO₂R⁴ 及び非置換 C₁ ~ C₆ ハロアルキルから選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₈ アルキルが、0 ~ 2 回出現する R^{3 a} で置換されており；

各 R^{3 a} が、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、1 個の O ヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシク

リル、N、O、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリアル、並びにフェニルから独立に選択され、ここで、前記C₃～C₆シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリアル及びフェニルが、0～2回出現するR^{3b}で置換されており；

各R^{3b}が、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、及びC₁～C₆アルキルから独立に選択され；

R⁴が、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルキル、及びフェニルから選択され、例えば、R⁴が、C₁～C₆アルキルであり；

nが、0、1又は2であり；

mが、1又は2であり；

pが、1である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項11】

Xが、CH及びNから選択され；

R'が、水素であり；

R¹が、水素であり；

各R²が、非置換C₁～C₃アルキルから独立に選択され；

R³が、C₁～C₆アルキル、-SO₂R⁴及び非置換C₁～C₆ハロアルキルから選択され、ここで、前記C₁～C₆アルキルが、0～2回出現するR^{3a}で置換されており；

各R^{3a}が、C₃～C₆シクロアルキル、1個のOヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、1～2個のNヘテロ原子を含む6員ヘテロアリアル、及びフェニルから独立に選択され、ここで、前記C₃～C₆シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、6員ヘテロアリアル及びフェニルが、0～2回出現するR^{3b}で置換されており；

20

各R^{3b}が、クロロ、フルオロ、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆アルキルから独立に選択され；

R⁴が、C₁～C₆アルキルであり；

nが、0、1又は2であり；

mが、1であり；

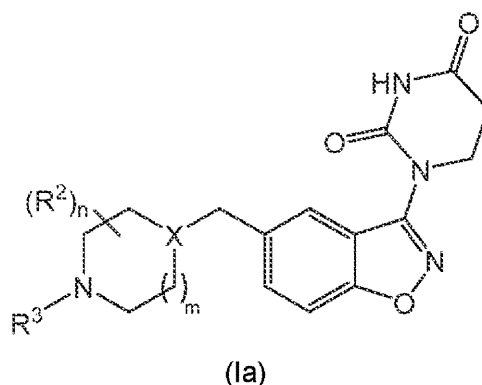
pが、1である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項12】

式(Ia)を有する、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【化6】



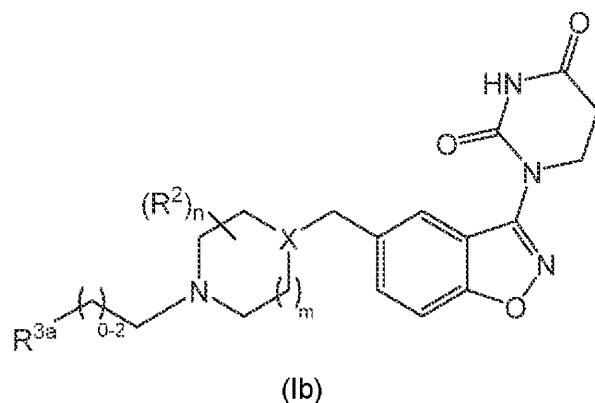
40

【請求項13】

式(Ib)を有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

50

【化 7】

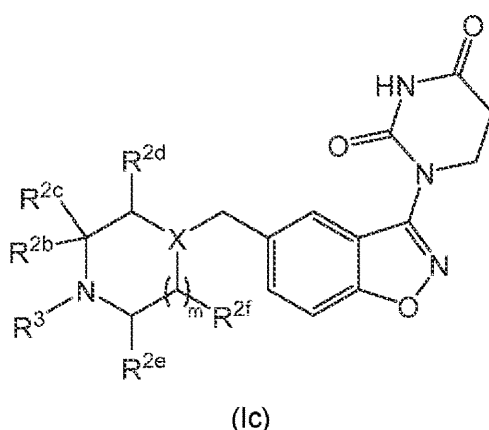


10

【請求項 14】

式 (Ic) を有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化 8】



20

30

[式中、

X は、C、H、C - F 及び N から選択され；

R^{2b} は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、及びハロから選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{2a} で置換されており；

R^{2c} は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{2a} で置換されているか；

或いは R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが付着している炭素原子と一緒にあって、オキソ基を形成し；

R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{2a} で置換されており；

40

R^{2f} は、水素であり；

或いは R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} は、それらが付着している炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2a} は、C₁ ~ C₆ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³ は、請求項 1 から 13 のいずれかに定義されている]。

【請求項 15】

X が、C、H 及び N から選択され；

R^{2b} が、水素、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ ハロアルキル、及びハロから選択され；

R^{2c} が、水素及び C₁ ~ C₃ アルキルから選択され；

50

R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれが、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロから独立に選択され；

R^{2f} が、水素であり；

或いは R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} が、それらが付着している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン架橋環を形成し；

R^3 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルが、0～3回出現する R^{3a} で独立に置換されており；

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル、並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、ここで、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクリル、5～10 員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールが、0～4回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～1回出現する R^{4a} で置換されており；

R^{4a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^6 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～1回出現する R^{6a} で置換されており、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルが、0～1回出現する R^{6b} で置換されており；

R^{6a} が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 が、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0～1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

m が、1 又は 2 である、請求項 14 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 16】

X が、CH 及び N から選択され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれが、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され；

R^{2f} が、水素であり；

R^3 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-SO_2R^4$ 、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルが、0～3回出現する R^{3a} で独立に置換されており；

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 4～6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロアリール、並びにフェニルから独立に選択され、ここで、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクリル、5～10 員ヘテロアリール及びフェニルが、0～4回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアル

10

20

30

40

50

ルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 N 、 O 及び S から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリアルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～1回出現する R^{4a} で置換されており；

R^{4a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^7 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

10

或いは

R^7 及び R^8 が、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、 N 、 O 、及び S から選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

m が、1又は2である、請求項14及び15のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項17】

X が、 CH 及び N から選択され；

R^{2b} 、 R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれが、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され；

20

R^{2c} が、水素であり；

R^{2f} が、水素であり；

R^3 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-SO_2R^4$ 、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキルが、0～2回出現する R^{3a} で置換されており、前記 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルが、0～1回出現する R^{3a} で置換されており；

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 N 、 O 及び S から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、 N 、 O 、及び S から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリアル、並びにフェニルから独立に選択され、ここで、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリアル及びフェニルが、0～3回出現する R^{3b} で置換されており；

30

各 R^{3b} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 N 、 O 及び S から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリアルから選択され、例えば、 R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～1回出現する R^{4a} で置換されており；

R^{4a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

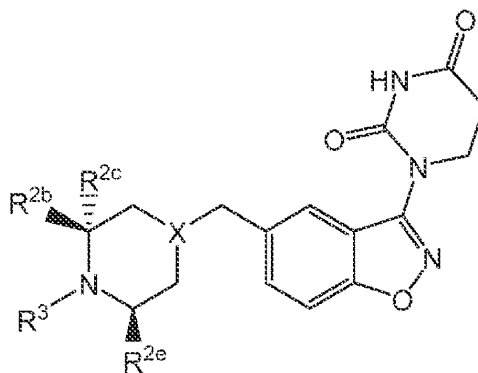
m が、1である、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項18】

式(I d)を有する、請求項1～12及び14～17のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化 9】



(Id)

10

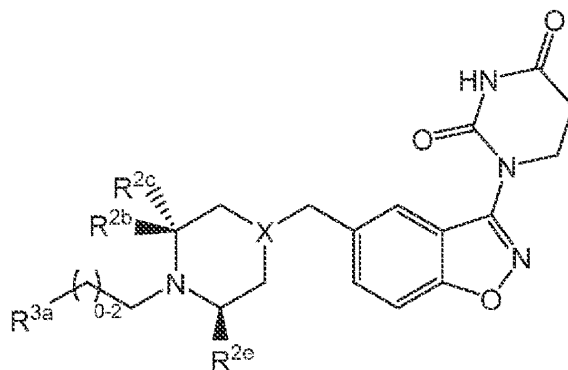
(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、請求項14～17のいずれか1つによって定義されている)。

【請求項19】

式(Ie)を有する、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化10】

20



(Ie)

30

(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、請求項14～17のいずれか1つによって定義されている)。

【請求項20】

Xが、CHである、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項21】

R^2 が、非置換 C_1 ～ C_6 アルキルであり、nが、1である、請求項1～13及び20のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項22】

mが、1である、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項23】

R^3 が、 C_1 ～ C_6 アルキルであり、ここで、前記 C_1 ～ C_6 アルキルが、1回出現する R^{3a} で置換されている、請求項1～12、14～18及び20～22のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項24】

R^3 が、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、及び $-CH_2-(CH_2)_0$ ～ $-1-R^{3a}$ から選択される、請求項1～12、14～18及び20～23のいずれか一

50

項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 25】

R^{3a} が、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、ここで、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルが、0～4回出現する R^{3b} で置換されており、ここで、各 R^{3b} が、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択される、請求項 1～24のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 26】

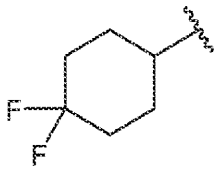
R^{3a} が、 $C_4 \sim C_7$ シクロアルキルであり、ここで、前記 $C_4 \sim C_7$ シクロアルキルが、0～2回出現するフルオロで置換されている、請求項 1～25のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 27】

R^{3a} が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、及び

【化 11】



20

から選択される、請求項 1～26のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 28】

R^{2b} 及び R^{2e} のそれぞれが、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され； R^{2c} が、水素である、請求項 14～20及び 22～27のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 29】

R^{2b} 及び R^{2e} のそれぞれが、水素及びメチルから独立に選択され； R^{2c} が、水素である、請求項 14～20及び 22～28のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 30】

R^{2b} が、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル（例えば、メチル）であり； R^{2c} が、水素であり； R^{2e} が、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される、請求項 14～20及び 22～28のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 31】

R^{2b} が、メチルであり、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 及び R^{2f} が、全て水素である、請求項 14～20及び 22～30のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 32】

R^2 が、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 n が、1である、請求項 1～13及び 20～27のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 33】

【化 12】

=====

が、二重結合である、請求項 1～5、7～11、20～27及び 32のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

50

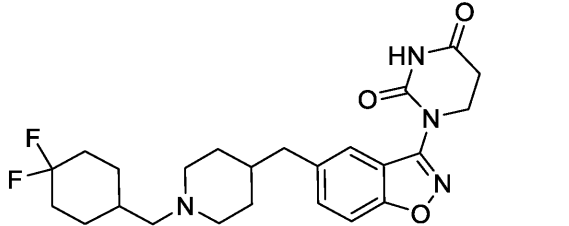
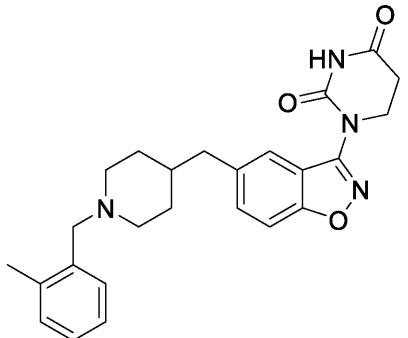
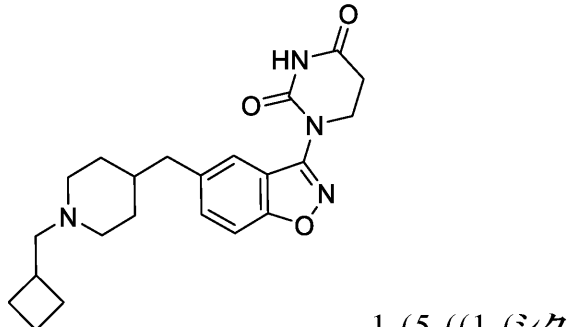
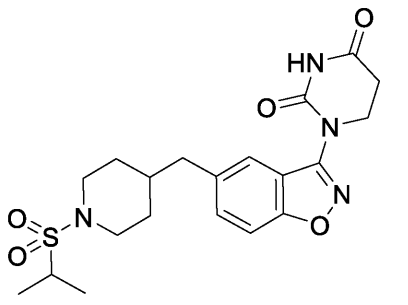
【化 1 3】

=====

が、単結合である、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

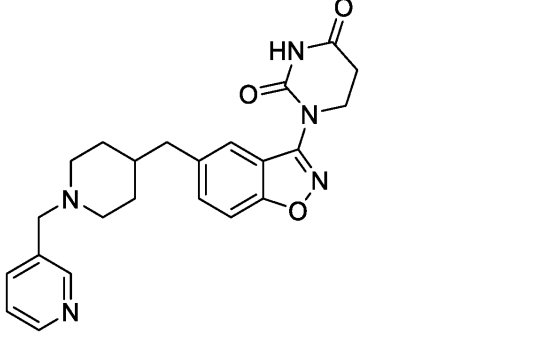
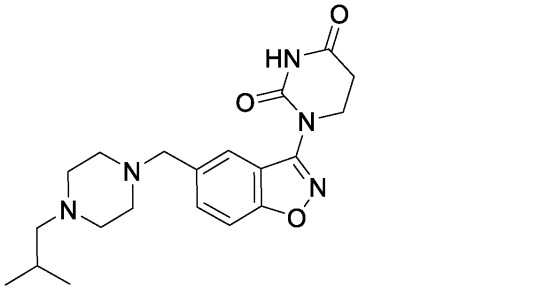
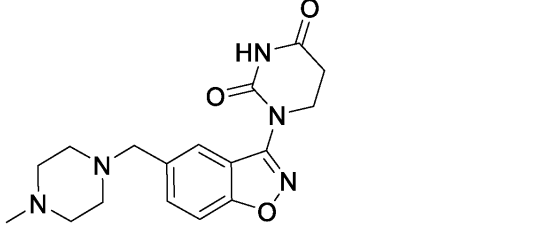
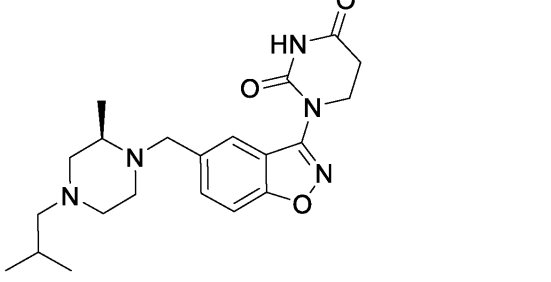
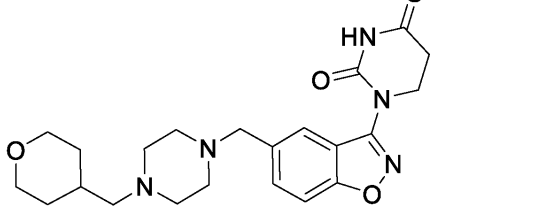
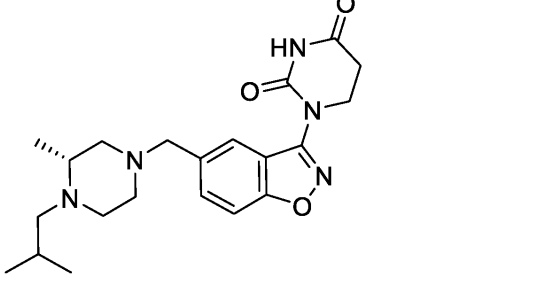
【化 1 4】

 <p>1-(5-(((1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

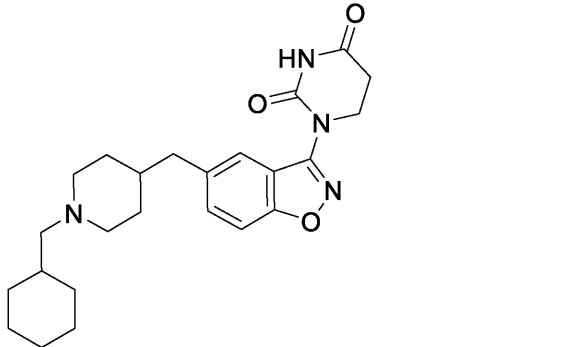
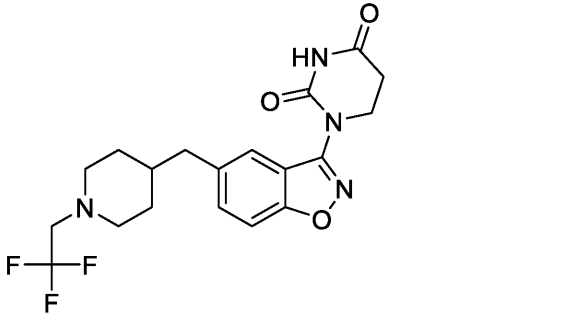
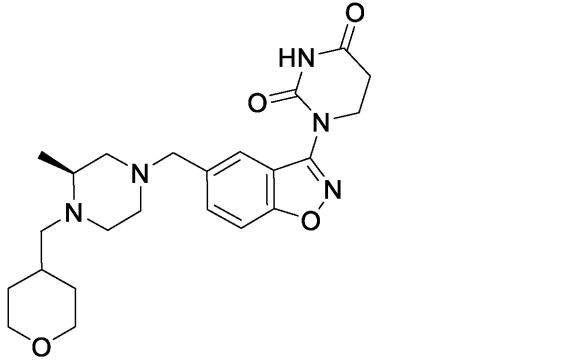
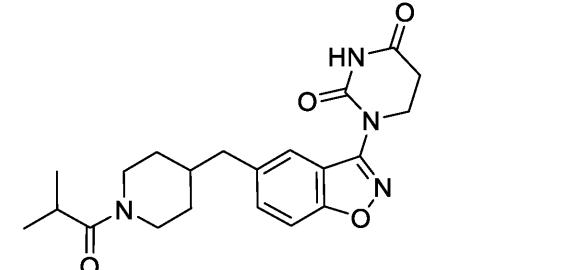
40

50

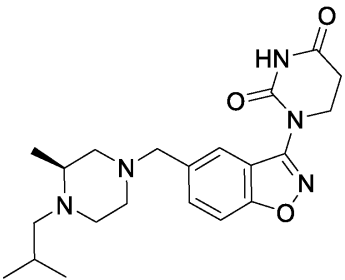
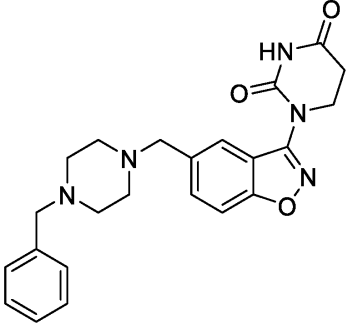
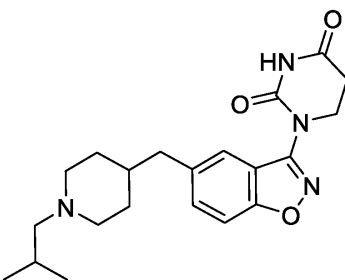
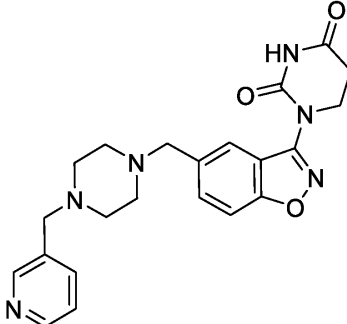
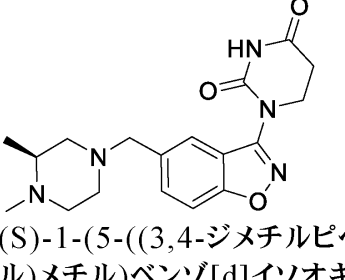
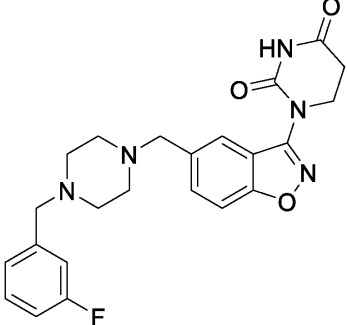
【化 1 5】

 <p>1-(5-((1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

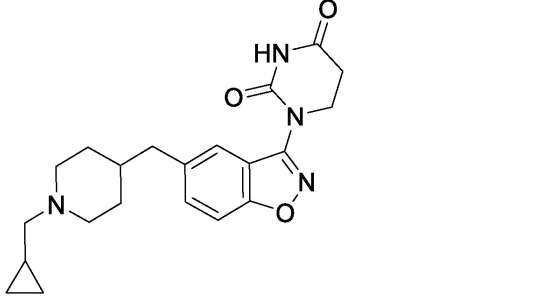
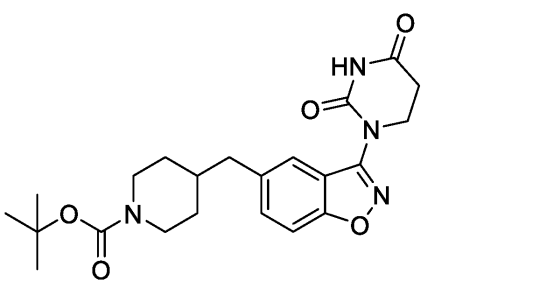
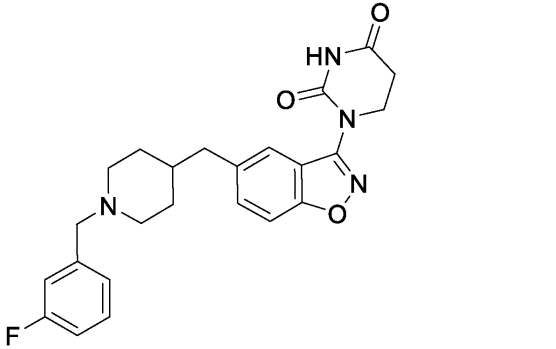
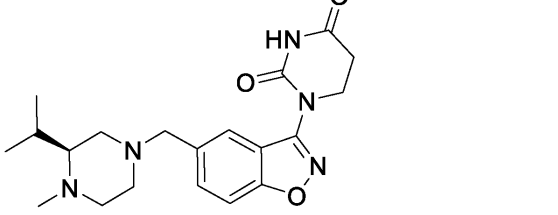
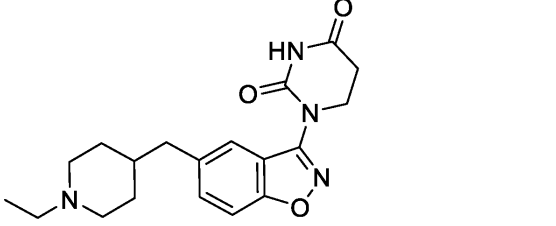
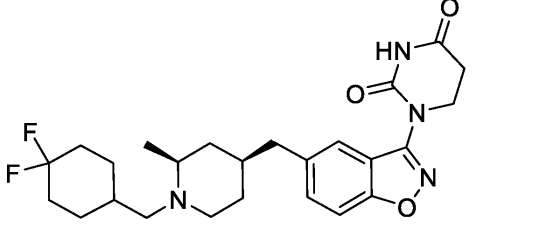
【化 1 6】

 <p>1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(S)-1-(5-((3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-イソブチリル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
30		
40		
50		

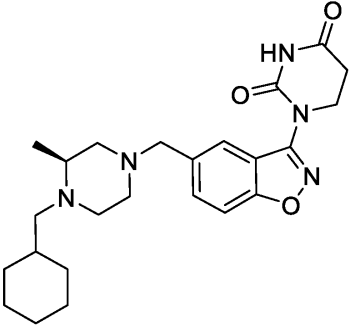
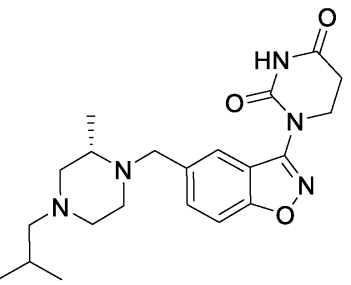
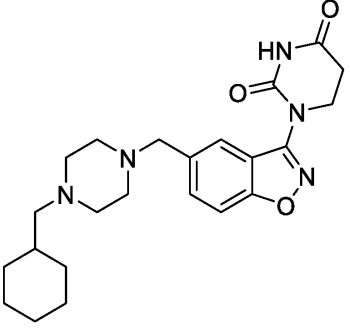
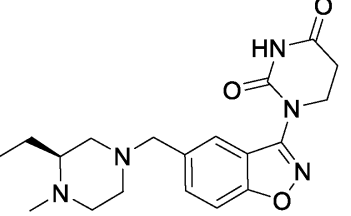
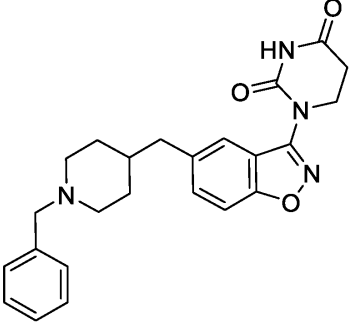
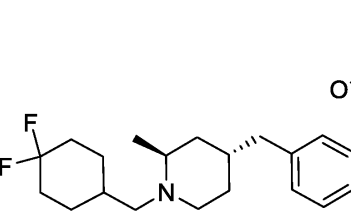
【化 17】

 <p>(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((1-イソブチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(S)-1-(5-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

【化 1 8】

 <p>1-(5-((1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート</p>	10
 <p>1-(5-((1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((1-エチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2S,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

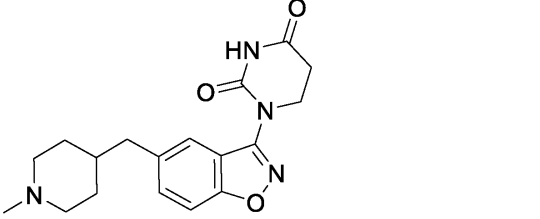
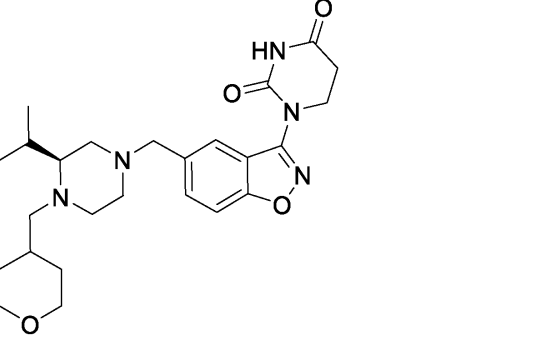
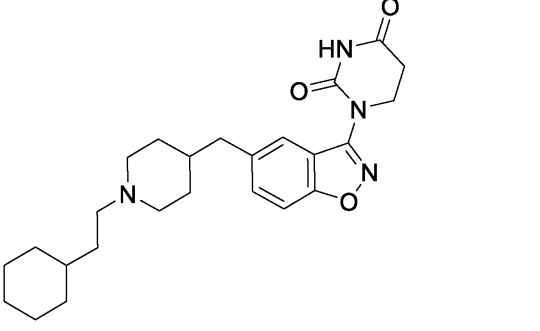
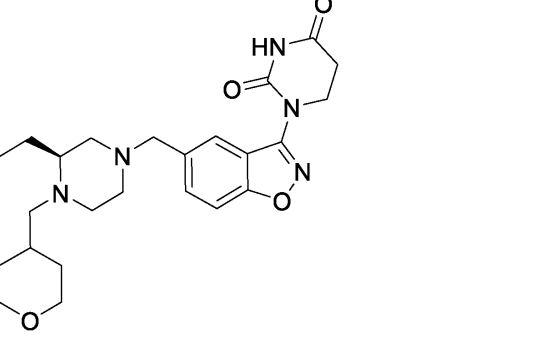
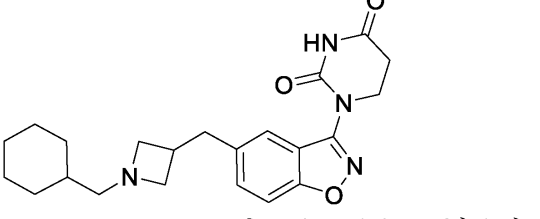
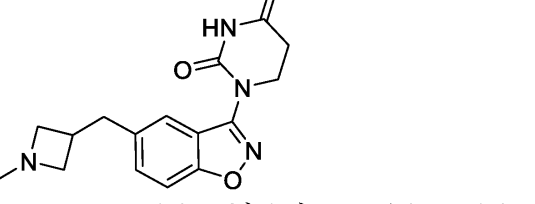
【化 1 9】

 <p>(S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

40

50

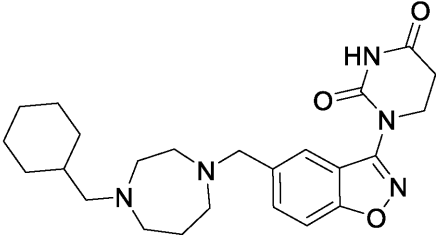
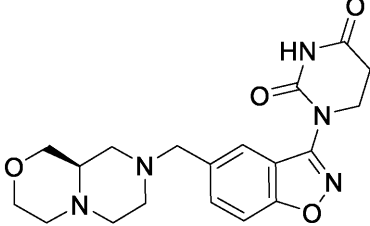
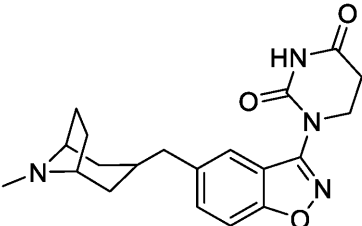
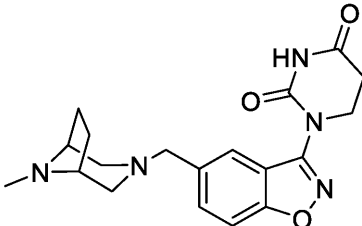
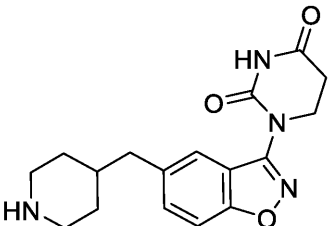
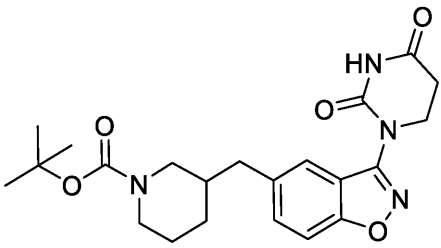
【化 2 0】

 <p>1-(5-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3-イソプロピル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3-エチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

40

50

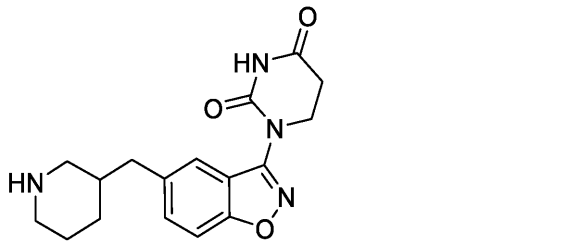
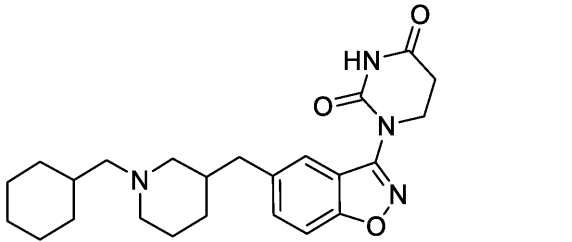
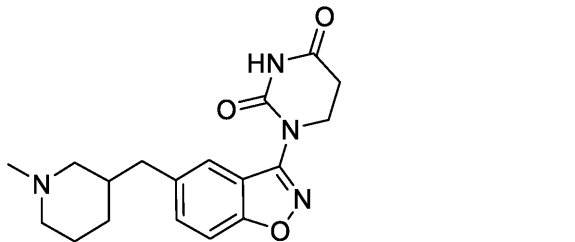
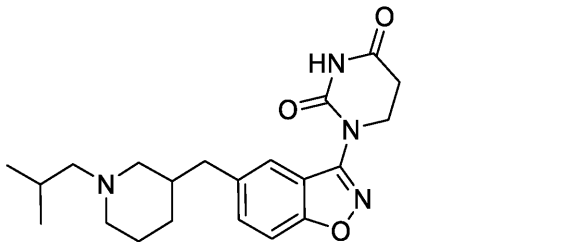
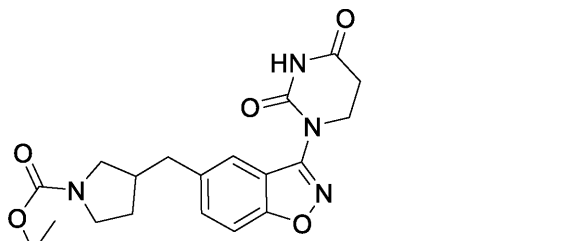
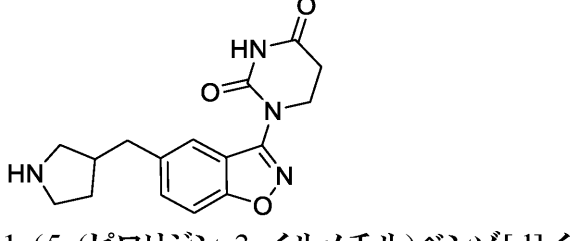
【化 2 1】

 <p>1-(5-(((4-(シクロヘキシルメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-(((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((1R,5S)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,5S)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル 3-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート</p>	30

40

50

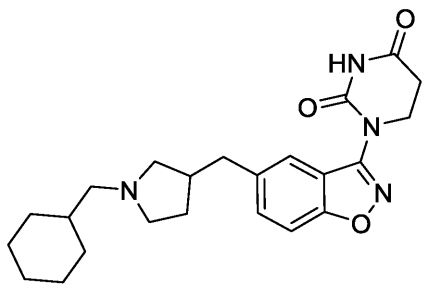
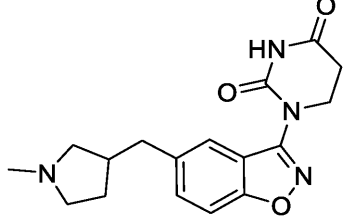
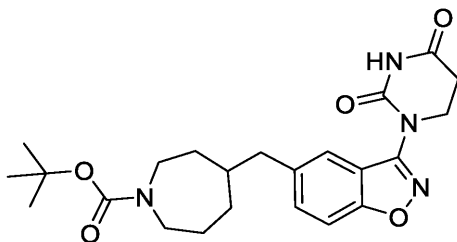
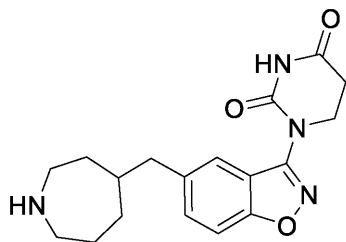
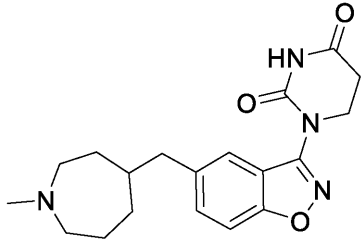
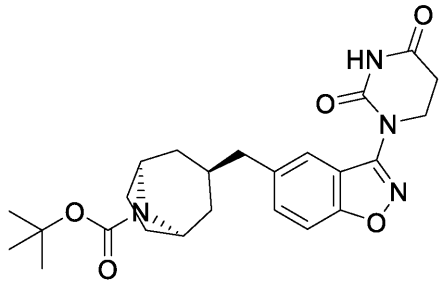
【化 2 2】

 <p>1-(5-(ピペリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-イソブチルピペリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>tert-ブチル 3-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	 <p>1-(5-(ピロリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

40

50

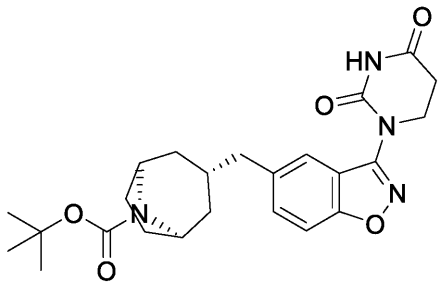
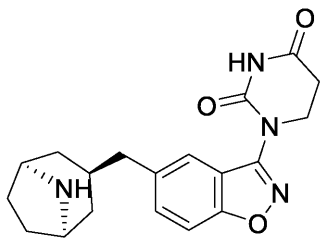
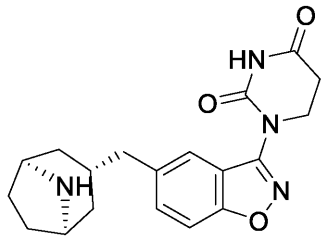
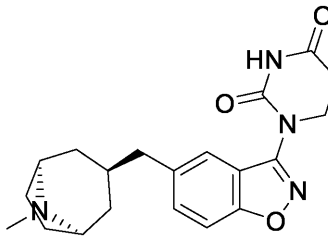
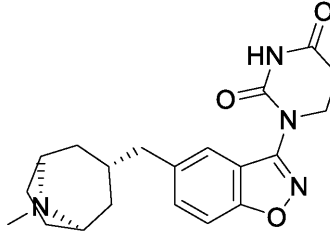
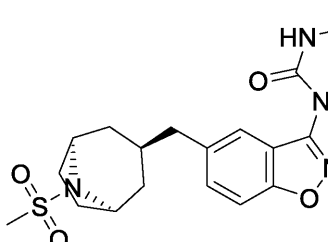
【化 2 3】

 <p>1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-メチルピロリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチルアゼパン-1-カルボキシレート</p>	 <p>1-(5-(アゼパン-4-イルメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((1-メチルアゼパン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル(1R,3r,5S)-3-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-8-アザビスシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート</p>	30

40

50

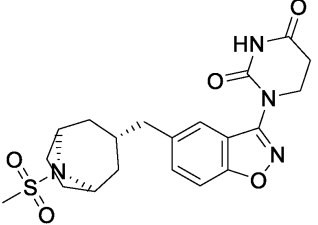
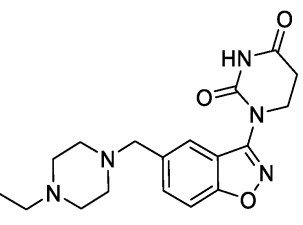
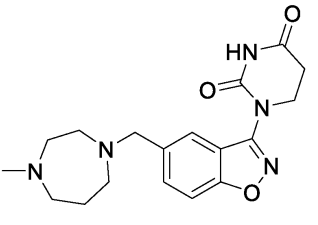
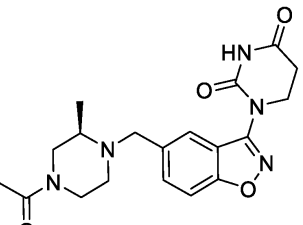
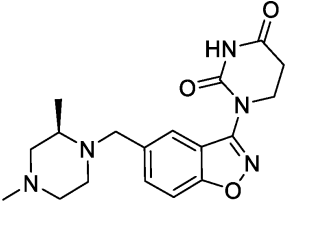
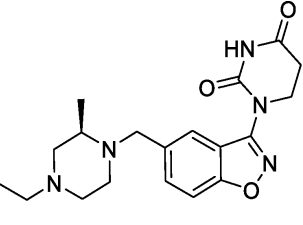
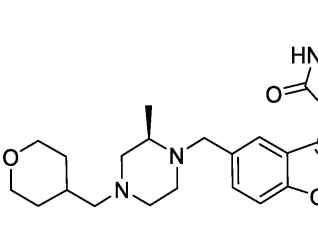
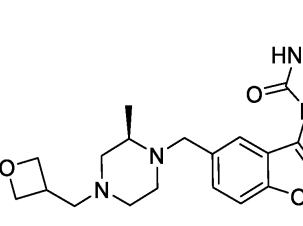
【化 2 4】

 <p>tert-ブチル(1R,3s,5S)-3-(((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート</p>	 <p>1-(5-(((1R,3r,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((1R,3s,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,3r,5S)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-(((1R,3s,5S)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,3r,5S)-8-(メチルスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

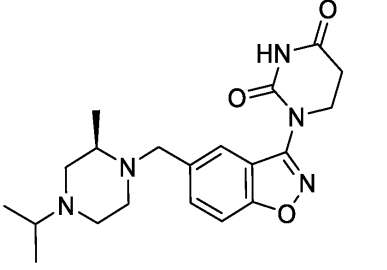
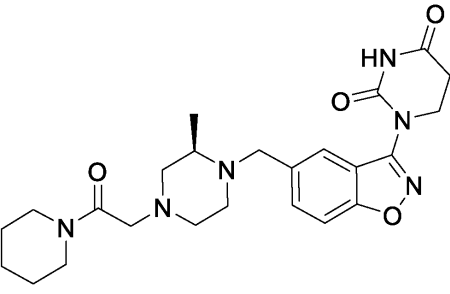
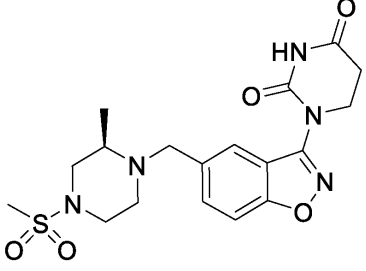
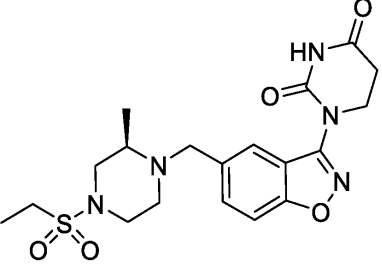
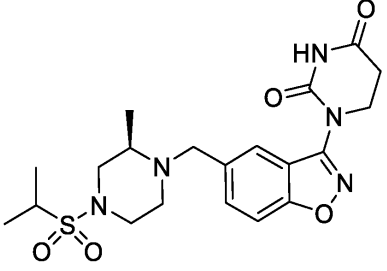
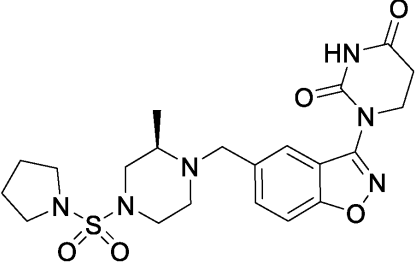
40

50

【化 2 5】

 <p>1-(5-(((1R,3S,5S)-8-(メチルスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-(((4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(R)-1-(5-(((2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-(((4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
 <p>(R)-1-(5-(((2-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-(((2-メチル-4-(オキシタン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	40

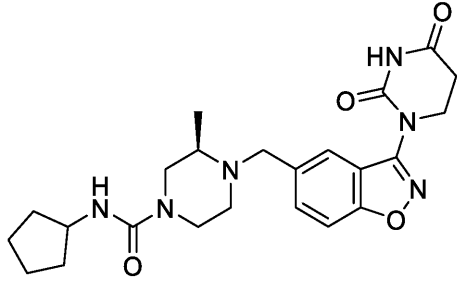
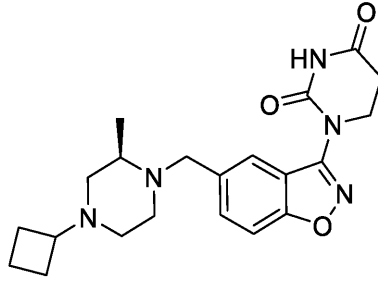
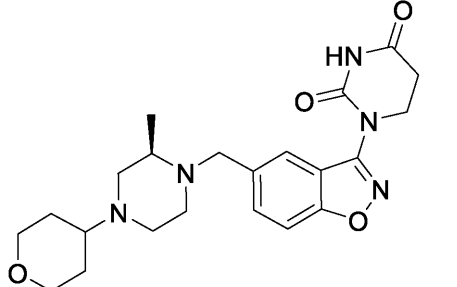
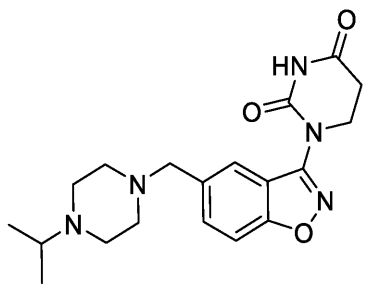
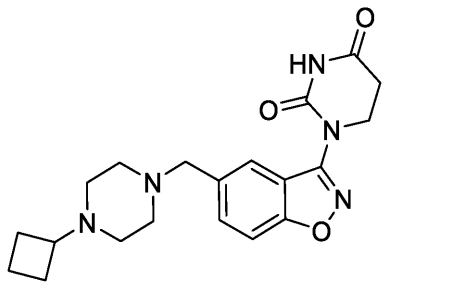
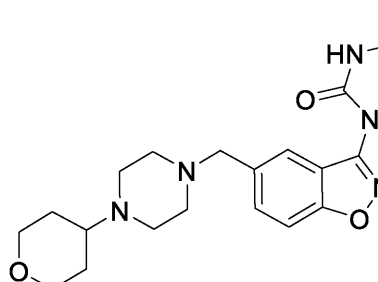
【化 2 6】

 <p>(R)-1-(5-((4-イソプロピル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((4-(エチルスルホニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(R)-1-(5-((4-(イソプロピルスルホニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)スルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

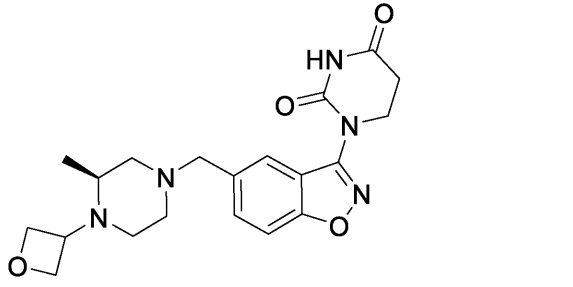
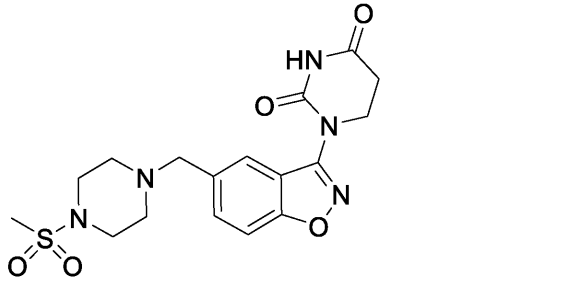
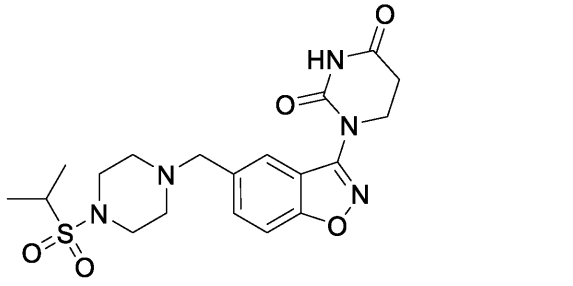
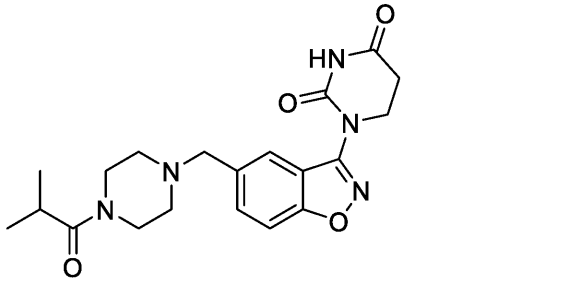
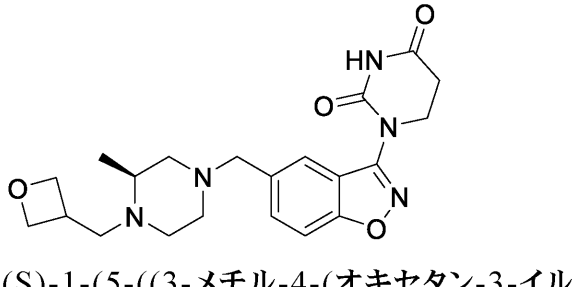
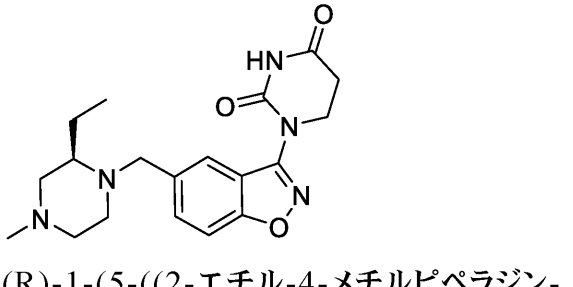
40

50

【化 2 7】

 <p>(R)-N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキサミド</p>	 <p>(R)-1-(5-((4-シクロブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((4-シクロブチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

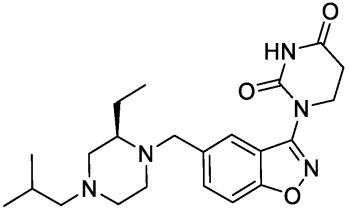
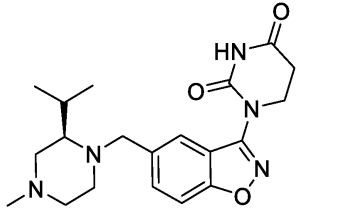
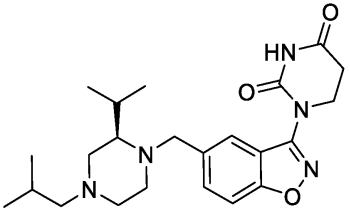
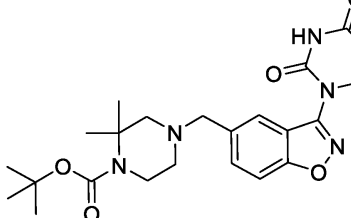
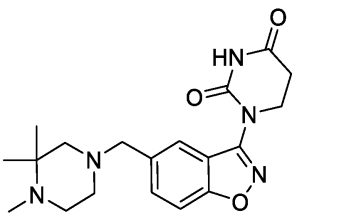
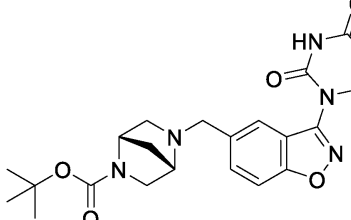
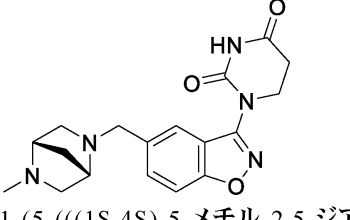
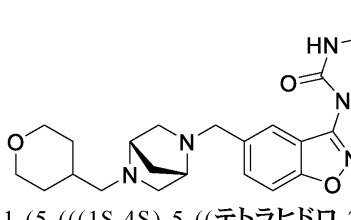
【化 2 8】

 <p>(S)-1-(5-((3-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(S)-1-(5-((3-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

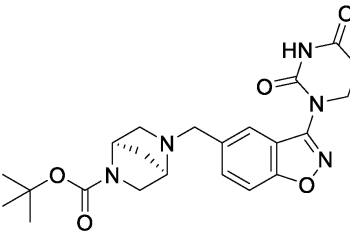
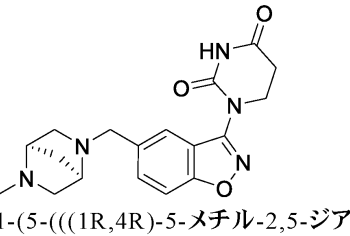
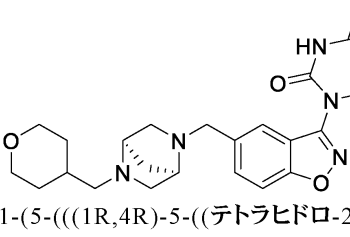
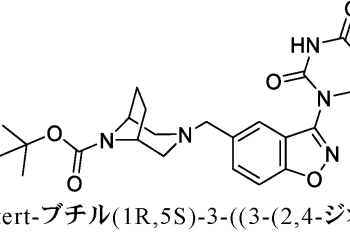
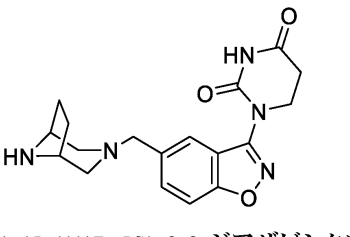
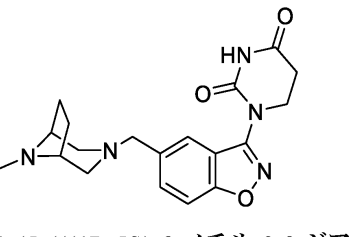
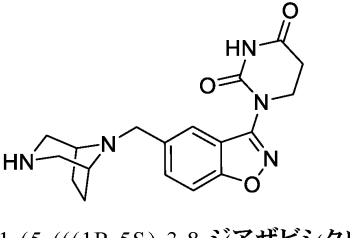
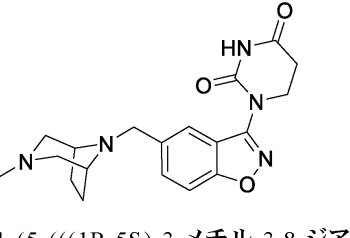
40

50

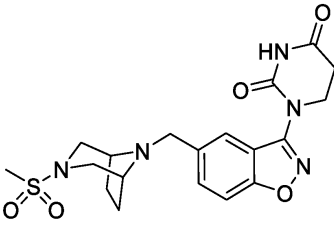
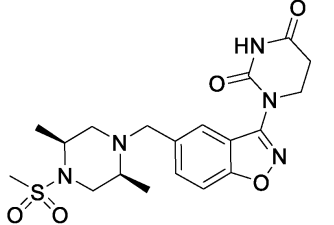
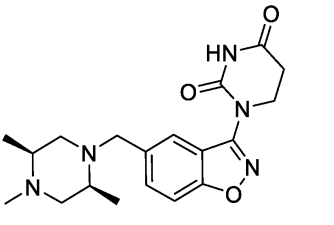
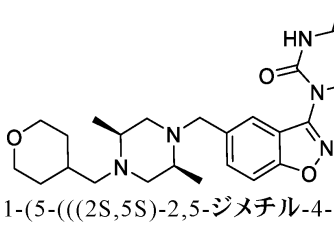
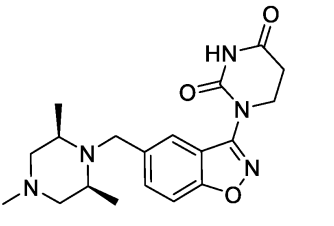
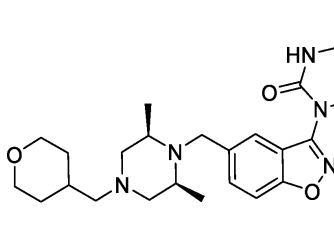
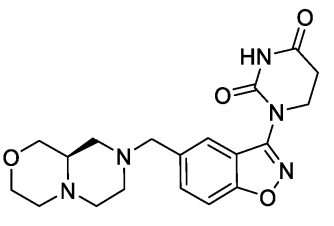
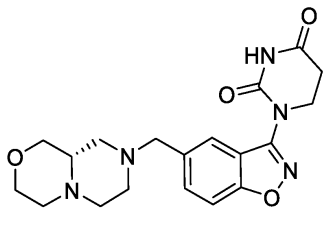
【化 2 9】

 <p>(R)-1-(5-((2-エチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(R)-1-(5-((4-イソブチル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート</p>	20
 <p>1-(5-((3,3,4-トリメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル(1S,4S)-5-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート</p>	30
 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	40

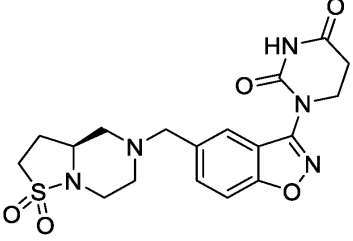
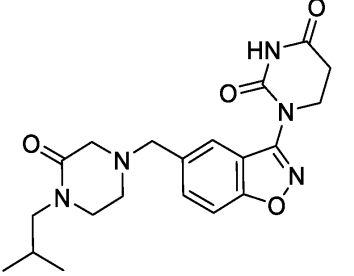
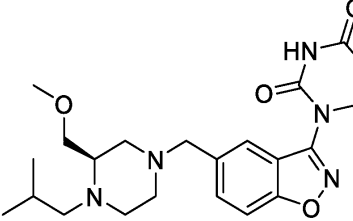
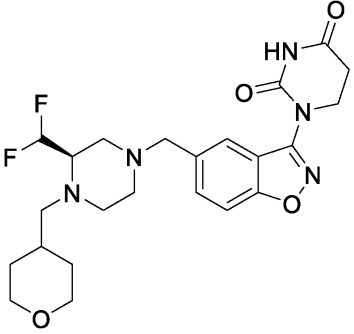
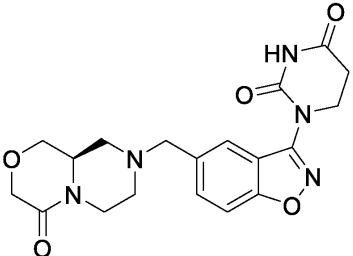
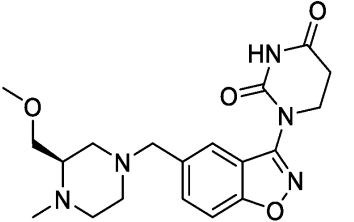
【化 3 0】

 <p>tert-ブチル(1R,4R)-5-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート</p>	 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル(1R,5S)-3-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート</p>	20
 <p>1-(5-(((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,5S)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
 <p>1-(5-(((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,5S)-3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	40

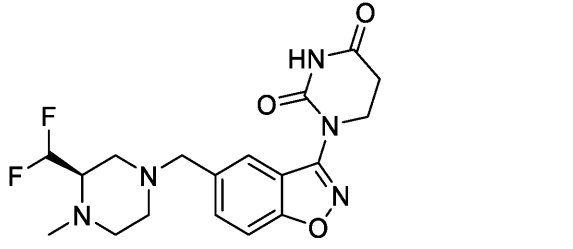
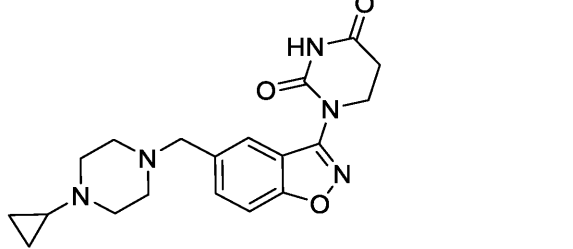
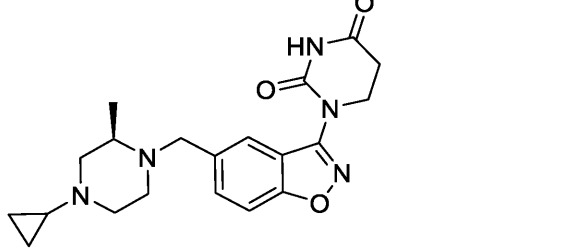
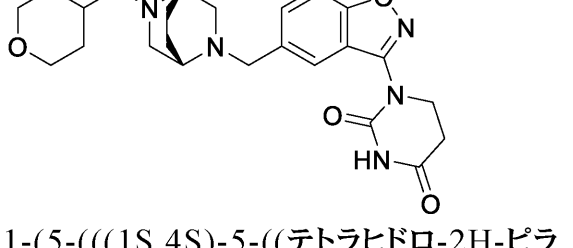
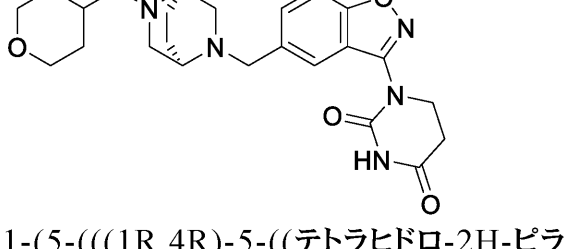
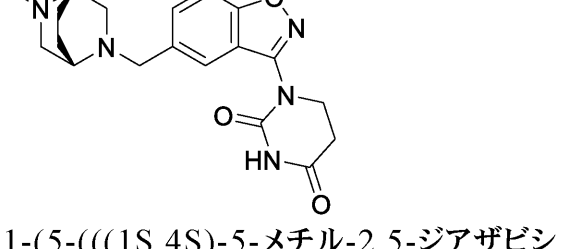
【化 3 1】

 <p>1-(5-(((1R,5S)-3-(メチルスルホニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2S,5S)-2,5-ジメチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((2S,5S)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2S,5S)-2,5-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-(((2R,6S)-2,4,6-トリメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2R,6S)-2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
 <p>(R)-1-(5-((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	40

【化 3 2】

 <p>(S)-1-(5-((1,1-ジオキソドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-イソブチル-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(R)-1-(5-((4-イソブチル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((3-(ジフルオロメチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(R)-1-(5-((4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((3-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

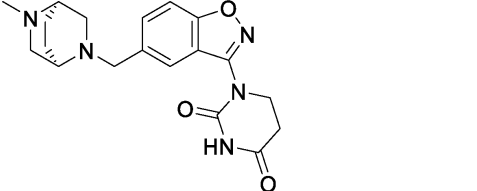
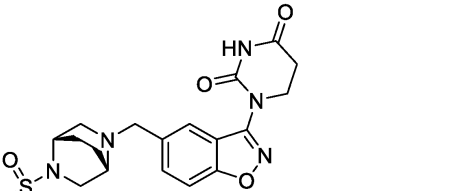
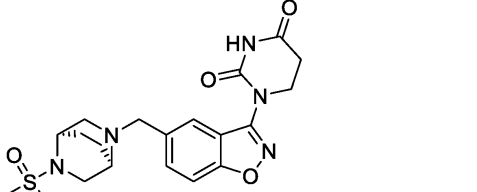
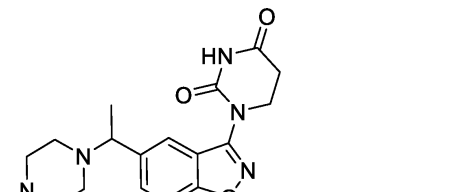
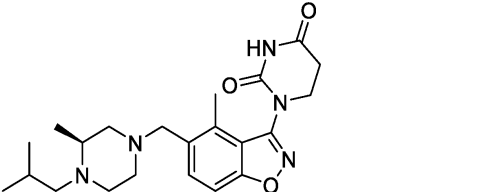
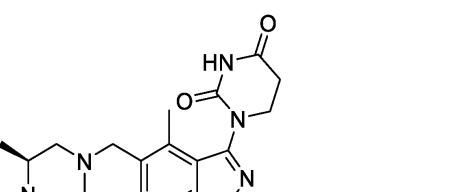
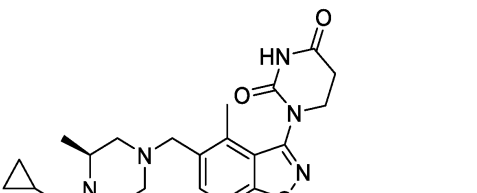
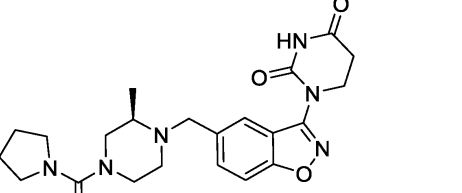
【化 3 3】

 <p>(R)-1-(5-((3-(ジフルオロメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(R)-1-(5-((4-シクロプロピル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

40

50

【化 3 4】

 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-(メチルスルホニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-(メチルスルホニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(S)-1-(5-((4-イソプロピル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
 <p>(S)-1-(5-((4-(シクロプロピルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン;及び</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 6】

前記薬学的に許容される塩が、酸付加塩である、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 7】

治療的有効量の請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体又は添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 3 8】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学

的に許容されるその塩。

【請求項 39】

それを必要とする対象において疾患又は障害を処置又は予防する方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 40】

それを必要とする対象において W I Z タンパク質レベルの低減によって影響を受ける障害を処置又は予防する方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 41】

W I Z タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 42】

それを必要とする対象において W I Z タンパク質発現を阻害する方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 43】

それを必要とする対象において W I Z タンパク質を分解する方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 44】

W I Z タンパク質の活性又は W I Z タンパク質発現を阻害、低減、又は消失させる方法であって、対象に請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 45】

それを必要とする対象において胎児ヘモグロビンを誘導又は促進する方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 46】

それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化する方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 47】

それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 48】

それを必要とする対象においてヘモグロビン異常症、例えば、 δ -ヘモグロビン異常症を処置する方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 49】

それを必要とする対象において鎌状赤血球症を処置する方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 50】

それを必要とする対象において β -サラセミアを処置する方法であって、前記対象に治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 51】

10

20

30

40

50

対象においてW I Zタンパク質レベルを低減させる方法であって、それを必要とする対象に治療的有効量の請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。

【請求項52】

それを必要とする対象において疾患又は障害を処置又は予防することにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項53】

鎌状赤血球症及び - サラセミアから選択される疾患又は障害の処置において使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項54】

それを必要とする対象においてW I Zタンパク質レベルの阻害によって影響を受ける障害を処置又は予防することにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項55】

それを必要とする対象においてW I Zタンパク質レベルの低減によって影響を受ける障害を処置又は予防することにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項56】

W I Zタンパク質の分解によって影響を受ける疾患又は障害の処置又は予防において使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項57】

それを必要とする対象においてW I Zタンパク質の活性又はW I Zタンパク質発現を阻害、低減、又は消失させることにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項58】

それを必要とする対象において胎児ヘモグロビンを誘導又は促進することにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項59】

それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化することにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項60】

それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン発現を増加させることにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項61】

それを必要とする対象においてヘモグロビン異常症を処置することにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項62】

それを必要とする対象において鎌状赤血球症を処置することにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項63】

それを必要とする対象において - サラセミアを処置することにおいて使用するための、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項64】

胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用す

50

るための、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 5】

W I Z タンパク質の活性又は W I Z タンパク質発現の阻害、低減、又は消失によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 6】

胎児ヘモグロビンの誘導又は促進によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 7】

胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 8】

それを必要とする対象において W I Z タンパク質発現を阻害することにおいて使用するための、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 9】

それを必要とする対象において W I Z タンパク質を分解することにおいて使用するための、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7 0】

W I Z タンパク質レベルの低減、W I Z タンパク質発現の阻害又は W I Z タンパク質の分解によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 7 1】

胎児ヘモグロビンを誘導又は促進することによって影響を受ける疾患又は障害を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 7 2】

胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化することによって影響を受ける疾患又は障害を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 7 3】

胎児ヘモグロビン発現を増加させることによって影響を受ける疾患又は障害を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 7 4】

前記疾患又は障害が、鎌状赤血球症及び - サラセミアから選択される、請求項 7 0 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 7 5】

W I Z タンパク質レベルの低減、W I Z タンパク質発現の阻害又は W I Z タンパク質の分解によって影響を受ける疾患又は障害の処置における、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 7 6】

胎児ヘモグロビンを誘導するか、胎児ヘモグロビン産生若しくは発現を再活性化するか、又は胎児ヘモグロビン発現を増加させることによって影響を受ける疾患又は障害の処置における、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 7 7】

10

20

30

40

50

前記疾患又は障害が、鎌状赤血球症及び - サラセミアから選択される、請求項 7 5 又は 7 6 に記載の使用。

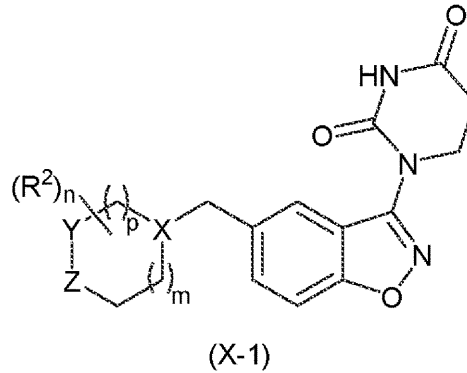
【請求項 7 8】

請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び 1 種若しくは複数のさらなる治療剤を含む、医薬品の組み合わせ。

【請求項 7 9】

式 (X - 1) の化合物又はその塩

【化 3 5】



10

[式中、

20

X は、CH、CF、及び N から選択され；

Y は、CH₂、CR^YR² 及び N - R^N から選択され；

Z は、CH₂、CR^YR² 及び N - R^N から選択され；

ここで、Y が N - R^N であるとき、Z は、CH₂、及び CR^YR² から選択され、Z が N - R^N であるとき、Y は、CH₂、及び CR^YR² から選択されるように、Y 及び Z の少なくとも 1 つは、N - R^N であり、

ここで、Y 又は Z の CR^YR² の R² がオキソであるとき、R^Y は存在せず；

R^Y は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R^N は、水素及び窒素保護基（例えば、tert - ブチルオキシカルボニル (Boc) ）から選択され；

30

各 R² は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{2 a} で置換されているか；或いは隣接していない炭素原子上の 2 個の R² は、それらが付着している前記隣接していない炭素原子と一緒に、架橋環を形成し；

R^{2 a} は、C₁ ~ C₆ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；

p は、0 又は 1 である]。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

優先権主張

本出願は、それらの開示が参照により本明細書中にその全体が組み込まれている 2021 年 3 月 15 日に出願された米国仮特許出願第 63 / 161141 号明細書、及び 2021 年 3 月 22 日に出願された米国仮特許出願第 63 / 164125 号明細書の優先権の利益を主張するものである。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII フォーマットで電子的に提出されてきており、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている配列表を含有する。2021 年 7 月 16 日に作製された

50

前記 ASCII コピーは PAT069043-US-PSPO2__SL.txt と称され、サイズは 4,096 バイトである。

【0003】

本開示は、ベンズイソキサゾール誘導体化合物、及び医薬組成物、並びに広い間隔で配置されたジンクフィンガーモチーフ (Widely Interspaced Zinc Finger Motif: WIZ) タンパク質発現レベルを低下させること及び/又は胎児ヘモグロビン (HbF) タンパク質発現レベルを誘導することにおける、並びに鎌状赤血球症及び β -サラセミアなどの遺伝性血液障害 (ヘモグロビン異常症、例えば、 β -ヘモグロビン異常症) の治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0004】

鎌状赤血球症 (SCD) は、赤血球細胞が歪みを生じて鎌状の形状になる一群の重篤な遺伝性血液障害である。これらの細胞は血流の遮断を引き起こすため、激痛、臓器障害及び早死につながり得る。 β -サラセミアは、ヘモグロビンの合成が減少している又はそれが合成されないために引き起こされる、貧血が起こる一群の遺伝性血液障害である。

【0005】

胎児ヘモグロビン (HbF) 誘導は、SCD 及び β -サラセミア患者の症状を改善することが公知であり、遺伝学的にも (ヘモグロビン制御遺伝子座及び BCL11A の一塩基変異多型) 及び薬理的にも (ヒドロキシウレア)、両方で臨床上検証されている (Vinjamur, D.S., et al. (2018), The British Journal of Haematology, 180 (5), 630-643)。ヒドロキシウレアは、SCD に対する現行の標準治療であり、HbF の誘導によって利益をもたらすと考えられているが、遺伝毒性があり、用量制限性の好中球減少を引き起こし、奏効率は 40% 未満である。臨床及び前臨床で標的とされている他の機構としては、HDAC1/2 (Shearstone et al., 2016, PLoS One, 11 (4), e0153767)、LSD1 (Rivers et al., 2018, Experimental Hematology, 67, 60-64)、DNMT1、PDE9a (McArthur et al., 2019, Haematologica. doi: 10.3324/haematol.2018.213462)、HRI キナーゼ (Grevet et al., 2018, Science, 361 (6399), 285-290) 及び G9a/GLP (Krivega et al., 2015, Blood, 126 (5), 665-672; Renneville et al., 2015, Blood, 126 (16), 1930-1939) の阻害が挙げられる。加えて、免疫調節薬ボマリドミド及びレナリドマイドが、ヒト初代赤血球系細胞においてエキソピボで (Moutouh-de Parseval, L.A. et al. (2008), The Journal of Clinical Investigation, 118 (1), 248-258)、及びインピボで (Meiler, S.E. et al. (2011), Blood, 118 (4), 1109-1112)、HbF を誘導している。WIZ は普遍的に発現し、G9a/GLP ヒストンメチルトランスフェラーゼをゲノム遺伝子座に標的化することによるクロマチン構造及び転写の調節において役割を果たす (Bian, Chen, et al. (2015), eLife 2015; 4: e05606)。

【発明の概要】

【0006】

本開示は、WIZ タンパク質発現レベルを低下させる及び/又は胎児ヘモグロビン (HbF) 発現を誘導するのに有効な治療用薬剤に関する。本開示は更に、WIZ タンパク質発現レベルを低下させる及び/又は胎児ヘモグロビン (HbF) 発現を誘導するのに有効なベンズイソキサゾール化合物、その薬学的に許容可能な塩、その組成物、並びに上記に詳述した病態及び目的のための療法におけるその使用に関する。

【0007】

本開示は、第 1 の態様において、式 (I') の化合物又は薬学的に許容されるその塩を

10

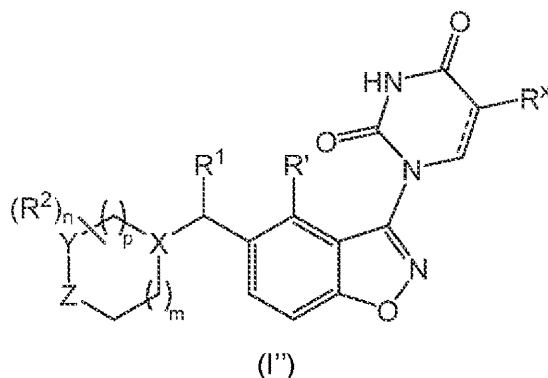
20

30

40

50

提供する
【化 1】



10

[式中、
【化 2】

====

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、CH、CF、及びNから選択され；

20

Yは、CH₂、CR^YR²及びN-R³から選択され；

Zは、CH₂、CR^YR²及びN-R³から選択され、

ここで、YがN-R³であるとき、Zは、CH₂、及びCR^YR²から選択され、ZがN-R³であるとき、Yは、CH₂、及びCR^YR²から選択されるように、Y及びZの少なくとも1つは、N-R³であり、

ここで、Y又はZのCR^YR²のR²がオキソであるとき、R^Yは存在せず；

R^Xは、水素、C₁~C₆アルキル、ハロ（例えば、F、Cl）、C₁~C₆アルコキシル、及びC₃~C₈シクロアルキルから選択され；

R^Yは、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され、

30

R[']は、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、C₁~C₆アルキルは、0~1回出現するR^{2a}で置換されているか；或いは隣接していない炭素原子上の2個のR²は、それらが付着している隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁~C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³は、水素、C₁~C₈アルキル、C₂~C₆アルケニル、-SO₂R⁴、C₁~C₆ハロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~6員ヘテロシクリル、C₃~C₁₀シクロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)並びに-C(=O)-(R⁶)から選択され、ここで、C₁~C₈アルキル及びC₁~C₆ハロアルキルは、0~3回出現するR^{3a}で独立に置換されているか；

40

或いは

R³は、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及びR²は、それが付着している炭素原子と一緒にあって、N、O及びSから選択される0~1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

各R^{3a}は、C₃~C₁₀シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~6員ヘテロシクリル、N、O、及びSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~10員ヘテロアリール、C₆~C₁₀アリール、C₁~C₆アルコキシル、ヒドロキシル、並びに-C(=O)-NR⁷R⁸から独立に選択され、ここで、C₃~C₁₀シクロアルキル、4~6員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリー

50

ル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、0 ~ 4 回出現する R^{3b} で置換されており；
各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{4a} で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 NR^7R^8 、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6a} で置換されており、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6b} で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 は、それらが付着している窒素原子と一緒に、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

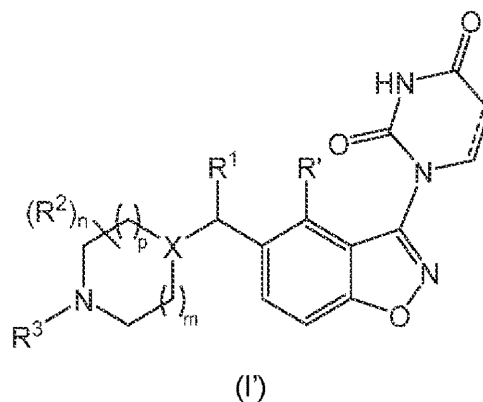
m は、0、1 又は 2 であり；

p は、0 又は 1 である]。

【0008】

本開示は、第 2 の態様において、式 (I') の化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供する

【化 3】



[式中、

【化 4】

===

は、単結合又は二重結合であり；

X は、CH、CF、及び N から選択され；

R' は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R¹ は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

各 R² は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{2 a} で置換されているか；或いは隣接していない炭素原子上の 2 個の R² は、それらが付着している隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2 a} は、C₁ ~ C₆ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³ は、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、-SO₂R⁴、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵) 及び -C(=O)-(R⁶) から選択され、ここで、C₁ ~ C₈ アルキル及び C₁ ~ C₆ ハロアルキルは、0 ~ 3 回出現する R^{3 a} で独立に置換されているか；

10

或いは

R³ は、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及び R² は、それが付着している炭素原子と一緒にあって、N、O 及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{3 a} は、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₁ ~ C₆ アルコキシル、ヒドロキシル、並びに -C(=O)-NR⁷R⁸ から独立に選択され、ここで、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び C₆ ~ C₁₀ アリールは、0 ~ 4 回出現する R^{3 b} で置換されており；

20

各 R^{3 b} は、C₁ ~ C₆ アルコキシル、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、-CN、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁴、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴ は、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{4 a} で置換されており；

R^{4 a} は、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び C₁ ~ C₆ アルコキシルから選択され；

30

R⁵ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、及び C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され；

R⁶ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、及び C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6 a} で置換されており、C₃ ~ C₈ シクロアルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6 b} で置換されており；

R^{6 a} は、C₆ ~ C₁₀ アリール及び C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

R^{6 b} は、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシル、及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R⁷ は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R⁸ は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択されるか；

40

或いは

R⁷ 及び R⁸ は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；

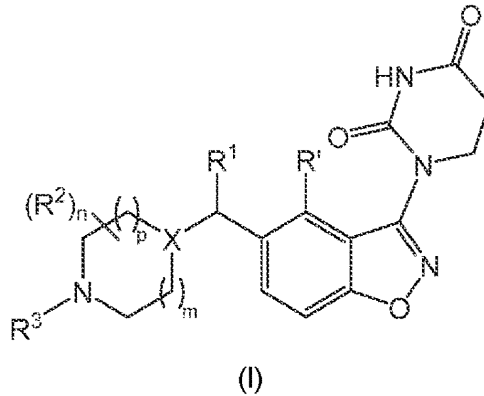
p は、0 又は 1 である】。

【0009】

本開示は、第 3 の態様において、式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供する

50

【化5】



10

[式中、

Xは、CH、CF、及びNから選択され；

R'は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；R¹は、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に
 選択され、ここで、C₁～C₆アルキルは、0～1回出現するR^{2a}で置換されているか
 ；或いは隣接していない炭素原子上の2個のR²は、それらが付着している隣接していな
 い炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

20

R^{2a}は、C₁～C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³は、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₆アルケニル、-SO₂R⁴、C₁～C₆ハ
 ロアルキル、-C(=O)-O-(R⁵)及び-C(=O)-(R⁶)から選択され、こ
 中で、C₁～C₈アルキル及びC₁～C₆ハロアルキルは、0～3回出現するR^{3a}で独
 立に置換されているか；

或いは

R³は、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及びR²は、それが付着している
 炭素原子と一緒にあって、N、O及びSから選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を
 含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

30

各R^{3a}は、C₃～C₁₀シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2個
 のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O、及びSから独立に選択される1～
 4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、C₆～C₁₀アリール、C₁～C₆
 アルコキシル、ヒドロキシル、並びに-C(=O)-NR⁷R⁸から独立に選択され、こ
 中で、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリー
 ル及びC₆～C₁₀アリールは、0～4回出現するR^{3b}で置換されており；

各R^{3b}は、C₁～C₆アルコキシル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロア
 ルコキシル、C₁～C₆アルキル、-CN、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁴、及びヒ
 ドロキシルから独立に選択され；

R⁴は、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルキル、N、O及びSから独立に選択
 される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、並びにC₆～C₁₀アリー
 ルから選択され、ここで、C₁～C₆アルキルは、0～1回出現するR^{4a}で置換されて
 おり；

40

R^{4a}は、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、及びC₁～C₆アルコキシル
 から選択され；

R⁵は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、及びC₆～C₁₀アリールから
 選択され；

R⁶は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、及びC₆～C₁₀アリールから
 選択され、ここで、C₁～C₆アルキルは、0～1回出現するR^{6a}で置換されており、
 C₃～C₈シクロアルキルは、0～1回出現するR^{6b}で置換されており；

50

R^{6a} は、C₆ ~ C₁₀ アリール及び C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；
 R^{6b} は、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシル、及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；
 R⁷ は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；
 R⁸ は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択されるか；

或いは

R⁷ 及び R⁸ は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し

；
 n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

10

m は、0、1 又は 2 であり；

p は、0 又は 1 である]。

【0010】

さらなる態様において、本開示は、治療的有効量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは (Ie) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、及び薬学的に許容される担体又は添加剤を含む医薬組成物を提供する。

【0011】

20

さらなる態様において、本開示は、医薬として使用するための、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0012】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象において疾患又は障害を処置又は予防する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

30

【0013】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象において WIZ タンパク質レベルの低減又は調節によって影響を受ける障害を処置又は予防する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは (Ie) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0014】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象において WIZ タンパク質発現を阻害する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

40

【0015】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象において WIZ タンパク質を分解する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

50

【0016】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害、低減、又は消失させる方法を提供し、この方法は、対象に式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

【0017】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象において胎児ヘモグロビンを誘導又は促進する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、10(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

【0018】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

20

【0019】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

【0020】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象においてヘモグロビン異常症、例えば、 β -ヘモグロビン異常症を処置する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0021】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象において鎌状赤血球症を処置する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

40

【0022】

さらなる態様において、本開示は、それを必要とする対象において β -サラセミアを処置する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

【0023】

さらなる態様において、本開示は、疾患又は障害の処置において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

e''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0024】

さらなる態様において、本開示は、鎌状赤血球症及び - サラセミアから選択される疾患又は障害の処置において使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0025】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質レベルの低減によって影響を受け 10 する疾患又は障害の処置又は予防において使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0026】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質発現の阻害又は低減によって影響を受ける疾患又は障害の処置又は予防において使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。 20

【0027】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質の分解によって影響を受ける疾患又は障害の処置又は予防において使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0028】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害、低減、又は消失させることにおいて使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic30'), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0029】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンを誘導又は促進することにおいて使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0030】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化すること 40 において使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0031】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現を増加させることにおいて使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0032】

さらなる態様において、本開示は、ヘモグロビン異常症の処置において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0033】

さらなる態様において、本開示は、鎌状赤血球症の処置において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0034】

さらなる態様において、本開示は、サラセミアの処置において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0035】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0036】

さらなる態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現の阻害、低減、又は消失によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0037】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンの誘導又は促進によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0038】

さらなる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0039】

本開示の他の様々な態様は、本明細書及び特許請求の範囲に記載される。

【0040】

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての科学技術用語は、本開示が属する技術分野の当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。本明細書及び特許請求の範囲においては、文脈上特に明確に指示されない限り、単数形が複数形も含む。本開示の実施又は試験には、本明細書に記載されるものと同様の又は等価な方法及び材料を使用し得るが

、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書において言及される刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は全て、あらゆる目的から全体として参照により援用される。本明細書に引用される参考文献は、特許請求される本開示の先行技術であると認めるものではない。矛盾が生じた場合、定義を含め、本明細書が優先するものとする。加えて、材料、方法、及び例は例示に過ぎず、限定することを意図するものではない。

【0041】

本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1A】スクランブルgRNA対照と比較したときの、WIZ KO細胞からの発現差のある遺伝子のボルケーノプロットを描く。各点が遺伝子を表す。HBG1/2遺伝子は、WIZ KOを標的とするWIZ__6及びWIZ__18 gRNAによって異なる上方制御を受ける。

10

【図1B】ヒト動員末梢血CD34+由来の赤血球系細胞におけるshRNA媒介性WIZ欠損に起因するHbF+細胞頻度を示す棒グラフを描く。

【図1C】ヒト動員末梢血CD34+由来の赤血球系細胞におけるCRISPR/Cas9媒介性WIZ欠損に起因するHbF+細胞頻度を示す棒グラフを描く。

【発明を実施するための形態】

【0043】

本明細書に開示される化合物は、WIZタンパク質発現レベルを低下させる、又は胎児ヘモグロビン(HbF)発現を誘導するのに有効である。いかなる理論による拘束も望むものではないが、開示される化合物は、胎児ヘモグロビンHbF発現を誘導することにより、遺伝性血液障害などの血液障害、例えば、鎌状赤血球症、及びβ-サラセミアを治療し得ると考えられる。

20

【0044】

定義

特に指定のない限り、用語「本開示の化合物(compounds of the present disclosure)」、「本開示の化合物(compounds of the disclosure)」、又は「本開示の化合物(compound of the disclosure)」は、式(I'')、式(I')、式(I)、式(Ia'')、式(Ia')、式(Ia)、式(Ib'')、式(Ib')、式(Ib)、式(Ic'')、式(Ic')、式(Ic)、式(Id'')、式(Id')、式(Id)、式(Le'')、式(Le')又は式(Le)の化合物、例示される化合物、その塩、特にその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、並びに全ての立体異性体(ジアステレオマー及びエナンチオマーを含む)、回転異性体、互変異性体、及び同位体標識化合物(重水素置換を含む)、並びに固有に形成された部分を指す。

30

【0045】

以下に定義する基(group)、基(radical)、又は部分において、炭素原子数は、多くの場合に基の前に置いて指定され、例えば、C₁~C₈アルキルは、1~8個の炭素原子を有するアルキル基(group)又はアルキル基(radical)を意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含む基については、最後に名前が挙げられる基が基の結合点であり、例えば、「アルキルアリール」は、式アルキル-アリール-の一価の基を意味し、一方、「アリールアルキル」は、式アリール-アルキル-の一価の基を意味する。

40

【0046】

更に、二価の基が適切な場合における一価の基を指示する用語の使用は、それぞれの二価の基を指示していると解釈されるものとし、及び逆もまた同様である。特に指定されない限り、従来の用語定義を優先するとともに、従来の安定原子価を前提とし、且つそれが全ての式及び基で達成される。冠詞「ある(a)」及び「ある(an)」は、その冠詞の

50

文法上の指示対象の1つ又は1つより多く（例えば、少なくとも1つ）を指す。

【0047】

用語「及び/又は」は、特に指示がない限り、「及び」又は「又は」のいずれかを意味する。

【0048】

用語「置換型」は、指定の基又は部分が1つ以上の好適な置換基を担持することを意味し、ここで置換基は、1つ以上の位置で指定の基又は部分に連結していてもよい。例えば、シクロアルキルで置換されているアリールとは、結合によるか、又はアリールと縮合して2個以上の共通原子を共有することによってシクロアルキルがアリールの1個の原子に連結していることを指示するものであり得る。

10

【0049】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₁₀アルキル」は、炭素及び水素原子のみからなる、不飽和を含まない、1～10個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状炭化水素鎖基であって、単結合によって分子の残りの部分に結合するものを指す。用語「C₁～C₃アルキル」、「C₁～C₄アルキル」、「C₁～C₆アルキル」、「C₁～C₈アルキル」は、これに従い解釈されるべきである。C₁～C₁₀アルキルの例としては、限定はされないが、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、n-ブチル、1-メチルプロピル（sec-ブチル）、2-メチルプロピル（イソブチル又はi-ブチル）、1,1-ジメチルエチル（t-ブチル）、n-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘブチル、4-ヘブチル、n-オクチル、2-イソプロピル-3-メチルブチルが挙げられる。

20

【0050】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₆アルコキシル」は、式-OR_aの基（式中、R_aは、上記に概略的に定義するとおりのC₁～C₆アルキル基である）を指す。C₁～C₆アルコキシルの例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、及びヘキソキシが挙げられる。

【0051】

本明細書において使用する場合、用語「C₁～C₆ハロアルキル」は、本明細書に定義されているような1個若しくは複数のハロ基で置換されている上記に定義されているようなC₁～C₆アルキル基を指す。C₁～C₆ハロアルキルの例には、これらに限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-フルオロプロピル、1,1,1-トリフルオロプロピル、2,2-ジフルオロプロピル、3,3-ジフルオロプロピル及び1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、1,3-ジブromoプロパン-2-イル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1,1,2,2-テトラフルオロプロピル、及び1,4,4-トリフルオロブタン-2-イルが含まれる。

30

【0052】

本明細書において使用する場合、用語「C₁～C₆ハロアルコキシル」は、1個若しくは複数のハロ基で置換されている本明細書に定義されているようなC₁～C₆アルコキシル基を意味する。C₁～C₆ハロアルコキシル基の例には、これらに限定されないが、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、1,1-ジフルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、1-フルオロメチル-2-フルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2-フルオロプロポキシ、3,3-ジフルオロプロポキシ及び3-ジブromoプロポキシが含まれる。好ましくは、C₁～C₆ハロアルコキシルの1個若しくは複数のハロ基は、フルオロである。好ましくは、C₁～C₆ハロアルコキシルは、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、1,1-ジフルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、1-フルオロメチル-2-フルオロエトキシ

40

50

、及びペンタフルオロエトキシから選択される。

【0053】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブromo又はヨードを意味する。

【0054】

本明細書において使用する場合、用語「シクロアルキル」は、3～18個の炭素原子を含有する単環式又は多環式飽和又は部分不飽和炭素環であって、環炭素間で共有される非局在化電子（芳香族性）がないものを意味する。用語「C₃～C₁₀シクロアルキル」、「C₃～C₈シクロアルキル」、「C₄～C₁₀シクロアルキル」及び「C₄～C₇シクロアルキル」は、これに従い解釈されるべきである。多環式という用語は、架橋（例えば、ノルボルナン（norbornane））、縮合（例えば、デカリン）及びスピロ環状シクロアルキルを包含する。好ましくは、シクロアルキル、例えば、C₃～C₁₀シクロアルキルは、3～10個の炭素原子の単環式、架橋又はスピロ環状炭化水素基である。

10

【0055】

シクロアルキル基の例には、これらに限定されないが、シクロプロペニル、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、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボラニル、ノルボレニル、スピロ[3.3]ヘプタニル（例えば、スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）、ピシクロ[2.2.2]オクタニル、ピシクロ[2.2.2]オクテニル、アダマンチル及びその誘導体が含まれる。好ましくは、シクロアルキル基は飽和している。

【0056】

C₃～C₁₀シクロアルキルの好ましい例には、これらに限定されないが、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、スピロ[3.3]ヘプタニル（例えば、スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピシクロ[2.1.1]ヘキシル、ピシクロ[2.1.1]ヘプチル、ピシクロ[2.2.2]オクチル及びアダマンチルが含まれる。

20

【0057】

「ヘテロシクリル」は、炭素、並びに酸素、窒素、及び硫黄（O、N、及びS）から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する飽和又は部分飽和単環式又は多環式環であって、環炭素又はヘテロ原子間で共有される非局在化電子（芳香族性）がないものを意味する。用語「4～10員ヘテロシクリル」、「4～6員ヘテロシクリル」及び「5員若しくは6員ヘテロシクリル」は、これに従い解釈されるべきである。ヘテロシクリル環構造は、1個若しくは複数の置換基で置換し得る。置換基は、それら自体が任意選択で置換されていてもよい。ヘテロシクリルは、炭素原子又はヘテロ原子を介して結合し得る。多環式という用語は、架橋、縮合及びスピロ環状ヘテロシクリルを包含する。

30

【0058】

ヘテロシクリル環の例には、これらに限定されないが、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS-ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、オキサゾリジノニル、1,4-ジオキサニル、ジヒドロフラニル、1,3-ジオキサラニル、イミダゾリジニル、ジヒドロイソオキサゾリニル、ピロリニル、ピラゾリニル、オキサゼピニル、ジチオラニル、ホモトロパニル、ジヒドロピラニル（例えば、3,6-ジヒドロ-2H-ピラニル）、オキサスピロヘプタニル（例えば、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）、ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル（例えば、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）などが含まれる。

40

【0059】

ヘテロシクリルの好ましい例には、これらに限定されないが、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピ

50

ペラジニル、ジヒドロイソオキサゾリニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラニル）、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル（例えば、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル）、及びオキサスピロヘプタニル（例えば、2 - オキサスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル）が含まれる。

【 0 0 6 0 】

本明細書で使用されるとき、用語「アリアル」は、本明細書で使用されるとき、単環式、二環式又は多環式炭素環式芳香環を意味する。アリアルの例としては、限定はされないが、フェニル、ナフチル（例えば、ナフト - 1 - イル、ナフト - 2 - イル）、アントリル（例えば、アントル - 1 - イル、アントル - 9 - イル）、フェナントリル（例えば、フェナントル - 1 - イル、フェナントル - 9 - イル）などが挙げられる。アリアルにはまた、炭素環式芳香環で置換されている単環式、二環式又は多環式炭素環式芳香環も含まれることが意図される。代表的な例は、ビフェニル（例えば、ビフェニル - 2 - イル、ビフェニル - 3 - イル、ビフェニル - 4 - イル）、フェニルナフチル（例えば、1 - フェニルナフト - 2 - イル、2 - フェニルナフト - 1 - イル）などである。アリアルにはまた、少なくとも1つの不飽和部分（例えば、ベンゾ部分）を有する部分飽和二環式又は多環式炭素環式環も含まれることが意図される。代表的な例は、インダニル（例えば、インダン - 1 - イル、インダン - 5 - イル）、インデニル（例えば、インデン - 1 - イル、インデン - 5 - イル）、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル（例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 1 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 2 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 6 - イル）、1, 2 - ジヒドロナフチル（例えば、1, 2 - ジヒドロナフト - 1 - イル、1, 2 - ジヒドロナフト - 4 - イル、1, 2 - ジヒドロナフト - 6 - イル）、フルオレニル（例えば、フルオレン - 1 - イル、フルオレン - 4 - イル、フルオレン - 9 - イル）などである。アリアルにはまた、1つ又は2つの架橋を含有する部分飽和二環式又は多環式炭素環式芳香環も含まれることが意図される。代表的な例は、ベンゾノルボルニル（例えば、ベンゾノルボルナ - 3 - イル、ベンゾノルボルナ - 6 - イル）、1, 4 - エタノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル (tetrahydronaphthyl)（例えば、1, 4 - エタノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト (tetrahydronaphth) - 2 - イル、1, 4 - エタノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト (tetrahydronaphth) - 10 - イル）などである。用語「C₆ ~ C₁₀アリアル」は、これに従い解釈されるべきである。

【 0 0 6 1 】

アリアルの好ましい例としては、限定はされないが、インデニル、（例えば、インデン - 1 - イル、インデン - 5 - イル）フェニル (C₆H₅)、ナフチル (C₁₀H₇)（例えば、ナフト - 1 - イル、ナフト - 2 - イル）、インダニル（例えば、インダン - 1 - イル、インダン - 5 - イル）、及びテトラヒドロナフタレニル（例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル）が挙げられる。

【 0 0 6 2 】

好ましくは、C₆ ~ C₁₀アリアルは、単環式又は二環式炭素環式芳香環を指す。

【 0 0 6 3 】

C₆ ~ C₁₀アリアルの好ましい例としては、限定はされないが、フェニル及びナフチルが挙げられる。ある実施形態において、C₆ ~ C₁₀アリアルはフェニルである。

【 0 0 6 4 】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリアル」には、本明細書で使用されるとき、酸素、窒素、及び硫黄 (O、N、及び S) から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する単環式ヘテロ環式芳香環が含まれることが意図される。代表的な例は、ピロリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、（例えば、1, 2, 4 - トリアゾリル）、オキサジアゾリル、（例えば、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル）、チアジアゾリル

10

20

30

40

50

(例えば、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル)、テトラゾリル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、チアジアジニル、アゼピニル、アゼシニル (azeciny1) などである。

【0065】

ヘテロアリアルにはまた、酸素、窒素、及び硫黄 (O、N、及びS) から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する二環式ヘテロ環式芳香環も含まれることが意図される。代表的な例は、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インダゾリル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサジニル、ベンゾトリアゾリル、ナフチリジニル、フトラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、シンノリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、オキサゾロピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、チアゾロピリジニル、チアゾロピリミジニル、イミダゾチアゾリル (imdazothiazoly1)、トリアゾロピリジニル、トリアゾロピリミジニルなどである。

10

【0066】

ヘテロアリアルにはまた、酸素、窒素、及び硫黄 (O、N、及びS) から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する多環式ヘテロ環式芳香環も含まれることが意図される。代表的な例は、カルバゾリル、フェノキサジニル、フェナジニル、アクリジニル、フェノチアジニル、カルボリニル、フェナントロリニルなどである。

20

【0067】

ヘテロアリアルにはまた、酸素、窒素、及び硫黄 (O、N、及びS) から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する部分飽和単環式、二環式又は多環式ヘテロシクリルも含まれることが意図される。代表的な例は、イミダゾリニル、インドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロピリドオキサジニル、ジヒドロベンゾジオキシニル (例えば、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)、ベンゾジオキソリル (例えば、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール)、ジヒドロベンゾオキサジニル (例えば、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン)、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノキサリニルなどである。

30

【0068】

ヘテロアリアル環構造は、1個以上の置換基によって置換されていてもよい。置換基それ自体が、任意選択で置換されていることもできる。ヘテロアリアル環は、炭素原子又はヘテロ原子を介して結合し得る。

【0069】

用語「5 ~ 10員環ヘテロアリアル」は、これに従い解釈されるべきである。

40

【0070】

5 ~ 10員環ヘテロアリアルの例としては、限定はされないが、インドリル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾオキサゾロニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ベンゾトリアゾリル、ピリダジニル、ピラゾロトリアジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、トリアゾリル、(例えば、1, 2, 4 - トリアゾリル)、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、オキサジアゾリル、(例えば、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル)、イミダゾリル、ピロロピリジニル、テトラヒドロインダゾリル、キノキサリニル、チアジアゾリル (例えば、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、

50

1, 3, 4 - チアジアゾリル)、ピラジニル、オキサゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ベンズオキサゾリル、インドリニル、イソオキサゾロピリジニル、ジヒドロピリドオキサジニル、テトラゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル(例えば、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)、ベンゾジオキソリル(例えば、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール)及びジヒドロベンゾオキサジニル(例えば、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン)が挙げられる。

【0071】

本明細書において使用する場合、用語「オキソ」は、基 = O を指す。

【0072】

「シアノ」又は「-CN」は、三重結合によって窒素原子に結合している炭素原子、例えば、C - N を有する置換基を意味する。

10

【0073】

用語「C₂ ~ C₆ アルケニル」は、本明細書において使用するよう、2 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも1個の二重結合を有する分岐状若しくは直鎖状炭化水素基を表す。代表例は、エテニル(又はビニル)、プロベニル(例えば、プロパ - 1 - エニル、プロパ - 2 - エニル)、2 - メチルプロパ - 1 - エニル、2 - メチルプロパ - 2 - エニル、1, 1 - (ジメチル)プロパ - 2 - エニル、ブタジエニル(例えば、ブタ - 1, 3 - ジエニル)、ブテニル(例えば、ブタ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 1 - イル)、2 - メチルブタ - 1 - エニル、ペンテニル(例えば、ペンタ - 1 - エニル、ペンタ - 2 - エニル)、ヘキセニル(例えば、ヘキサ - 1 - エニル、ヘキサ - 2 - エニル、ヘキサ - 3 - エニル)、2 - メチルペンタ - 3 - エニルなどである。

20

【0074】

本明細書において使用する場合、用語「架橋環」は、式(I)のヘテロシクロアルキル部分の2個の隣接していない炭素原子において形成され、連結してC₁ ~ C₃ アルキレンリンカーを形成する環を指し、ここで、前記リンカーの炭素原子の1つは、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子で任意選択で置き換えられている。好ましい実施形態では、アルキレンリンカーは、炭素原子のみを含む。

【0075】

本明細書において使用する場合、用語「C₁ ~ C₃ アルキレン」は、炭素及び水素原子からもっぱらなり、不飽和を含有せず、1 ~ 2 個の炭素原子を有する直鎖状炭化水素鎖二価基を指す。

30

【0076】

本明細書で使用されるとき、用語「任意選択で置換されている」には、非置換又は置換が含まれる。

【0077】

本明細書で使用されるとき、

【化6】



40

は、分子の他の部分との結合点を表す。

【0078】

本明細書で使用されるとき、式(X)の化合物又は一般スキーム1 ~ 4のいずれかにある任意の中間体及びそのサブ式の窒素保護基(PG)という用語は、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解及び同様の反応など、懸念される官能基を望ましくない副次反応から保護するはずである基を指す。これは、脱保護条件下で取り除かれ得る。当業者であれば、利用される保護基に応じて、どのように保護基を取り除けば遊離アミンNH₂基が得られるかは、公知の手順を参照することにより公知であろう。それらには、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New

50

York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005; 及び "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 など、有機化学の教科書及び文献手順の参照が含まれる。

10

【0079】

好ましい窒素保護基は、概して、トリアルキルシリル - C₁ ~ C₇ アルコキシ (例えば、トリメチルシリルエトキシ (trimethylsilyloxy))、アリール、好ましくはフェニル、又はヘテロ環式基 (例えば、ベンジル、クミル、ベンズヒドリル、ピロリジニル、トリチル、ピロリジニルメチル、1 - メチル - 1, 1 - ジメチルベンジル、(フェニル)メチルベンゼン) によって一置換、二置換又は三置換されている C₁ ~ C₆ アルキル (例えば、tert - ブチル)、好ましくは C₁ ~ C₄ アルキル、より好ましくは C₁ ~ C₂ アルキル、より好ましくは C₁ アルキルを含み、ここで、アリール環又はヘテロ環式基は、非置換であるか、又は C₁ ~ C₇ アルキル、ヒドロキシ、C₁ ~ C₇ アルコキシ (例えば、パラメトキシベンジル (PMB))、C₂ ~ C₈ - アルカノイル - オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、及び CF₃、アリール - C₁ ~ C₂ - アルコキシカルボニル (好ましくは、フェニル - C₁ ~ C₂ - アルコキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ベンジルオキシメチル (BOM)、ピバロイルオキシメチル (POM))、C₁ ~ C₁₀ - アルケニルオキシカルボニル、C₁ ~ C₆ アルキルカルボニル (例えば、アセチル又はピバロイル)、C₆ ~ C₁₀ - アリールカルボニル; C₁ ~ C₆ - アルコキシカルボニル (例えば、tert - ブトキシカルボニル (Boc)、メチルカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル (Troc)、ピバロイル (Piv)、アリルオキシカルボニル)、C₆ ~ C₁₀ - アリール C₁ ~ C₆ - アルコキシカルボニル (例えば、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc))、アリル又はシンナミル、スルホニル又はスルフェニル、スクシンイミジル基、シリル基 (例えば、トリアルキルシリル、トリアルキルシリル、トリエチルシリル (TES)、トリメチルシリルエトキシメチル (SEM)、トリメチルシリル (TMS)、トリスプロピルシリル又は tert - ブチルジメチルシリル) からなる群から例えば選択される 1 つ以上、例えば、2 つ又は 3 つの残基によって置換されている。

20

30

【0080】

本開示によると、好ましい窒素保護基 (PG) は、tert - ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、パラメトキシベンジル (PMB)、2, 4 - ジメトキシベンジル (DMB)、メチルオキシカルボニル、トリメチルシリルエトキシメチル (SEM) 及びベンジルを含む群から選択することができる。窒素保護基 (PG) は、好ましくは、酸に不安定な保護基、例えば、tert - ブチルオキシカルボニル (Boc)、2, 4 - ジメトキシベンジル (DMB) である。

40

【0081】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、他のタンパク質と比べて選択的である。

【0082】

本明細書において使用する場合、用語「治療剤」は、WIZタンパク質発現レベルを低減させ、且つ/又は胎児ヘモグロビン (HbF) 発現を誘導する方法に関連して、このような物質を伴わないそれらのレベルと比較して、WIZ遺伝子若しくはWIZタンパク質の検出可能な程度により低い発現、又はWIZタンパク質のより低い活性レベルをもたら

50

す物質を指す。

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用されるとき「調節剤」又は「分解剤」は、例えば、有効に特異的タンパク質（例えば、W I Z）のレベルを調節し、減少させ、若しくは低下させる、又は特異的タンパク質（例えば、W I Z）を分解する本開示の化合物を意味する。特異的タンパク質（例えば、W I Z）が分解される量は、本開示の化合物による処理前に測定したとき存在する特異的タンパク質（例えば、W I Z）の初期量又は初期レベルと比較したときの、本開示の化合物による処理後に残存する特異的タンパク質（例えば、W I Z）の量を比較することによって測定し得る。

【 0 0 8 4 】

本明細書で使用されるとき、「選択的調節剤」、「選択的分解剤」、又は「選択的化合物」は、例えば、他のいかなるタンパク質よりも大きい程度にまで有効に特異的タンパク質（例えば、W I Z）のレベルを調節し、減少させ、若しくは低下させる、又は特異的タンパク質（例えば、W I Z）を分解する本開示の化合物を意味する。「選択的調節剤」、「選択的分解剤」、又は「選択的化合物」は、例えば、化合物が特異的タンパク質（例えば、W I Z）のレベルを調節し、減少させ、若しくは低下させる能力又はそれを分解する能力を、それが他のタンパク質のレベルを調節し、減少させ、若しくは低下させる能力又はそれを分解する能力と比較することによって同定し得る。一部の実施形態において、選択性は、化合物の E C₅₀ 又は I C₅₀ を測定することによって同定し得る。分解は、E 3 リガーゼ、例えば、タンパク質セレブロンを含む E 3 -リガーゼ複合体の介在を通じて達成されてもよい。

【 0 0 8 5 】

一実施形態において、分解される特異的タンパク質は、W I Z タンパク質である。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 3 0 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 4 0 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 5 0 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 6 0 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 7 0 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 7 5 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 8 0 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 8 5 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 9 0 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 9 5 % の W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して 9 5 % を超える W I Z が分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約 9 9 % の W I Z が分解される。

【 0 0 8 6 】

ある実施形態において、W I Z は、初期レベルと比較して約 3 0 % ~ 約 9 9 % の量が分解される。ある実施形態において、W I Z は、初期レベルと比較して約 4 0 % ~ 約 9 9 % の量が分解される。ある実施形態において、W I Z は、初期レベルと比較して約 5 0 % ~ 約 9 9 % の量が分解される。ある実施形態において、W I Z は、初期レベルと比較して約 6 0 % ~ 約 9 9 % の量が分解される。ある実施形態において、W I Z は、初期レベルと比較して約 7 0 % ~ 約 9 9 % の量が分解される。ある実施形態において、W I Z は、初期レベルと比較して約 8 0 % ~ 約 9 9 % の量が分解される。ある実施形態において、W I Z は、初期レベルと比較して約 9 0 % ~ 約 9 9 % の量が分解される。ある実施形態において、W I Z は、初期レベルと比較して約 9 5 % ~ 約 9 9 % の量が分解される。ある実施形態において、W I Z は、初期レベルと比較して約 9 0 % ~ 約 9 5 % の量が分解される。

【 0 0 8 7 】

本明細書で使用されるとき、用語「胎児ヘモグロビンを誘導すること」、「胎児ヘモグロビン誘導」、又は「胎児ヘモグロビン発現を増加させること」は、対象の血中の H b F

10

20

30

40

50

の割合を増加させることを指す。ある実施形態において、対象の血中の全HbFの量が増加する。ある実施形態において、対象の血中の全ヘモグロビンの量が増加する。ある実施形態において、HbFの量は、本明細書に開示される化合物が存在しないいずれの場合と比較して少なくとも約10%、又は少なくとも約20%、又は少なくとも約30%、又は少なくとも約40%、又は少なくとも約50%、又は少なくとも約60%、又は少なくとも約70%、又は少なくとも約80%、又は少なくとも約90%、又は少なくとも約100%、又は100%超、例えば、少なくとも約2倍、又は少なくとも約3倍、又は少なくとも約4倍、又は少なくとも約5倍、又は少なくとも約6倍、又は少なくとも約7倍、又は少なくとも約8倍、又は少なくとも約9倍、又は少なくとも約10倍、又は10倍超増加する。

10

【0088】

ある実施形態において、血中、例えば、対象の血中の全ヘモグロピンは、本明細書に開示される化合物が存在しないいずれの場合と比較して少なくとも約10%、又は少なくとも約20%、又は少なくとも約30%、又は少なくとも約40%、又は少なくとも約50%、又は少なくとも約60%、又は少なくとも約70%、又は少なくとも約80%、又は少なくとも約90%、又は少なくとも約100%、又は100%超、例えば、少なくとも約2倍、又は少なくとも約3倍、又は少なくとも約4倍、又は少なくとも約5倍、又は少なくとも約6倍、又は少なくとも約7倍、又は少なくとも約8倍、又は少なくとも約9倍、又は少なくとも約10倍、又は10倍超増加する。

【0089】

20

本開示の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的又は医学的応答、例えば、酵素又はタンパク質活性の低下若しくは阻害を引き出す、又は症状を改善する、病態を軽減する、疾患の進行を減速若しくは遅延させる、又は疾患を予防する等であろう本開示の化合物の量を指す。一実施形態において、用語「治療有効量」は、対象への投与時に、(1)(i)WIZによって媒介される、又は(ii)WIZ活性に関連する、又は(iii)WIZの(正常又は異常な)活性によって特徴付けられる病態、又は障害若しくは疾患を少なくとも部分的に軽減し、予防し、及び/又は改善するのに有効である；(2)WIZの活性を低下させる、又は阻害するのに有効である；又は(3)WIZの発現を低下させる、又は阻害するのに有効である本開示の化合物の量を指す。別の実施形態において、用語「治療有効量」は、細胞、又は組織、又は非細胞性の生物学的材料、又は培地への投与時に、WIZの活性を少なくとも部分的に低下させる、又は阻害するのに有効である；又はWIZの発現を少なくとも部分的に低下させる、又は阻害するのに有効である本開示の化合物の量を指す。

30

【0090】

「HbF依存性疾患又は障害」は、HbFタンパク質レベルの調節の影響を直接又は間接的に受ける任意の疾患又は障害を意味する。

【0091】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」は、霊長類(例えば、ヒト、男性又は女性)、イヌ、ウサギ、モルモット、ブタ、ラット及びマウスを指す。特定の実施形態において、対象は霊長類である。更に他の実施形態において、対象はヒトである。

40

【0092】

本明細書で使用されるとき、用語「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」は、所与の病態、症状、若しくは障害、若しくは疾患の低減若しくは抑制、又は生物学的活性若しくは過程のベースライン活性の有意な低下を指す。

【0093】

本明細書で使用されるとき、任意の疾患又は障害を「治療する」、「治療すること」、又は「治療」という用語は、疾患又は障害を軽減又は改善すること(即ち、疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも1つの発症を遅らせる又は止めること)；又は患者が認識し得ないものを含めた、疾患又は障害に関連する少なくとも1つの身体的パラメータ又はバイオマーカーを軽減又は改善することを指す。

50

【 0 0 9 4 】

本明細書で使用されるとき、任意の疾患又は障害を「予防する」、「予防すること」、又は「予防」という用語は、疾患若しくは障害の予防的治療；又は疾患若しくは障害の発生若しくは進行を遅延させることを指す。

【 0 0 9 5 】

本明細書で使用されるとき、対象は、かかる治療によってかかる対象が生物学的に、医学的に、又はクオリティ・オブ・ライフの点で利益を得るであろう場合に、治療を「必要としている」。

【 0 0 9 6 】

本明細書で使用されるとき、本開示の文脈で（特に特許請求の範囲の文脈で）使用される用語「ある（a）」、「ある（an）」、「その（the）」及び類似の用語は、本明細書に特に指示されない限り、又は文脈上明確に否定されない限り、単数形及び複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。

【 0 0 9 7 】

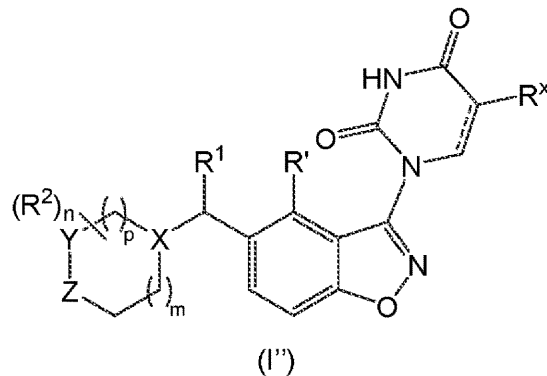
本明細書には、本開示の様々な列挙される実施形態が記載される。各実施形態において特定される特徴を他の特定される特徴と組み合わせて本開示の更なる実施形態を提供し得ることが認識されるであろう。

【 0 0 9 8 】

列挙される実施形態

実施形態 1. 式 (I'') の化合物又は薬学的に許容されるその塩

【 化 7 】



[式中、

【 化 8 】

====

は、単結合又は二重結合であり；

X は、CH、CF、及びNから選択され；

Y は、CH₂、CR^YR²及びN-R³から選択され；

Z は、CH₂、CR^YR²及びN-R³から選択され、

ここで、YがN-R³であるとき、Zは、CH₂、及びCR^YR²から選択され、ZがN-R³であるとき、Yは、CH₂、及びCR^YR²から選択されるように、Y及びZの少なくとも一つは、N-R³であり、

ここで、Y又はZのCR^YR²のR²がオキソであるとき、R^Yは存在せず；

R^xは、水素、C₁~C₆アルキル、ハロ（例えば、F、Cl）、C₁~C₆アルコキシル、及びC₃~C₈シクロアルキルから選択され；

R^Yは、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され、

R[']は、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され；

R¹は、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され；

各R²は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に

10

20

30

40

50

選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0～1回出現する R^{2a} で置換されているか；
 ；或いは隣接していない炭素原子上の2個の R^2 は、それらが付着している隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 並びに $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、0～3回出現する R^{3a} で独立に置換されているか；

或いは

R^3 は、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及び R^2 は、それが付着している炭素原子と一緒にあって、N、O及びSから選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O、及びSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル、並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、ここで、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、0～4回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0～1回出現する R^{4a} で置換されており；

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 NR^7R^8 、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0～1回出現する R^{6a} で置換されており、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、0～1回出現する R^{6b} で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；

pは、0又は1である]。

【0099】

実施形態2．式(I')を有する実施形態1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

10

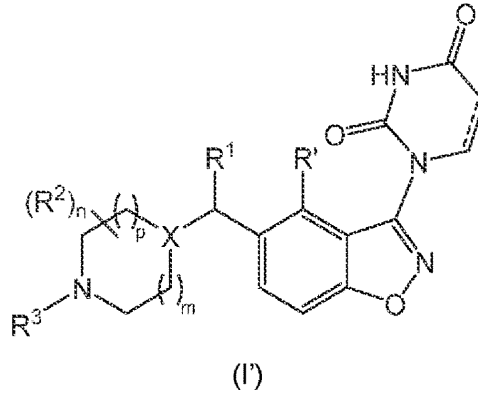
20

30

40

50

【化 9】



10

[式中、
【化 10】

====

は、単結合又は二重結合であり；

X は、C H、C F、及び N から選択され；

R ' は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R¹ は、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

各 R² は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に
選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{2 a} で置換されているか
；或いは隣接していない炭素原子上の 2 個の R² は、それらが付着している隣接してい
ない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2 a} は、C₁ ~ C₆ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³ は、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、- S O₂ R⁴、C₁ ~ C₆ ハ
ロアルキル、- C (= O) - O - (R⁵) 及び - C (= O) - (R⁶) から選択され、こ
こで、C₁ ~ C₈ アルキル及び C₁ ~ C₆ ハロアルキルは、0 ~ 3 回出現する R^{3 a} で独
立に置換されているか；

或いは

R³ は、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及び R² は、それが付着している
炭素原子と一緒にあって、N、O 及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を
含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{3 a} は、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個
のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~
4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₁ ~ C₆
アルコキシル、ヒドロキシル、並びに - C (= O) - N R⁷ R⁸ から独立に選択され、こ
こで、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリー
ル及び C₆ ~ C₁₀ アリールは、0 ~ 4 回出現する R^{3 b} で置換されており；

各 R^{3 b} は、C₁ ~ C₆ アルコキシル、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロア
ルコキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、- C N、- S O₂ N R⁷ R⁸、- S O₂ R⁴、及びヒ
ドロキシルから独立に選択され；

R⁴ は、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル、N、O 及び S から独立に選択
される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに C₆ ~ C₁₀ アリー
ルから選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{4 a} で置換されて
おり；

R^{4 a} は、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び C₁ ~ C₆ アルコキシ
ルから選択され；

R⁵ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、及び C₆ ~ C₁₀ アリールから

50

選択され；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6a} で置換されており、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6b} で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

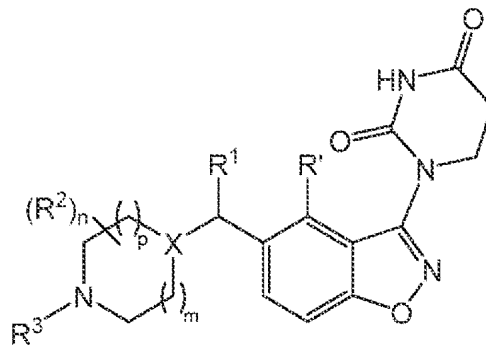
m は、0、1 又は 2 であり；

p は、0 又は 1 である]。

【0100】

実施形態 3 . 式 (I) を有する実施形態 1 及び 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化 1 1】



(I)

[式中、

X は、CH、CF、及び N から選択され；

R' は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{2a} で置換されているか；或いは隣接していない炭素原子上の 2 個の R^2 は、それらが付着している隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(=O)-O-(R^5)$ 及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、0 ~ 3 回出現する R^{3a} で独立に置換されているか；

或いは

R^3 は、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及び R^2 は、それが付着している炭素原子と一緒にあって、N、O 及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{3a} は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個

のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル、並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、ここで、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、0 ~ 4 回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{4a} で置換されており；

10

R^{4a} は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され；

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6a} で置換されており、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{6b} で置換されており；

R^{6a} は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

20

R^{6b} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1 又は 2 であり；

30

p は、0 又は 1 である]。

【0101】

実施形態 4 . X が、CH 及び N から選択され；

R' が、水素であり；

R^1 が、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；

各 R^2 が、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及びハロから独立に選択されるか；或いは隣接していない炭素原子上の 2 個の R^2 が、それらが付着している隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^3 が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルが、0 ~ 3 回出現する R^{3a} で独立に置換されているか；

40

或いは

R^3 が、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及び R^2 が、それが付着している炭素原子と一緒にあって、N 及び O から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ヒドロキシル、並びに $-C(=O)-NR^7R^8$ から独立に選択され、ここで、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリー

50

ル及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールが、0 ~ 4 回出現する R^{3b} で置換されており；
各 R^{3b} が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{4a} で置換されており；

R^{4a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^6 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{6a} で置換されており、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{6b} で置換されており；

R^{6a} が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール及び $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択され；

R^{6b} が、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^7 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 が、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

n が、0、1、2 又は 3 であり；

m が、0、1 又は 2 であり；

p が、0 又は 1 である、前出の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0102】

実施形態 5 . X が、CH 及び N から選択され；

R' が、水素であり；

R^1 が、水素であり；

各 R^2 が、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロから独立に選択されるか；或いは隣接していない炭素原子上の 2 個の R^2 が、それらが付着している隣接していない炭素原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン架橋環を形成し；

R^3 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $-C(=O)- (R^6)$ から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルが、0 ~ 3 回出現する R^{3a} で独立に置換されており；

或いは

R^3 が、それが付着している窒素原子と一緒にあって、及び R^2 が、それが付着している炭素原子と一緒にあって、0 ~ 1 個のさらなる O ヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、並びにフェニルから独立に選択され、ここで、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及びフェニルが、0 ~ 4 回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^4$ 、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリール

10

20

30

40

50

ルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～1回出現する R^{4a} で置換されており；

R^{4a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^6 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び $C_6 \sim C_{10}$ アリーールから選択され；

R^7 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 が、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

10

nが、0、1、2又は3であり、例えば、nが、0、1又は2であり；

mが、0、1又は2であり、例えば、mが、1又は2であり；

pが、0又は1である、前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0103】

実施形態6．Xが、CH及びNから選択され；

R' が、水素であり；

R^1 が、水素であり；

20

各 R^2 が、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びフルオロから独立に選択され；

R^3 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-SO_2R^4$ 及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルキルが、0～2回出現する R^{3a} で置換されており、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルが、0～1回出現する R^{3a} で置換されており；

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N及びOから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリーール、並びにフェニルから独立に選択され、ここで、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリーール及びフェニルが、0～3回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択され；

30

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリーールから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～1回出現する R^{4a} で置換されており；

R^{4a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

nが、0、1又は2であり；

mが、1又は2であり；

pが、0又は1である、前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【0104】

実施形態7．Xが、CH及びNから選択され；

R' が、水素であり；

R^1 が、水素であり；

各 R^2 が、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-SO_2R^4$ 及び非置換 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルキルが、0～2回出現する R^{3a} で置換されており；

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1個のOヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロ

50

アリール、並びにフェニルから独立に選択され、ここで、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール及びフェニルが、0～2回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びフェニルから選択され、例えば、 R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

n が、0、1又は2であり；

m が、1又は2であり；

p が、1である、前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 10

【0105】

実施形態8． X が、 CH 及び N から選択され；

R' が、水素であり；

R^1 が、水素であり；

各 R^2 が、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され；

R^3 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2R^4$ 及び非置換 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～2回出現する R^{3a} で置換されており；

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1個の O ヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、1～2個の N ヘテロ原子を含む6員ヘテロアリール、及びフェニルから独立に選択され、ここで、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、6員ヘテロアリール及びフェニルが、0～2回出現する R^{3b} で置換されており； 20

各 R^{3b} が、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

n が、0、1又は2であり；

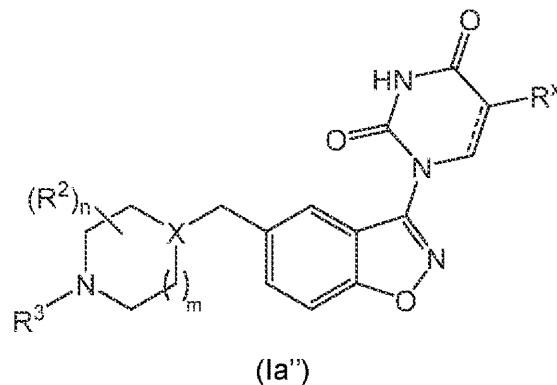
m が、1であり；

p が、1である、前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 30

【0106】

実施形態9．式(Ia'')の前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。 30

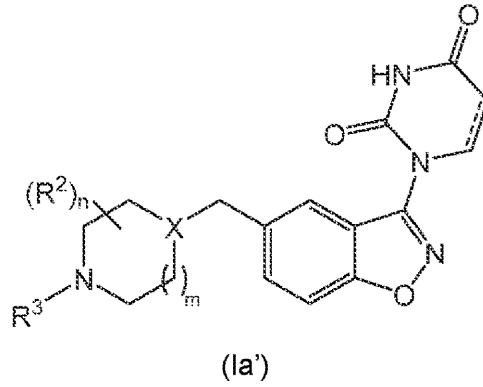
【化12】



【0107】

実施形態10．式(Ia'')の前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 50

【化13】

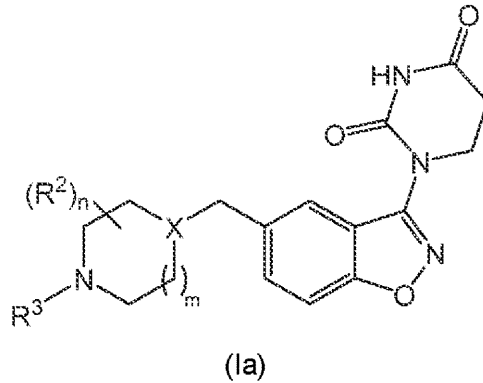


10

【0108】

実施形態11. 式(Ia)の前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【化14】



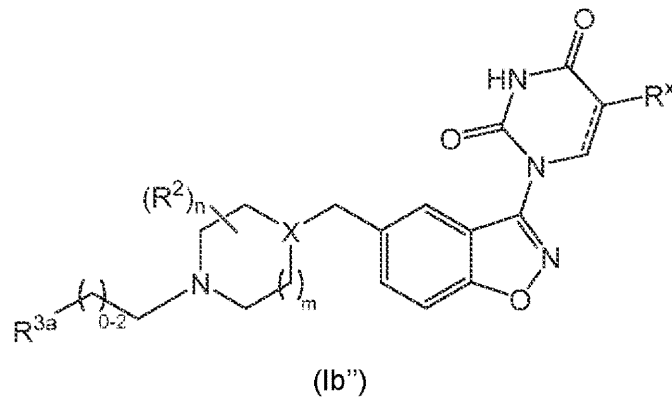
20

【0109】

実施形態12. 式(Ib'')の実施形態1~9のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

30

【化15】



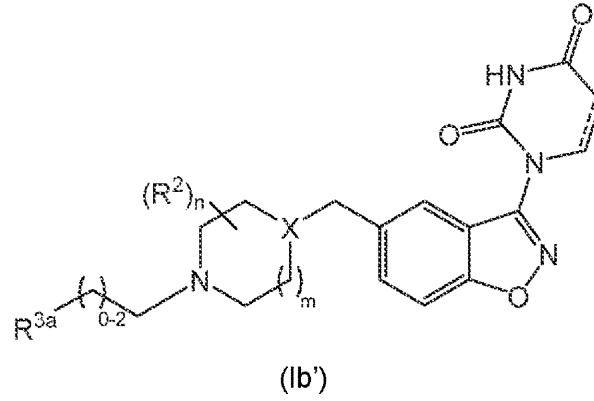
40

【0110】

実施形態13. 式(Ib')の実施形態1~10及び12のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

50

【化 1 6】

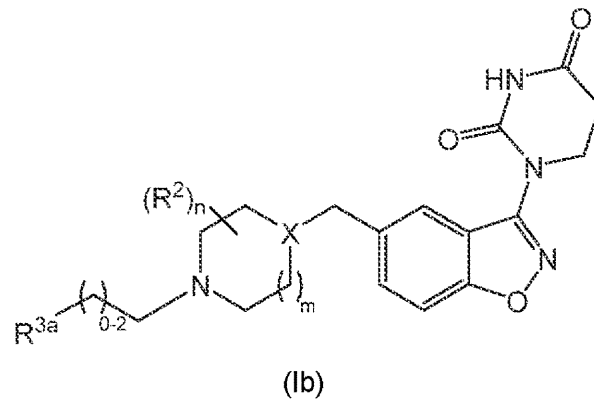


10

【0111】

実施形態 14 . 式 (I b) の前出の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【化 1 7】

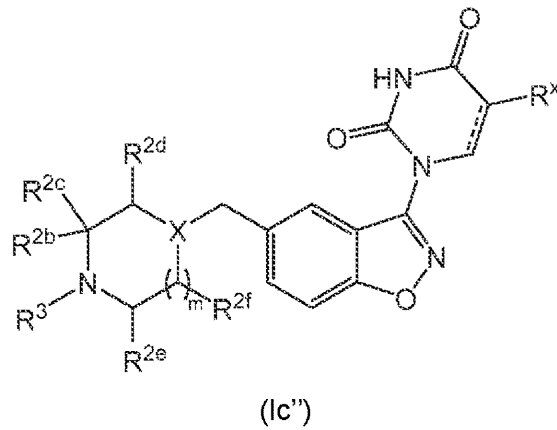


20

【0112】

実施形態 15 . 式 (I c ' ') の実施形態 1 ~ 9 及び 1 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化 1 8】



40

[式中、
【化 1 9】

=====

50

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、CH、C-F及びNから選択され；

R^xは、水素、C₁~C₆アルキル、ハロ（例えば、F、Cl）、C₁~C₆アルコキシル、及びC₃~C₈シクロアルキルから選択され；

R^{2b}は、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、及びハロから選択され、ここで、C₁~C₆アルキルは、0~1回出現するR^{2a}で置換されており；

R^{2c}は、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され、ここで、C₁~C₆アルキルは、0~1回出現するR^{2a}で置換されているか；

或いはR^{2b}及びR^{2c}は、それらが付着している炭素原子と一緒にあって、オキソ基を形成し；

R^{2d}及びR^{2e}のそれぞれは、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、C₁~C₆アルキルは、0~1回出現するR^{2a}で置換されており；

R^{2f}は、水素であり；

或いはR^{2b}及びR^{2e}又はR^{2b}及びR^{2f}は、それらが付着している炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

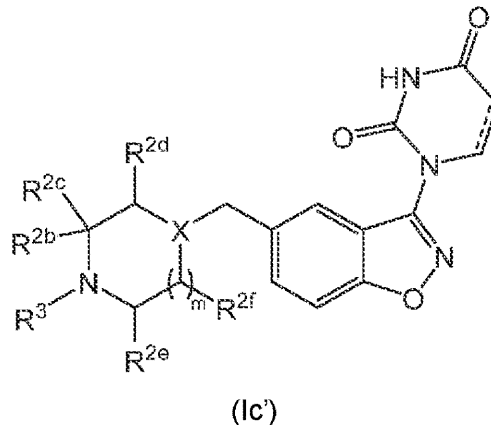
R^{2a}は、C₁~C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R³は、前出の実施形態のいずれか1つによって定義されている。]

【0113】

実施形態16、式(Ic')の実施形態1~10、12、13及び15のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化20】



[式中、

【化21】

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、CH、C-F及びNから選択され；

R^{2b}は、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、及びハロから選択され、ここで、C₁~C₆アルキルは、0~1回出現するR^{2a}で置換されており；

R^{2c}は、水素及びC₁~C₆アルキルから選択され、ここで、C₁~C₆アルキルは、0~1回出現するR^{2a}で置換されているか；

或いはR^{2b}及びR^{2c}は、それらが付着している炭素原子と一緒にあって、オキソ基を形成し；

R^{2d}及びR^{2e}のそれぞれは、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、C₁~C₆アルキルは、0~1回出現する

R^{2a} で置換されており；

R^{2f} は、水素であり；

或いは R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} は、それらが付着している炭素原子と一緒に
なって、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

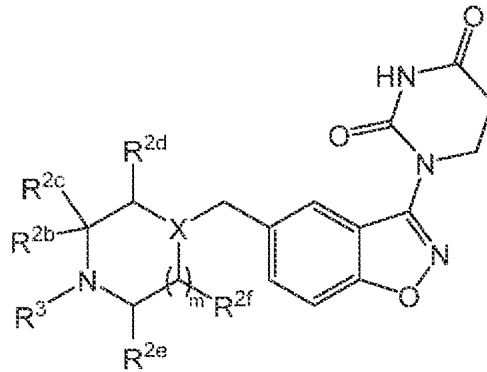
R^3 は、前出の実施形態のいずれか 1 つによって定義されている]。

【0114】

実施形態 17 . 式 (Ic) の前出の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的
に許容されるその塩

【化 2 2】

10



(Ic)

20

[式中、

X は、CH、C - F 及び N から選択され；

R^{2b} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及びハロから選択され、
ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する R^{2a} で置換されており；

R^{2c} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、
0 ~ 1 回出現する R^{2a} で置換されているか；

或いは R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが付着している炭素原子と一緒に
なって、オキソ基を形成し；

30

R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハ
ロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、0 ~ 1 回出現する
 R^{2a} で置換されており；

R^{2f} は、水素であり；

或いは R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} は、それらが付着している炭素原子と一緒に
なって、架橋環を形成し；

R^{2a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

R^3 は、前出の実施形態のいずれか 1 つによって定義されている]。

【0115】

40

実施形態 18 . X が、CH 及び N から選択され；

R^{2b} が、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロから選択され；

R^{2c} が、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；

R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれが、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及
びハロから独立に選択され；

R^{2f} が、水素であり；

或いは R^{2b} 及び R^{2e} 又は R^{2b} 及び R^{2f} が、それらが付着している炭素原子と一緒に
なって、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン架橋環を形成し；

R^3 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアル
キル、及び $-C(=O)-(R^6)$ から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び C_1

50

~ C₆ ハロアルキルが、0 ~ 3 回出現する R^{3 a} で独立に置換されており；
 各 R^{3 a} が、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₁ ~ C₆ アルコキシル、ヒドロキシル、並びに - C (= O) - NR⁷ R⁸ から独立に選択され、ここで、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び C₆ ~ C₁₀ アリールが、0 ~ 4 回出現する R^{3 b} で置換されており；

各 R^{3 b} が、C₁ ~ C₆ アルコキシル、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、- CN、- SO₂ NR⁷ R⁸、- SO₂ R⁴、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴ が、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{4 a} で置換されており；

R^{4 a} が、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、及び C₁ ~ C₆ アルコキシルから選択され；

R⁶ が、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、及び C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{6 a} で置換されており、C₃ ~ C₈ シクロアルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{6 b} で置換されており；

R^{6 a} が、C₆ ~ C₁₀ アリール及び C₃ ~ C₈ シクロアルキルから選択され；

R^{6 b} が、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシル、及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R⁷ が、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R⁸ が、水素及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択されるか；

或いは

R⁷ 及び R⁸ が、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成し；

m が、1 又は 2 である、実施形態 15 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0116】

実施形態 19 . X が、CH 及び N から選択され；

R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d} 及び R^{2 e} のそれぞれが、水素及び非置換 C₁ ~ C₃ アルキルから独立に選択され；

R^{2 f} が、水素であり；

R³ が、C₁ ~ C₈ アルキル、- SO₂ R⁴、及び C₁ ~ C₆ ハロアルキルから選択され、ここで、C₁ ~ C₈ アルキル及び C₁ ~ C₆ ハロアルキルが、0 ~ 3 回出現する R^{3 a} で独立に置換されており；

各 R^{3 a} が、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、N、O、及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、並びにフェニルから独立に選択され、ここで、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール及びフェニルが、0 ~ 4 回出現する R^{3 b} で置換されており；

各 R^{3 b} が、C₁ ~ C₆ アルコキシル、ハロ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、- CN、- SO₂ NR⁷ R⁸、- SO₂ R⁴、及びヒドロキシルから独立に選択され；

R⁴ が、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、並びに C₆ ~ C₁₀ アリールから選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルキルが、0 ~ 1 回出現する R^{4 a} で置換されており；

10

20

30

40

50

R^{4a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

R^7 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 が、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか；

或いは

R^7 及び R^8 が、それらが付着している窒素原子と一緒に、N、O、及びSから選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

mが、1又は2である、実施形態15～18のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0117】

実施形態20. Xが、CH及びNから選択され；

R^{2b} 、 R^{2d} 及び R^{2e} のそれぞれが、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され；

R^{2c} が、水素であり；

R^{2f} が、水素であり；

R^3 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-SO_2R^4$ 、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルキルが、0～2回出現する R^{3a} で置換されており、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルが、0～1回出現する R^{3a} で置換されており；

各 R^{3a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、N、O、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール、並びにフェニルから独立に選択され、ここで、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及びフェニルが、0～3回出現する R^{3b} で置換されており；

各 R^{3b} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択され；

R^4 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクリル、並びに $C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、例えば、 R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、0～1回出現する R^{4a} で置換されており；

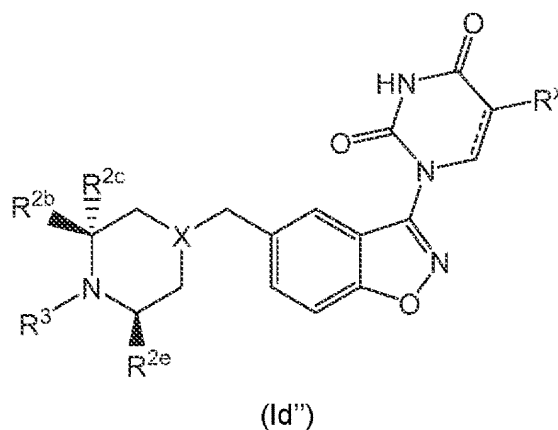
R^{4a} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択され；

mが、1である、実施形態15～19のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0118】

実施形態21. 式(I d'')の実施形態1、4～9、15及び18～20のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化23】



10

20

30

40

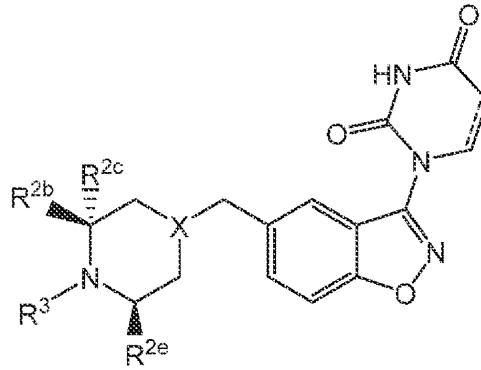
50

(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態15～20のいずれか1つによって定義されている)。

【0119】

実施形態22．式(I d')の実施形態1、2、4～10、15、16及び18～21のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化24】



(Id')

10

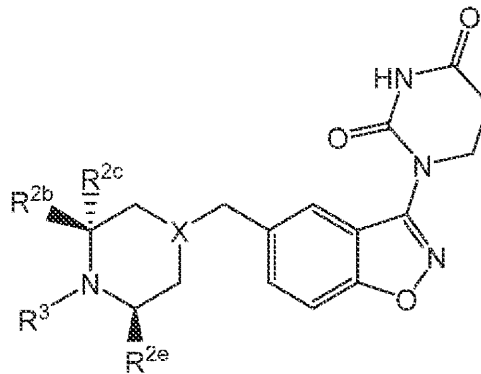
(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態15～20のいずれか1つによって定義されている)。

20

【0120】

実施形態23．式(I d)の実施形態1～11及び15～22のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化25】



(Id)

30

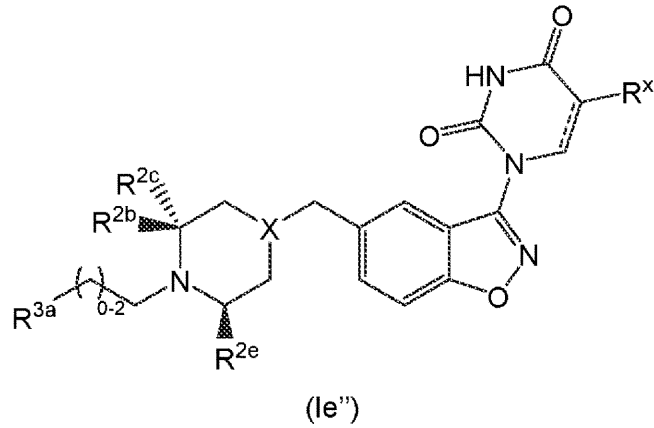
(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態15～20のいずれか1つによって定義されている)。

【0121】

実施形態24．式(I e'')の実施形態1、4～9、12、15及び18～21のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

50

【化 2 6】



10

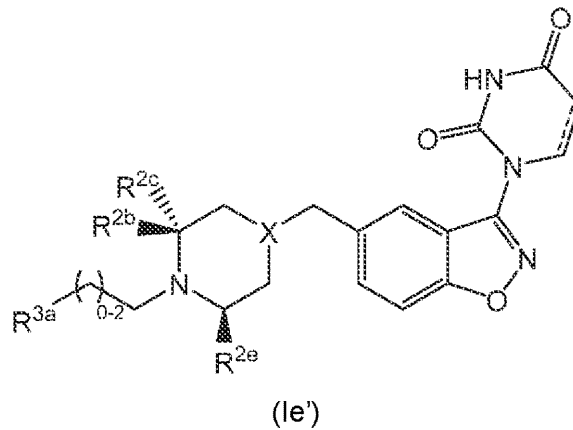
(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態15～20のいずれか1つによって定義されている)。

【0122】

実施形態25．式(Ie')の実施形態1、2、4～10、12、13、15、16、18～22及び24のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

【化 2 7】

20



30

(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態15～20のいずれか1つによって定義されている)。

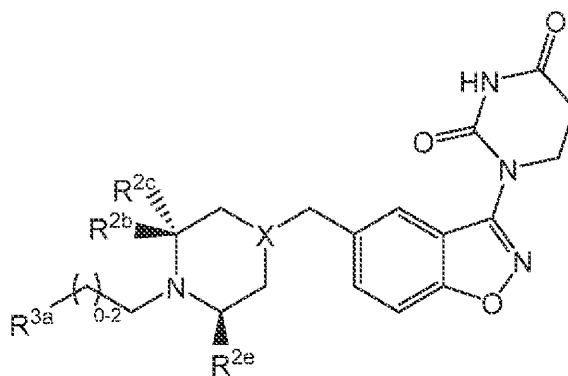
【0123】

実施形態26．式(Ie)の前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

40

50

【化 2 8】



(1e)

10

(式中、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2e} は、実施形態15～20のいずれか1つによって定義されている)。

【0124】

実施形態27．Xが、CHである、前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0125】

実施形態28．Xが、Nである、前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【0126】

実施形態29． R^2 が、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、nが、1である、実施形態1～14のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0127】

実施形態30．mが、1である、前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0128】

実施形態31． R^3 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、1回出現する R^{3a} で置換されている、実施形態1～11、15～23及び27～30のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

30

【0129】

実施形態32． R^3 が、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、及び $-CH_2-(CH_2)_{0 \sim 1}-R^{3a}$ から選択される、実施形態1～11、15～23及び27～30のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0130】

実施形態33． R^{3a} が、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルが、0～4回出現する R^{3b} で置換されており、ここで、各 R^{3b} が、クロロ、フルオロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択される、前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【0131】

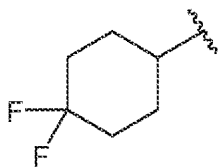
実施形態34． R^{3a} が、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルが、0～2回出現するフルオロで置換されている、前出の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0132】

実施形態35． R^{3a} が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、及び

50

【化 2 9】



から選択される、前出の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 3 3】

実施形態 3 6 . R^{2b} 及び R^{2e} のそれぞれが、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され； R^{2c} が、水素である、実施形態 1 5 ~ 2 8 及び 3 0 ~ 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【0 1 3 4】

実施形態 3 7 . R^{2b} 及び R^{2e} のそれぞれが、水素及びメチルから独立に選択され； R^{2c} が、水素である、実施形態 1 5 ~ 2 8 及び 3 0 ~ 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 3 5】

実施形態 3 8 . R^{2b} が、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル（例えば、メチル）であり； R^{2c} が、水素であり；

20

R^{2e} が、水素及び非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される、実施形態 1 5 ~ 2 8 及び 3 0 ~ 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 3 6】

実施形態 3 9 . R^{2b} が、メチルであり、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 及び R^{2f} が、全て水素である、実施形態 1 5 ~ 2 8 及び 3 0 ~ 3 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 3 7】

実施形態 4 0 . R^2 が、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 n が、1 である、実施形態 1 ~ 1 4 及び 2 7 ~ 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 3 8】

実施形態 4 1 .

30

【化 3 0】

====

が、二重結合である、実施形態 1、2、4 ~ 1 0、1 2、1 3、1 5、1 6、1 8 ~ 2 2、2 4、2 5 及び 2 7 ~ 4 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 1 3 9】

実施形態 4 2 .

【化 3 1】

====

40

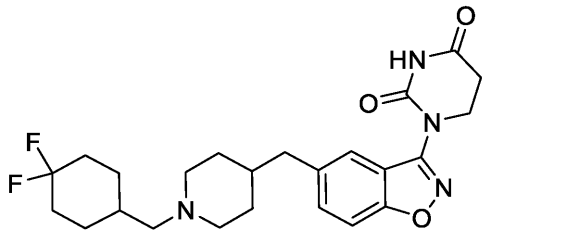
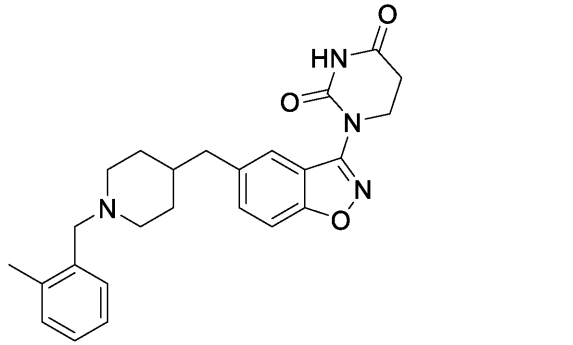
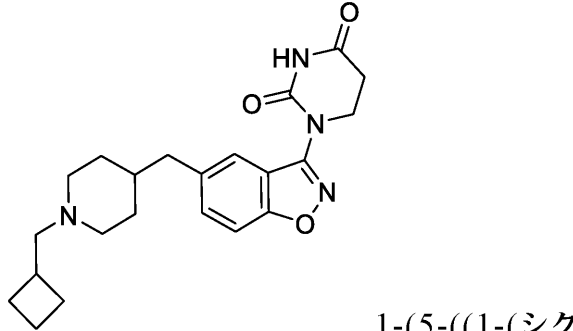
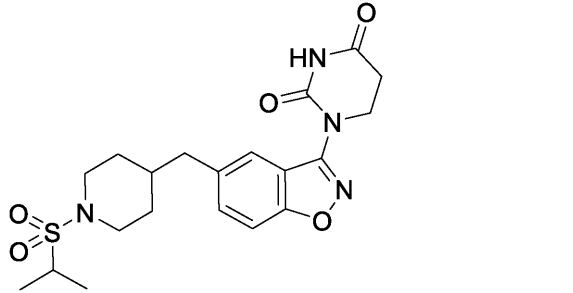
が、単結合である、前出の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 1 4 0】

実施形態 4 3 .

50

【化 3 2】

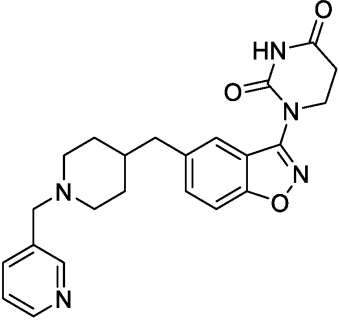
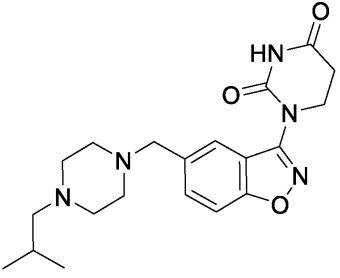
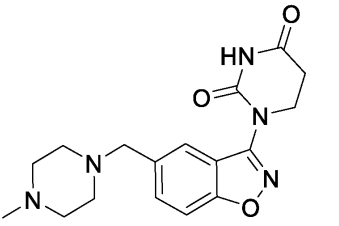
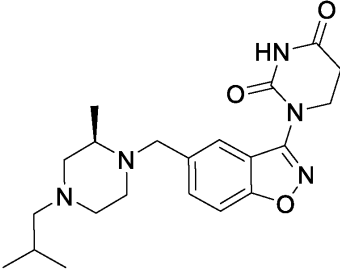
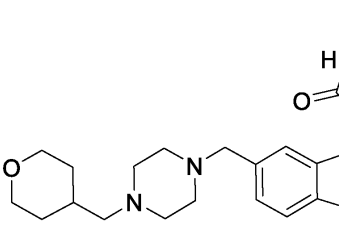
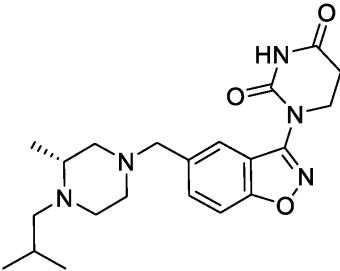
 <p>1-(5-(((1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20

30

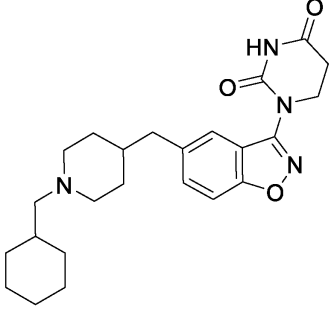
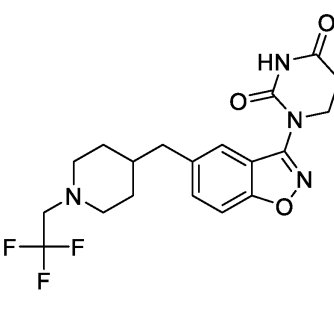
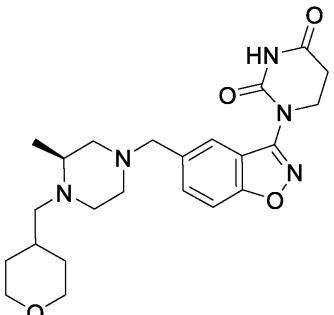
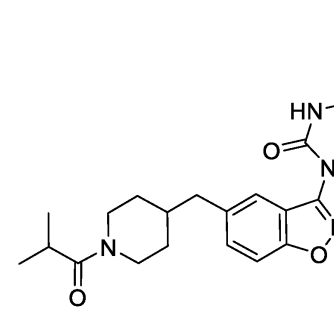
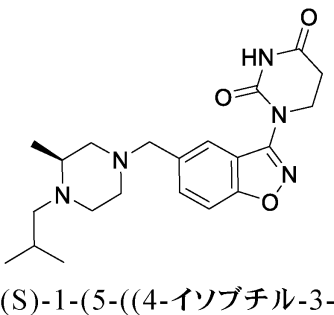
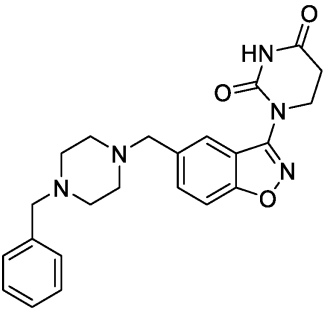
40

50

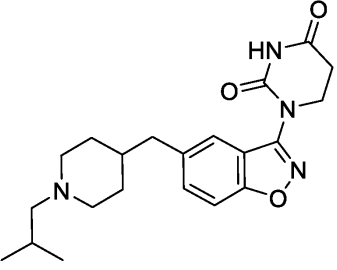
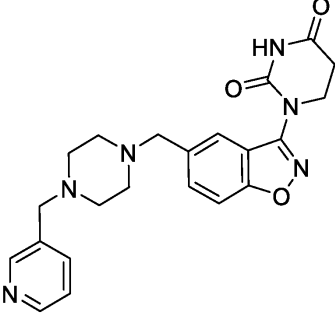
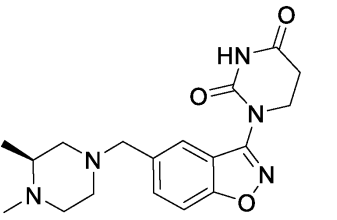
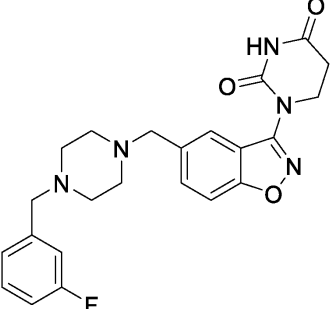
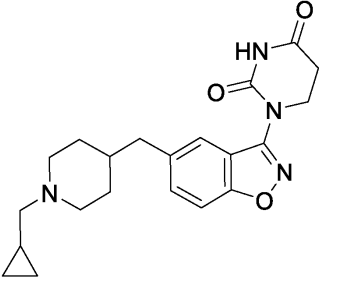
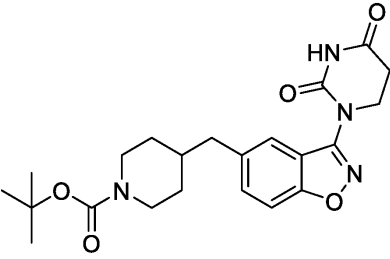
【化 3 3】

 <p>1-(5-((1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

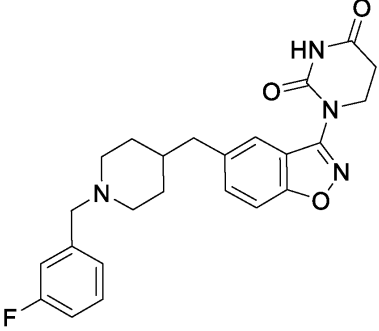
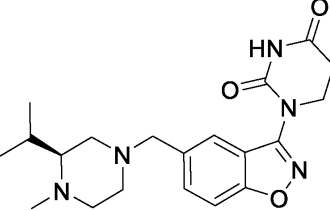
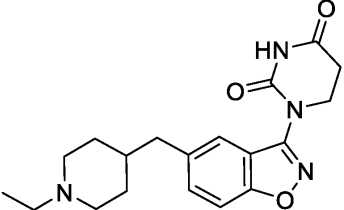
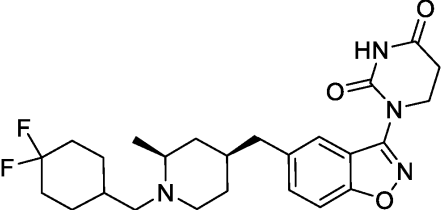
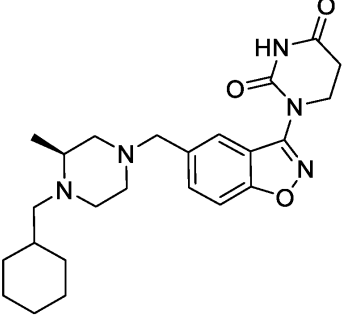
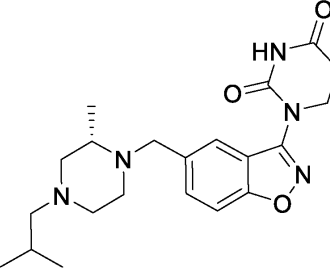
【化 3 4】

 <p>1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(S)-1-(5-((3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-イソブチリルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

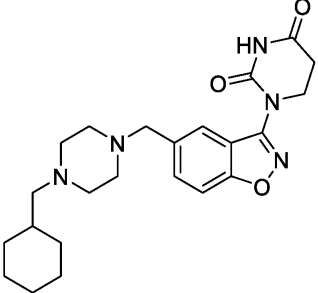
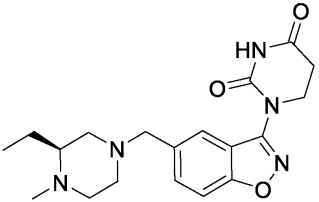
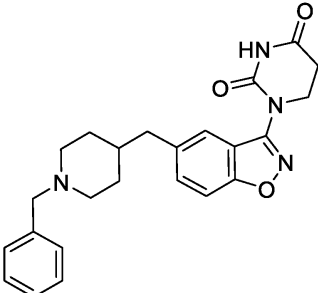
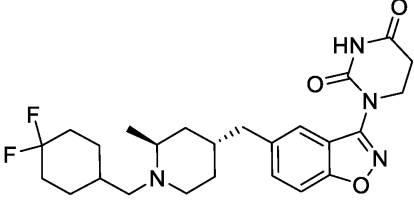
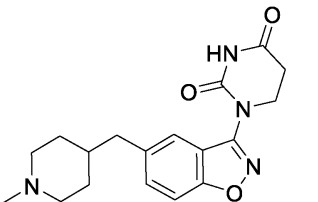
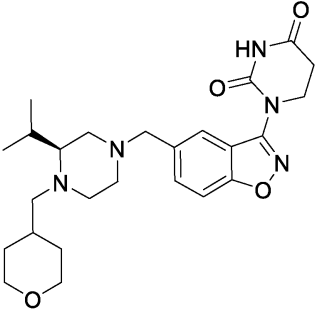
【化 3 5】

 <p>1-(5-((1-イソブチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(S)-1-(5-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート</p>	30
		40

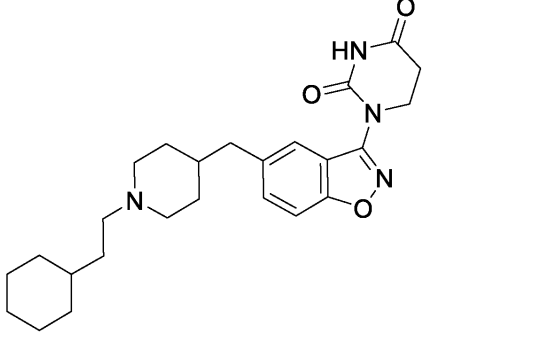
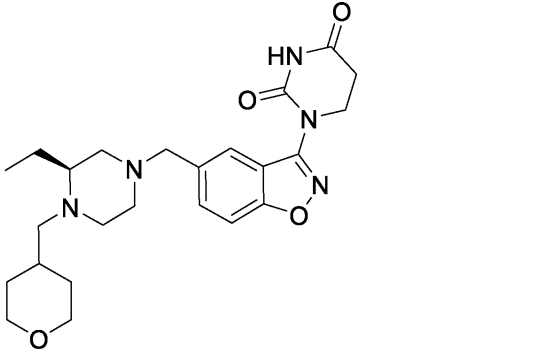
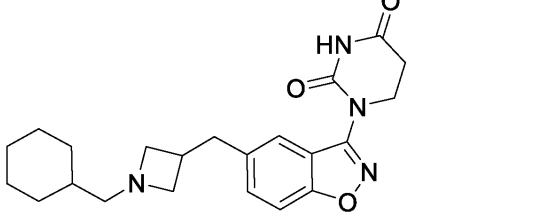
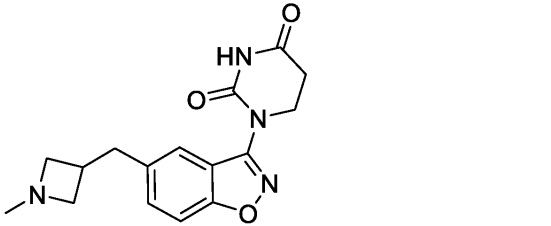
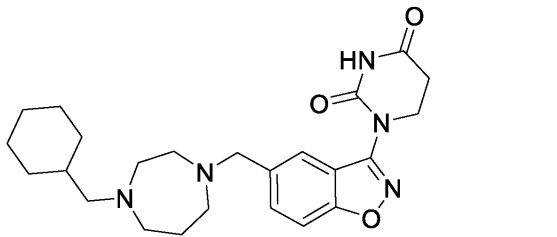
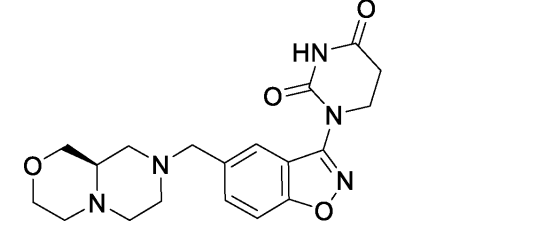
【化 3 6】

 <p>1-(5-((1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((1-エチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2S,4S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

【化 3 7】

 <p>1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2S,4R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3-イソプロピル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

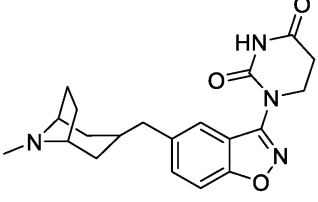
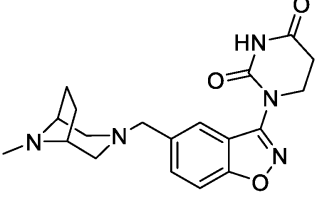
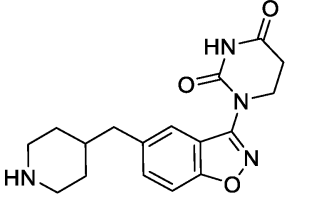
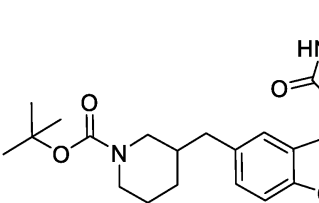
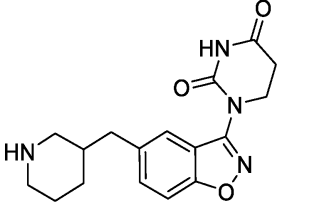
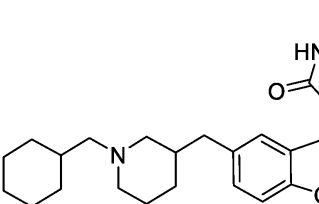
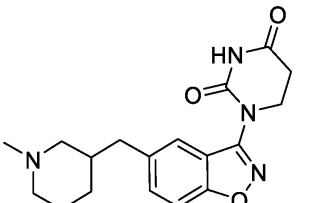
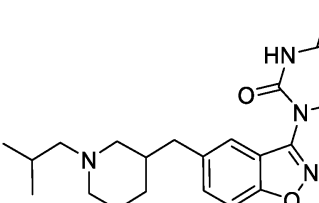
【化 3 8】

 <p>1-(5-((1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3-エチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

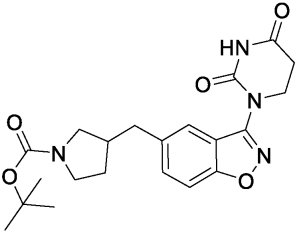
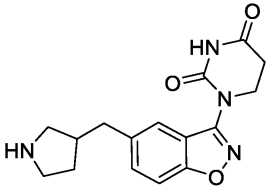
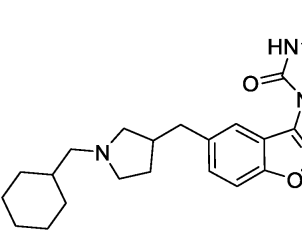
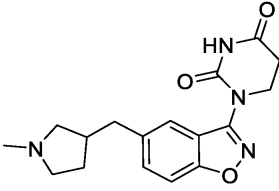
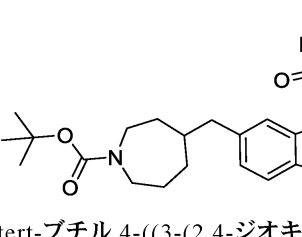
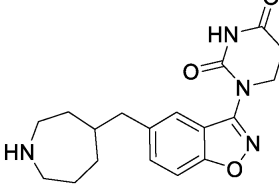
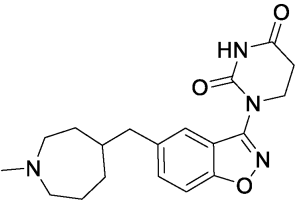
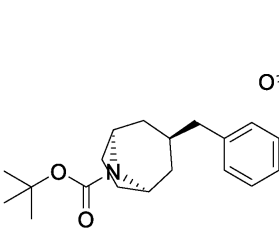
40

50

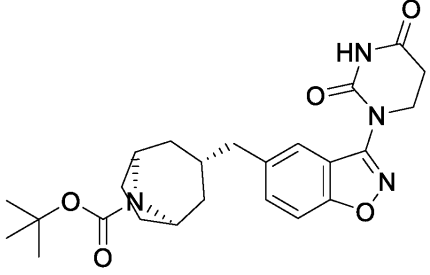
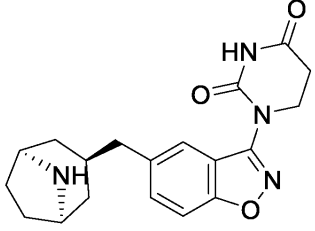
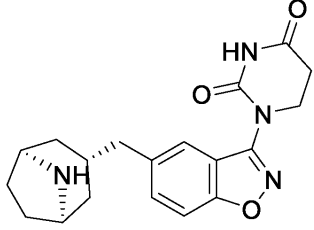
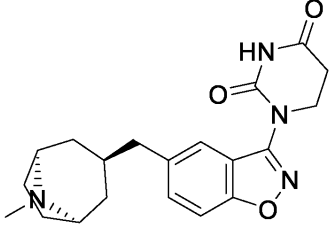
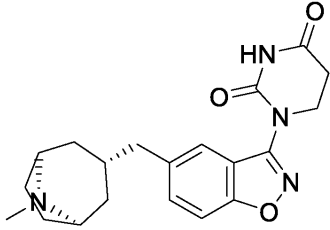
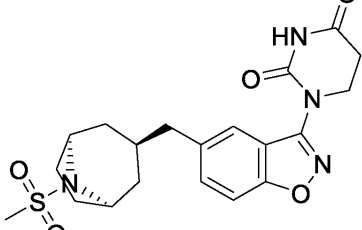
【化 3 9】

 <p>1-(5-(((1R,5S)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,5S)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル 3-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート</p>	20
 <p>1-(5-(ピペリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
 <p>1-(5-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-イソブチルピペリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	40

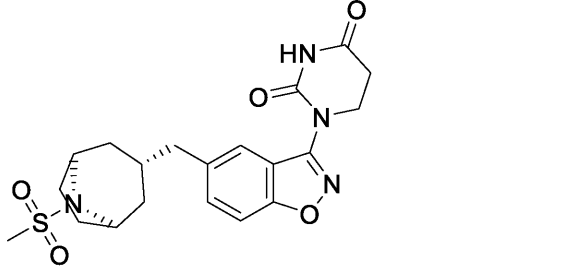
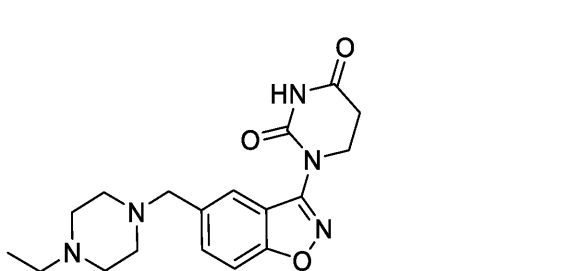
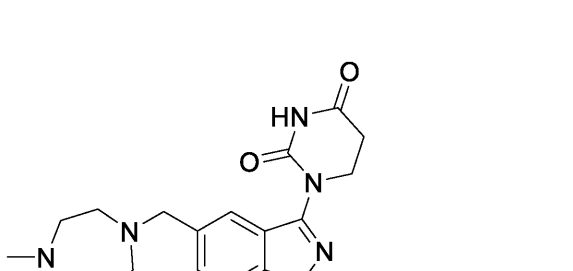
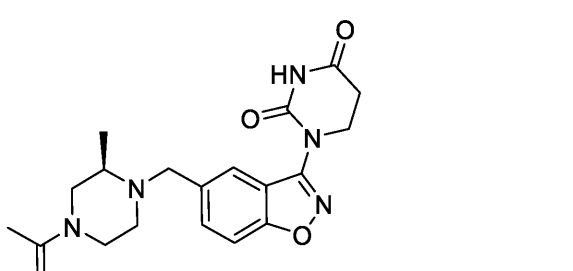
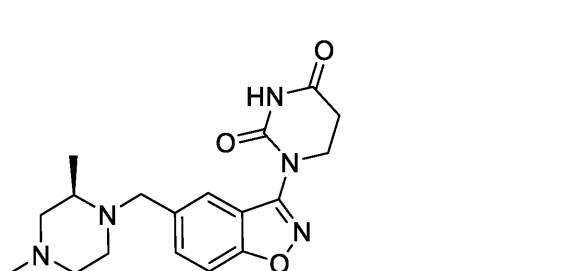
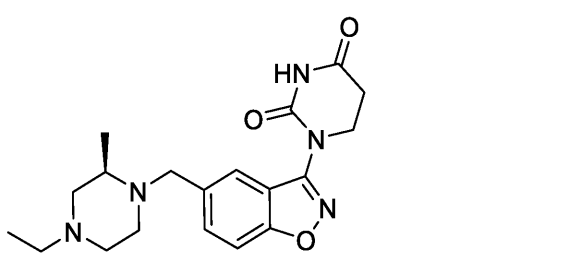
【化 4 0】

 <p>tert-ブチル 3-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	 <p>1-(5-(ピロリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-((1-(シクロヘキシルメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((1-メチルピロリジン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)アゼパン-1-カルボキシレート</p>	 <p>1-(5-(アゼパン-4-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
 <p>1-(5-((1-メチルアゼパン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル(1R,3r,5S)-3-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-8-アザビスシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート</p>	40

【化 4 1】

 <p>tert-ブチル(1R,3s,5S)-3-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート</p>	 <p>1-(5-(((1R,3r,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((1R,3s,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,3r,5S)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-(((1R,3s,5S)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,3r,5S)-8-(メチルスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
40		
50		

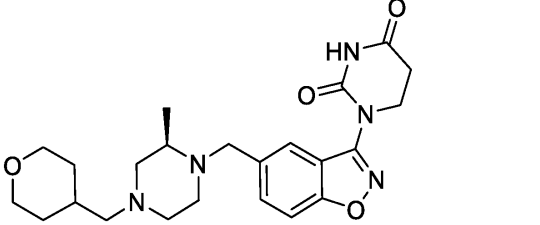
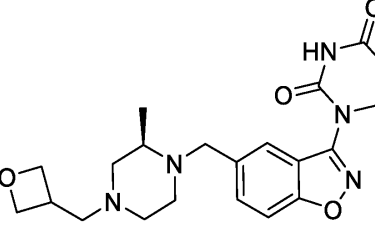
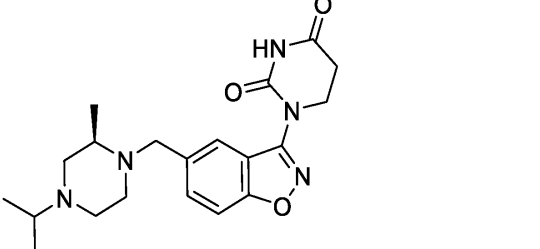
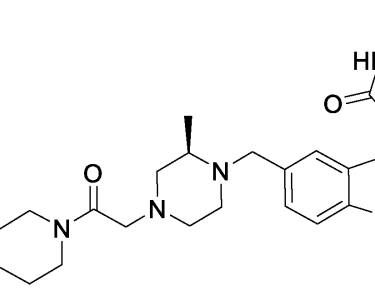
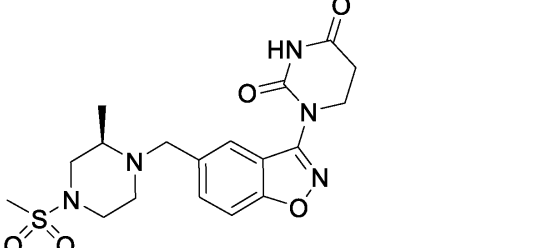
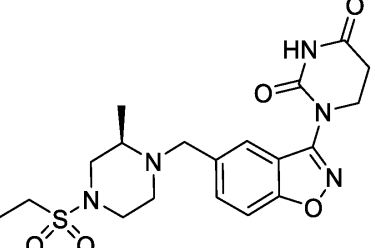
【化 4 2】

 <p>1-(5-(((1R,3s,5S)-8-(メチルスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-(((4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(R)-1-(5-(((2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-(((4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

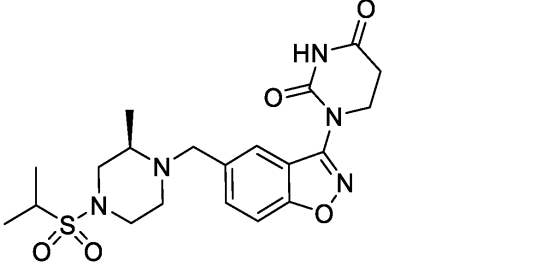
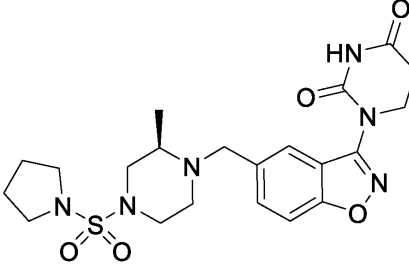
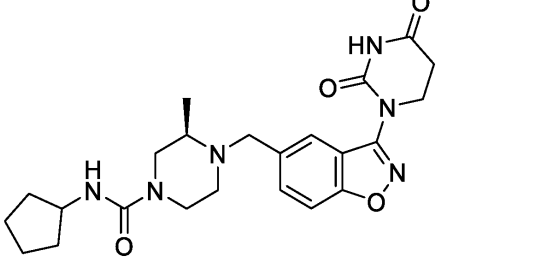
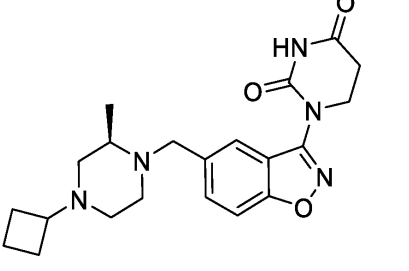
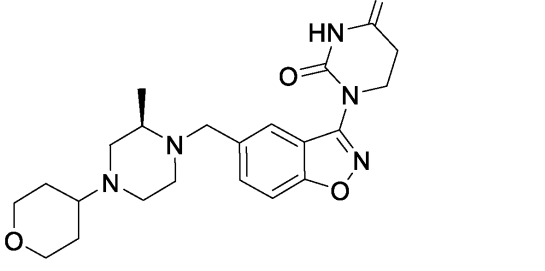
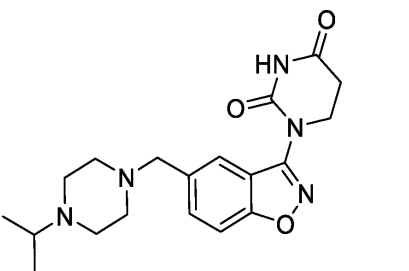
40

50

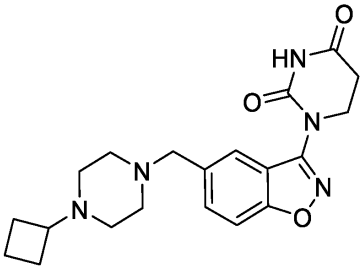
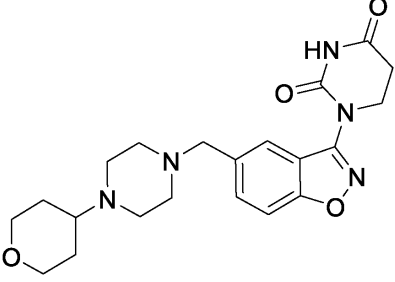
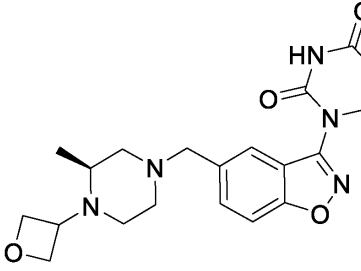
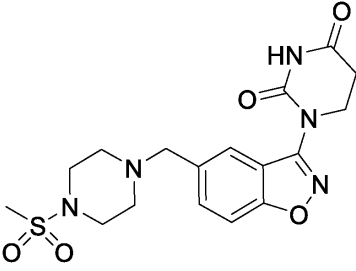
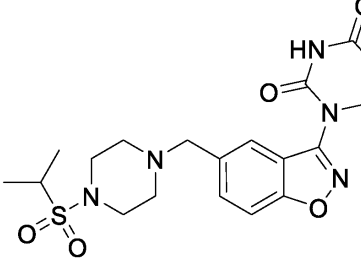
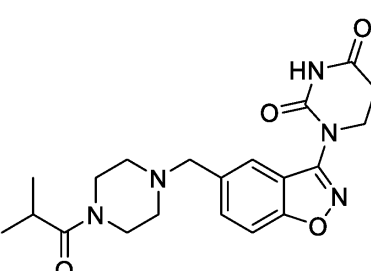
【化 4 3】

 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(R)-1-(5-((4-イソプロピル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((4-(エチルスルホニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

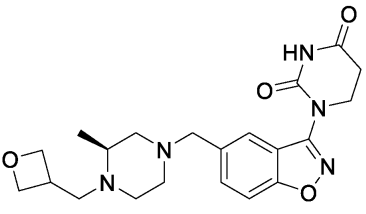
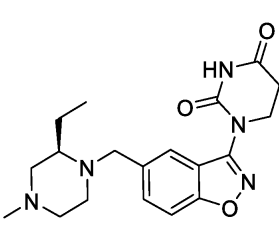
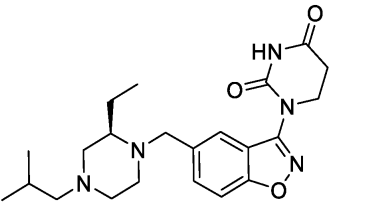
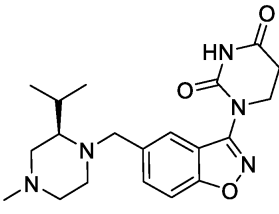
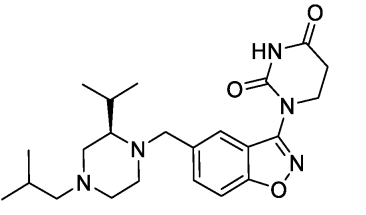
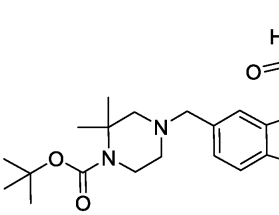
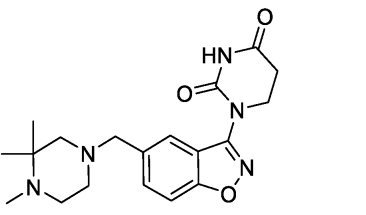
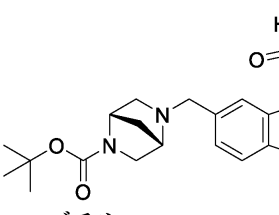
【化 4 4】

 <p>(R)-1-(5-((4-(イソプロピルスルホニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)スルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(R)-N-シクロペンチル-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキサミド</p>	 <p>(R)-1-(5-((4-シクロブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

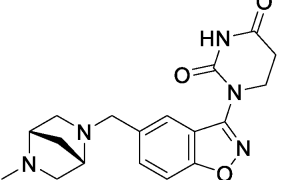
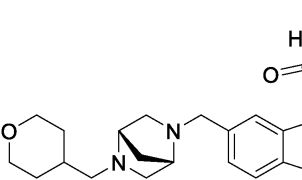
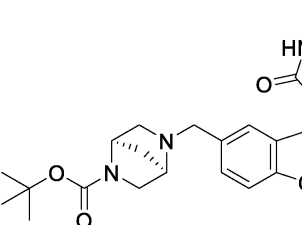
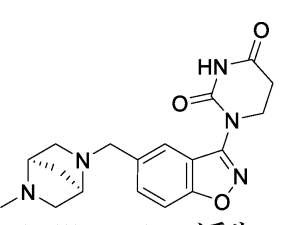
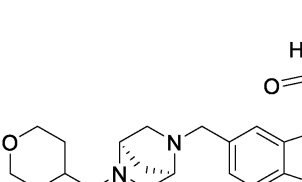
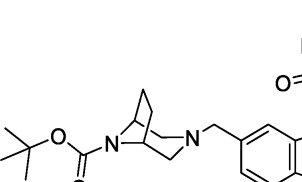
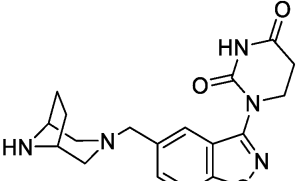
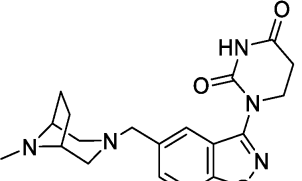
【化 4 5】

 <p>1-(5-((4-シクロプロチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(S)-1-(5-((3-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-((4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-イソブチリルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
		40

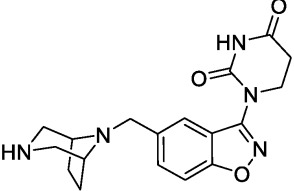
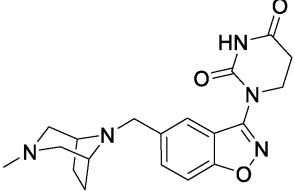
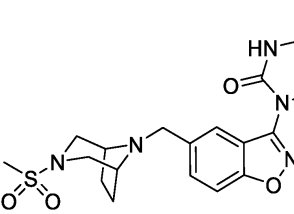
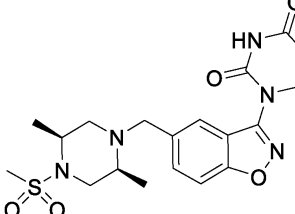
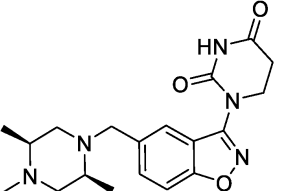
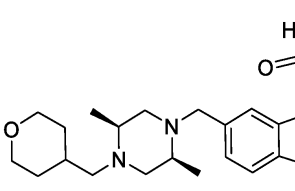
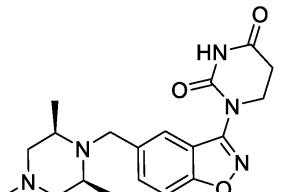
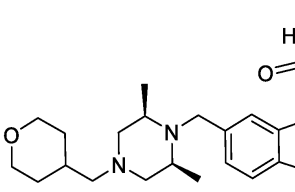
【化 4 6】

 <p>(S)-1-(5-((3-メチル-4-(オキセタン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(R)-1-(5-((2-エチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(R)-1-(5-((4-イソブチル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル 4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート</p>	30
 <p>1-(5-((3,3,4-トリメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル(1S,4S)-5-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート</p>	40

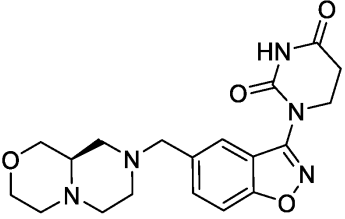
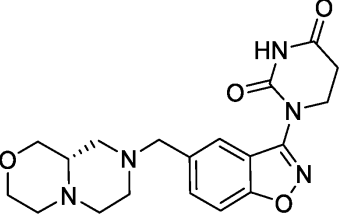
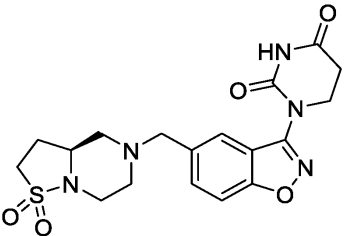
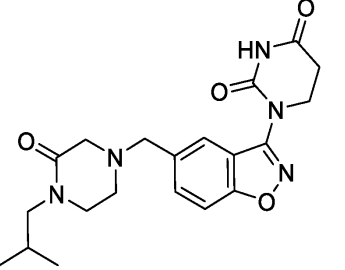
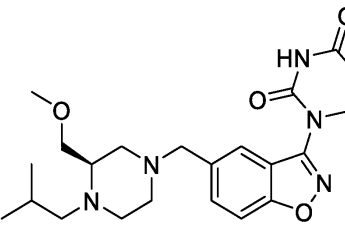
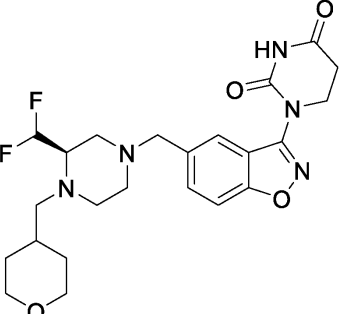
【化 4 7】

 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>tert-ブチル(1R,4R)-5-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート</p>	 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>tert-ブチル(1R,5S)-3-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート</p>	30
 <p>1-(5-(((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,5S)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	40

【化 4 8】

 <p>1-(5-(((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1R,5S)-3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((1R,5S)-3-(メチルスルホニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2S,5S)-2,5-ジメチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>1-(5-(((2S,5S)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2S,5S)-2,5-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30
 <p>1-(5-(((2R,6S)-2,4,6-トリメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((2R,6S)-2,6-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	40

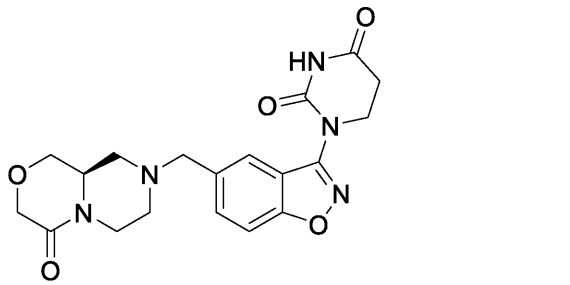
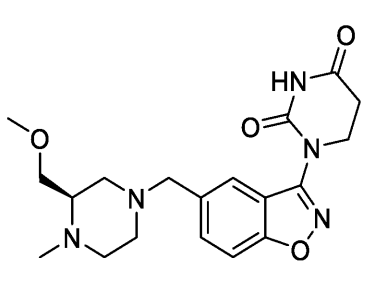
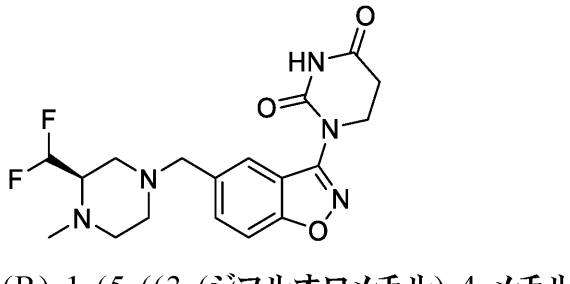
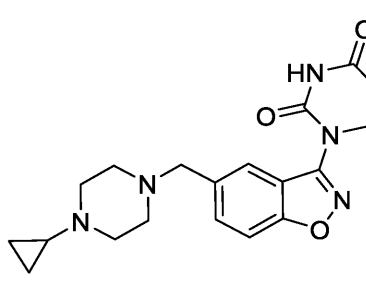
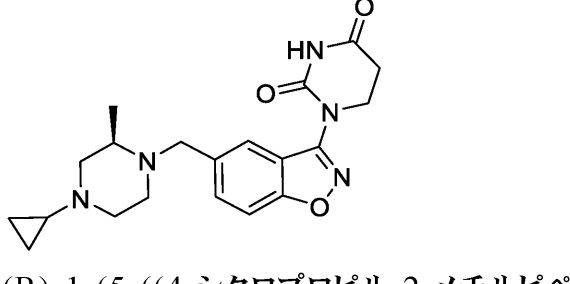
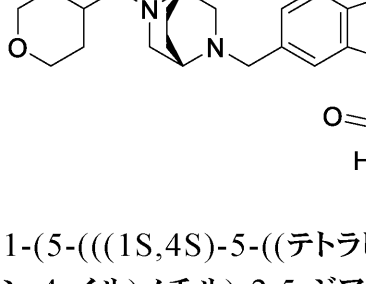
【化 4 9】

 <p>(R)-1-(5-((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(S)-1-(5-((1,1-ジオキシドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジジン-5-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-イソブチル-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(R)-1-(5-((4-イソブチル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((3-(ジフルオロメチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

40

50

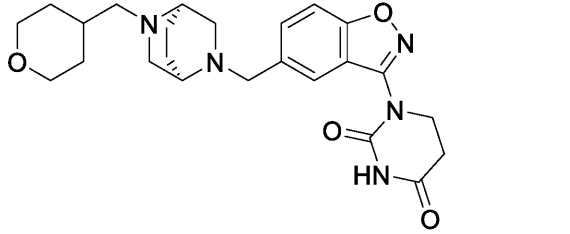
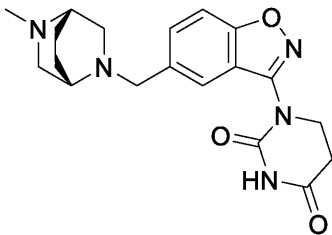
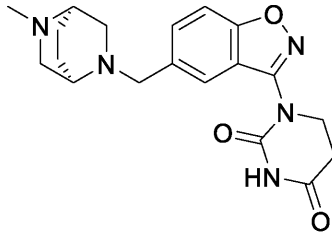
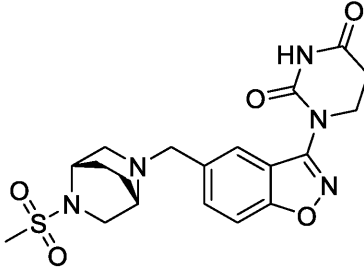
【化 5 0】

 <p>(R)-1-(5-((4-オキソヘキサヒドロピラジノ [2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチ ル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒ ドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(R)-1-(5-((3-(メトキシメチル)-4-メチルピ ペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサ ゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン- 2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(R)-1-(5-((3-(ジフルオロメチル)-4-メチル ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオ キサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン- 2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-((4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル) ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(R)-1-(5-((4-シクロプロピル-2-メチルピペ ラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサ ゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン- 2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イ ソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン- 2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

40

50

【化 5 1】

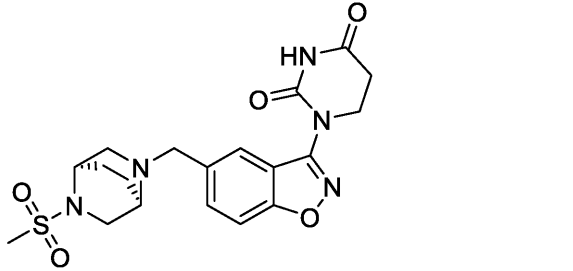
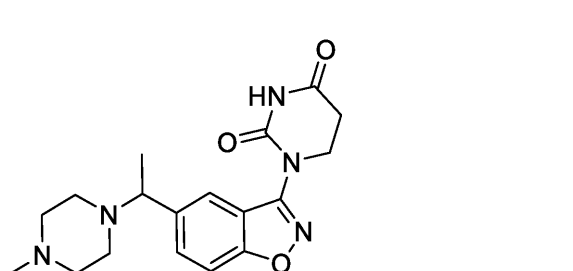
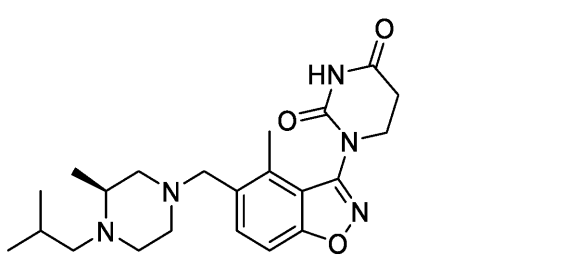
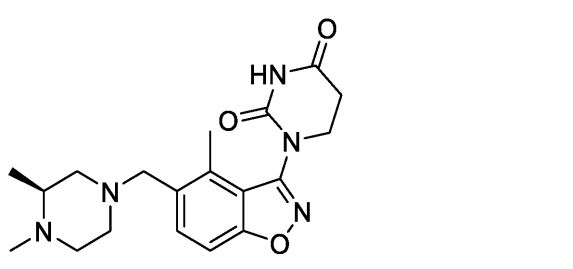
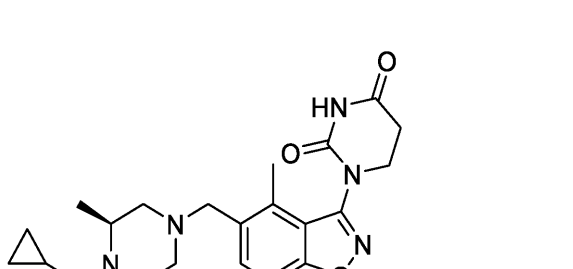
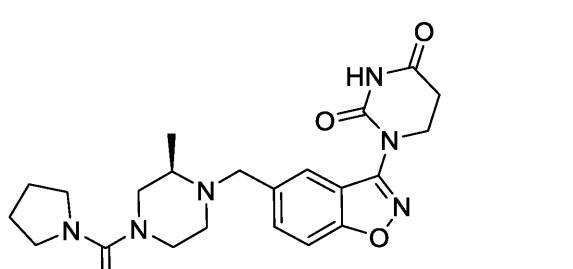
 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(((1S,4S)-5-(メチルスルホニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20

30

40

50

【化 5 2】

 <p>1-(5-(((1R,4R)-5-(メチルスルホニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>1-(5-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	10
 <p>(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	 <p>(S)-1-(5-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	20
 <p>(S)-1-(5-((4-(シクロプロピルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン;及び</p>	 <p>(R)-1-(5-((2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	30

40

から選択される、実施形態 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【0141】

実施形態 44 . 薬学的に許容される塩が、酸付加塩である、前出の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0142】

実施形態 45 . 治療的有効量の実施形態 1 ~ 44 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体又は添加剤を含む、医薬組成物。

【0143】

実施形態 46 . 医薬としての使用するための、実施形態 1 ~ 44 のいずれか 1 つに記載の

50

化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0144】

実施形態47．それを必要とする対象において疾患又は障害を処置又は予防する方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【0145】

実施形態48．それを必要とする対象においてWIZタンパク質レベルの低減によって影響を受ける障害を処置又は予防する方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

10

【0146】

実施形態49．WIZタンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【0147】

実施形態50．それを必要とする対象においてWIZタンパク質発現を阻害する方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【0148】

実施形態51．それを必要とする対象においてWIZタンパク質を分解する方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

20

【0149】

実施形態52．WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害、低減、又は消失させる方法であって、対象に実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【0150】

実施形態53．それを必要とする対象において胎児ヘモグロビンを誘導又は促進する方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

30

【0151】

実施形態54．それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化する方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【0152】

実施形態55．それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【0153】

実施形態56．それを必要とする対象においてヘモグロビン異常症、例えば、 δ -ヘモグロビン異常症を処置する方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

40

【0154】

実施形態57．それを必要とする対象において鎌状赤血球症を処置する方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【0155】

実施形態58．それを必要とする対象において β -サラセミアを処置する方法であって、対象に治療的有効量の実施形態1～44のいずれか1つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

50

【 0 1 5 6 】

実施形態 59 . 対象において W I Z タンパク質レベルを低減させる方法であって、それを必要とする対象に治療的有効量の実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。

【 0 1 5 7 】

実施形態 60 . それを必要とする対象において疾患又は障害を処置又は予防することにおいて使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 5 8 】

実施形態 61 . 鎌状赤血球症及び - サラセミアから選択される疾患又は障害の処置において使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【 0 1 5 9 】

実施形態 62 . それを必要とする対象において W I Z タンパク質レベルの阻害によって影響を受ける障害を処置又は予防することにおいて使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 6 0 】

実施形態 63 . それを必要とする対象において W I Z タンパク質レベルの低減によって影響を受ける障害を処置又は予防することにおいて使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【 0 1 6 1 】

実施形態 64 . W I Z タンパク質の分解によって影響を受ける疾患又は障害の処置又は予防において使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 6 2 】

実施形態 65 . それを必要とする対象において W I Z タンパク質の活性又は W I Z タンパク質発現を阻害、低減、又は消失させることにおいて使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 6 3 】

実施形態 66 . それを必要としている対象の胎児ヘモグロビンを誘導する又は促進することに使用される、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

30

【 0 1 6 4 】

実施形態 67 . それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることに使用される、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 0 1 6 5 】

実施形態 68 . それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン発現を増加させることに使用される、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

40

【 0 1 6 6 】

実施形態 69 . それを必要としている対象のヘモグロビン異常症を治療することに使用される、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【 0 1 6 7 】

実施形態 70 . それを必要としている対象の鎌状赤血球症を治療することに使用される、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【 0 1 6 8 】

実施形態 71 . それを必要としている対象の - サラセミアを治療することに使用される、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

50

【 0 1 6 9 】

実施形態 7 2 . 胎児ヘモグロビン発現の増加によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 7 0 】

実施形態 7 3 . W I Z タンパク質の活性又は W I Z タンパク質発現の阻害、低減、又は消失によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 7 1 】

実施形態 7 4 . 胎児ヘモグロビンの誘導又は促進によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【 0 1 7 2 】

実施形態 7 5 . 胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化によって影響を受ける疾患又は障害の処置において使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 7 3 】

実施形態 7 6 . それを必要とする対象において W I Z タンパク質発現を阻害することにおいて使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【 0 1 7 4 】

実施形態 7 7 . それを必要とする対象において W I Z タンパク質を分解することにおいて使用するための、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 7 5 】

実施形態 7 8 . W I Z タンパク質レベルの低減、W I Z タンパク質発現の阻害又は W I Z タンパク質の分解によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための医薬の製造における、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【 0 1 7 6 】

実施形態 7 9 . 胎児ヘモグロビンの誘導の影響を受ける疾患又は障害の治療用医薬の製造における、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

30

【 0 1 7 7 】

実施形態 8 0 . 胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化の影響を受ける疾患又は障害の治療用医薬の製造における、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【 0 1 7 8 】

実施形態 8 1 . 胎児ヘモグロビン発現の増加の影響を受ける疾患又は障害の治療用医薬の製造における、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

40

【 0 1 7 9 】

実施形態 8 2 . 疾患又は障害が、鎌状赤血球症及び - サラセミアから選択される、実施形態 7 8 ~ 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【 0 1 8 0 】

実施形態 8 3 . W I Z タンパク質レベルの低下、W I Z タンパク質発現の阻害又は W I Z タンパク質の分解の影響を受ける疾患又は障害の治療における、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【 0 1 8 1 】

実施形態 8 4 . 胎児ヘモグロビンの誘導、胎児ヘモグロビン産生若しくは発現の再活性化

50

、又は胎児ヘモグロビン発現の増加の影響を受ける疾患又は障害の治療における、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【 0 1 8 2 】

実施形態 8 5 . 疾患又は障害が、鎌状赤血球症及び - サラセミアから選択される、実施形態 8 3 又は 8 4 に記載の使用。

【 0 1 8 3 】

実施形態 8 6 . 実施形態 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、1 つ以上の追加の治療用薬剤とを含む、医薬の組み合わせ。

【 0 1 8 4 】

本化合物は、出発材料及び手順の選択に応じて、可能な異性体のうちの 1 つの形態で、又はそれらの混合物として、例えば純粋な光学異性体として、又はラセミ体及びジアステレオマー混合物など、不斉中心の数に応じた異性体混合物として存在し得る。本開示は、ラセミ混合物、エナンチオ濃縮された混合物、ジアステレオマー混合物及び光学的に純粋な形態を含め、かかる可能な異性体を全てを含むことが意図される。光学的に活性な (R) 及び (S) 異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を用いて調製されてもよく、又は従来技術を用いて分割されてもよい。化合物が二置換又は三置換シクロアルキルを含有する場合、1 つ又は複数のシクロアルキル置換基はシス又はトランス配置を有し得る。本開示は、置換シクロアルキル基のシス及びトランス配置並びにそれらの混合物を包含する。全ての互変異性型もまた包含されることが意図される。詳細には、環原子として N を含有するヘテロアリール環が 2 - ピリドンである場合、例えば、カルボニルがヒドロキシとして描かれる互変異性体 (例えば、2 - ヒドロキシピリジン) が包含される。

10

20

【 0 1 8 5 】

薬学的に許容可能な塩

本明細書で使用されるとき、用語「塩 (s a l t) 」又は「塩 (s a l t s) 」は、本開示の化合物の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。「塩」には、詳細には「薬学的に許容可能な塩」が含まれる。用語「薬学的に許容可能な塩」は、本開示の化合物の生物学的有効性及び特性を保持している塩であって、典型的には生物学的に又はその他の点で望ましくないものではない塩を指す。本開示の化合物は、アミノ基及び / 又はカルボキシル基又はそれと同様の基の存在により、酸性塩及び / 又は塩基性塩の形成能を有し得る。

【 0 1 8 6 】

薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸及び有機酸と形成することができる。塩を誘導することのできる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩を誘導することのできる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。

30

【 0 1 8 7 】

薬学的に許容可能な塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基と形成することができる。塩を誘導することのできる無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表第 1 ~ 1 2 族の金属が挙げられる。特定の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅から誘導される ; 特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。

40

【 0 1 8 8 】

塩を誘導することのできる有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。ある種の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが挙げられる。

【 0 1 8 9 】

50

別の態様において、本開示は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩/臭化水素酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物塩/塩酸塩、クロルテオフィリン酸塩 (chlorotheophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩又はキシナホ酸塩の形態の化合物を提供する。

10

【0190】

別の態様において、本開示は、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、銀塩、亜鉛塩、銅塩、イソプロピルアミン塩、ベンザチン塩、コリネート塩、ジエタノールアミン塩、ジエチルアミン塩、リジン塩、メグルミン塩、ピペラジン塩又はトロメタミン塩の形態の化合物を提供する。

【0191】

好ましくは、式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (Ia'')、式 (Ia')、式 (201a)、式 (Ib'')、式 (Ib')、式 (Ib)、式 (Ic'')、式 (Ic')、式 (Ic)、式 (Id'')、式 (Id')、式 (Id)、式 (Ie'')、式 (Ie') 又は式 (Ie) の化合物の薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩である。

【0192】

同位体標識化合物

本明細書に提供される任意の式はまた、標識されていない形態並びに同位体で標識された形態の化合物も表すことが意図される。同位体標識化合物は、本明細書に提供される式に描かれる構造を有するが、但し、1個以上の原子が、選択の原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている。本開示の化合物に取り込むことのできる同位体の例としては、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I など、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体が挙げられる。本開示は、本明細書に定義するとおりの様々な同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C など、放射性同位体がそれに存在するもの、又は ^2H 及び ^{13}C など、非放射性同位体がそれに存在するものを含む。かかる同位体標識化合物は、代謝研究 (^{14}C による)、反応速度論研究 (例えば、 ^2H 又は ^3H による)、薬物又は基質組織分布アッセイを含めた、陽電子放射断層撮影法 (PET) 若しくは単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 (SPECT) などの検出若しくはイメージング技法において、又は患者の放射活性治療において有用である。詳細には、 ^{18}F 化合物は、PET 又は SPECT 研究に特に望ましいものであり得る。式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (Ia'')、式 (Ia')、式 (Ia)、式 (Ib'')、式 (Ib')、式 (Ib)、式 (Ic'')、式 (Ic')、式 (Ic)、式 (Id'')、式 (Id')、式 (Id)、式 (Ie'')、式 (Ie') 又は式 (Ie) の同位体標識化合物は、概して、当業者に公知の従来技術によるか、又は添付の実施例及び一般スキーム (例えば、一般スキーム 1~5) に記載されるものと類似した方法により、以前用いられていた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて調製することができる。

30

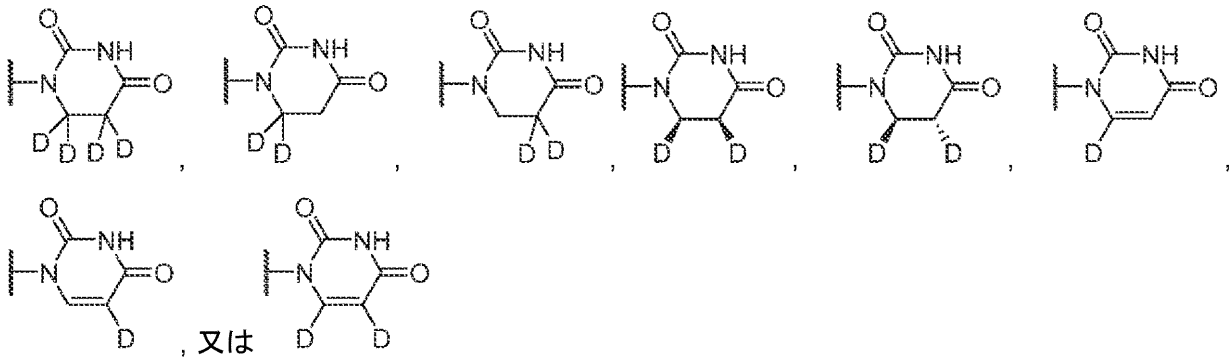
【0193】

本開示の任意の態様の一実施形態では、式 (I'')、式 (I) 又は式 (I') の化合物中の水素は、それらの通常同位体存在度で存在する。別の実施形態では、水素は、重水素 (D) が同位体濃縮されており、本開示の特定の実施形態では、式 (I) 又は式 (I')

50

れており、例えば、

【化 5 3】



10

である。重水素化ジヒドロウラシル及びウラシル部分は、Hill, R. K. et al., Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Vol. XXII, No. 2, p. 143 - 148 において記載されているように調製することができる。

【0194】

更に、より重い同位体、特に重水素（即ち、 ^2H 又はD）による置換が、より高い代謝安定性、例えば生体内半減期の増加又は必要投薬量の減少又は治療指数の改善から得られる特定の治療上の利点をもたらし得る。このコンテキストでは、重水素は、式（I'）、式（I）、式（Ia'）、式（Ia）、式（Ib'）、式（Ib）、式（Ic'）、式（Ic）、式（Id'）、式（Id）、式（Ie'）、式（Ie）又は式（Ie）の化合物の置換基と見なされることが理解される。かかる重同位体、特に重水素の濃度は同位体濃縮係数によって定義され得る。用語「同位体濃縮係数」は、本明細書で使用されるとき、ある特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との比率を意味する。本開示の化合物中の置換基が重水素と表される場合、かかる化合物は、指定される各重水素原子について少なくとも3500（指定される各重水素原子において52.5%の重水素取込み）、少なくとも4000（60%の重水素取込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素取込み）、少なくとも5000（75%の重水素取込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素取込み）、少なくとも6000（90%の重水素取込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素取込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素取込み）、少なくとも6600（99%の重水素取込み）、又は少なくとも6633.3（99.5%の重水素取込み）の同位体濃縮係数を有する。

20

30

【0195】

本開示に係る薬学的に許容可能な溶媒和物には、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOなど、結晶化溶媒が同位体で置換されていてもよいものが含まれる。

【0196】

本開示の化合物、すなわち、水素結合のための供与体及び/又は受容体として作用することができる基を含有する式（I'）、（I）、（Ia'）、（Ia）、（Ib'）、（Ib）、（Ic'）、（Ic）、（Id'）、（Id）、（Ie'）、（Ie）、及び（Ie）の化合物は、適切な共結晶形成剤と共に共結晶を形成することができ得る。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順によって式（I'）、（I）、（Ia'）、（Ia）、（Ib'）、（Ib）、（Ic'）、（Ic）、（Id'）、（Id）、（Ie'）、（Ie）、及び（Ie）の化合物から調製し得る。このような手順は、式（I'）、（I）、（Ia'）、（Ia）、（Ib'）、（Ib）、（Ic'）、（Ic）、（Id'）、（Id）、（Ie'）、（Ie）、及び（Ie）の化合物を共結晶形成剤と共に結晶

40

50

化条件下で粉碎、加熱、共昇華、共融解、又は溶液中で接触させることと、それによって形成された共結晶を単離することを含む。適切な共結晶形成剤は、国際公開第2004/078163号パンフレットにおいて記載されているものを含む。

【0197】

本明細書に記載される方法は全て、本明細書に特に指示されない限り、又は文脈上特に明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施することができる。本明細書に提供されるあらゆる例、又は例示的文言（例えば、「など」）の使用は、単に、本開示をより良く描き出すことが意図され、本来特許請求される本開示の範囲に制限を課すものではない。

【0198】

本開示の1つ又は複数の化合物の任意の不斉中心（例えば、炭素など）は、ラセミ体又はエナンチオ濃縮型、例えば（R）、（S）又は（R，S）配置で存在することができる。特定の実施形態において、例えば、エナンチオマーの混合物として、各不斉中心は、少なくとも10%の鏡像体過剰率、少なくとも20%の鏡像体過剰率、少なくとも30%の鏡像体過剰率、少なくとも40%の鏡像体過剰率、少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像体過剰率で存在する。特定の実施形態において、例えば、エナンチオ濃縮形態では、各不斉中心は、少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像体過剰率で存在する。従って、本開示の化合物は、ラセミ混合物で、又はエナンチオ濃縮形態で、又はエナンチオピュア形態で、又はジアステレオマーの混合物として存在することができる。

【0199】

本願の式中、C - s p³上の用語

【化54】

"  "

は、（R）又は（S）のいずれかの絶対立体化学を指示している。本願の式中、C - s p³上の用語

【化55】

"  "

は、（R）又は（S）のいずれかの絶対立体化学を指示している。本願の式中、C - s p³上の用語

【化56】

"  "

は、共有結合を表しており、ここで結合の立体化学は定義されていない。これは、C - s p³上の用語

【化57】

"  "

が、それぞれのキラル中心の（S）配置又は（R）配置を含むことを意味する。更に、混合物もまた存在し得る。従って、立体異性体の混合物、例えば、ラセミ体など、エナンチ

オマーの混合物、及び/又はジアステレオマーの混合物は、本開示に包含される。

【0200】

誤解を避けるために言えば、任意の R 基、例えば、式 (I ' ')、式 (I ') 又は式 (I) の R² に関して、結合

【化58】



によって表されるとおり、立体化学が定義されていない化合物構造が描かれる場合、それは、不斉中心が (R) 配置又は (S) 配置のいずれかを有するか、又はこれらの混合物として存在し、及びそのように規定されることを意味する。 10

【0201】

従って、本明細書で使用されるとき、本開示の化合物は、例えば、実質的に純粋な幾何 (シス又はトランス) 立体異性体、ジアステレオマー、光学異性体、ラセミ体又はそれらの混合物として、可能な立体異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体のうちの 1 つの形態又はそれらの混合物であり得る。

【0202】

結果として得られる立体異性体の混合物はいずれも、構成成分の物理化学的差異に基づき、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別晶出によって純粋な又は実質的に純粋な幾何異性体又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離することができる。 20

【0203】

本開示の化合物又は中間体の結果として得られるラセミ体はいずれも、公知の方法により、例えば、光学活性のある酸又は塩基と得られるそのジアステレオマー塩の分離、及び光学活性のある酸性又は塩基性化合物の遊離により、光学異性体 (エナンチオマー) に分割することができる。詳細には、このように塩基性部分を用いて、例えば、光学活性のある酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ - O , O ' - p - トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファー - 10 - スルホン酸と形成された塩の分別晶出により、本開示の化合物をその光学的対掌体に分割し得る。本開示のラセミ化合物又はラセミ中間体はまた、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を用いた高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) によっても分割することができる。 30

【0204】

更に、本開示の化合物はまた、その塩を含め、その水和物の形態で得られてもよく、又はその結晶化に用いられる他の溶媒を含み得る。本開示の化合物は、本質的に、又は故意に、薬学的に許容可能な溶媒 (水を含む) と溶媒和物を形成し得る ; 従って、本開示は、溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。用語「溶媒和物」は、1 つ以上の溶媒分子との本開示の化合物 (その薬学的に許容可能な塩を含む) の分子複合体を指す。かかる溶媒分子は、例えば、水、エタノールなど、被投与者に無害であることが公知の、製薬分野でよく使用されるものである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である場合の複合体を指す。溶媒和物の存在は、当業者が NMR など手段で同定し得る。

【0205】

本開示の化合物は、その塩、水和物及び溶媒和物を含め、本質的に、又は故意に、多型を形成し得る。 40

【0206】

作製の方法

本開示の化合物は、有機合成の技術分野の当業者には周知の多くの方法で調製することができる。例として、本開示の化合物は、有機合成化学の技術分野において公知の合成方法、又は当業者が認識するようなその変形例と併せて、下記の方法を使用して合成することができる。

【0207】

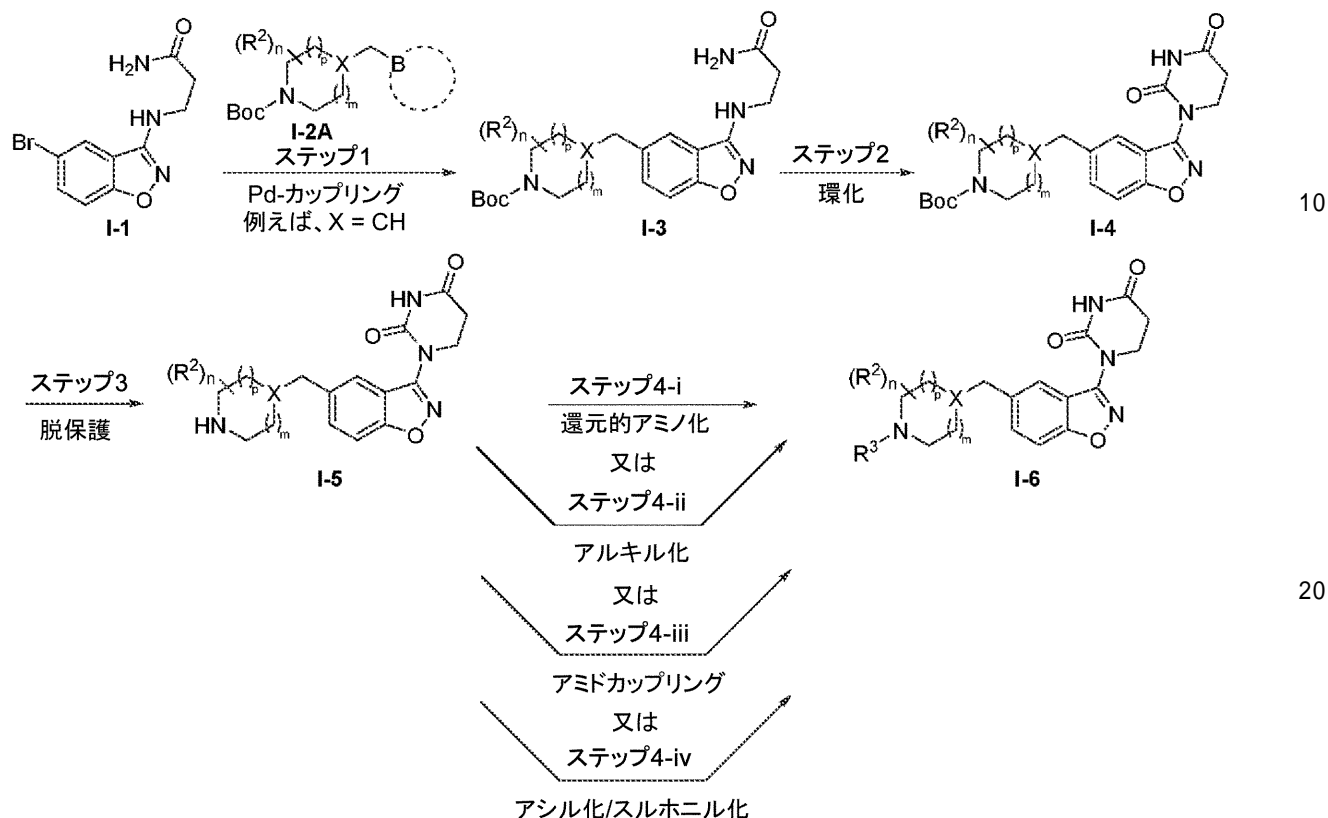
一般に、式 (I ' ')、(I ') 及び (I) の化合物は、下記で提供するスキームによつ 50

て調製することができる。

【0208】

一般スキーム 1

【化59】



上記の反応スキームのための出発材料は市販であるか、又は当業者に公知の方法に従って、若しくは本明細書において開示する方法によって調製することができる。一般に、本開示の化合物は、下記のように上記の反応スキーム 1 において調製される。

30

【0209】

クロスカップリング反応、例えば、極性溶媒、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、適当なリガンド、例えば、dppf、及び塩基、例えば、炭酸カリウム (K_2CO_3) の存在下での、式 I - 2 A のボラネイルカップリングパートナー (例えば、9 - BBN による適当なアルケンのヒドロホウ素化によって調製) との I - 1 のパラジウム (Pd) 触媒カップリングによって、ステップ 1 においてクロスカップリングされた生成物 I - 3 を提供することができ、式中、X は、CH である。ジヒドロウラシル部分を形成させる、アミン又は炭酸塩塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) 又は炭酸セシウム (Cs_2CO_3)、及び極性溶媒、例えば、アセトニトリルの存在下での、カルボニル等価物、例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI) との I - 3 の第一級アミド及びアミノ基の環化によって、I - 4 を得ることができる (ステップ 2)。室温での酸性条件下での保護基 (例えば、Boc) の除去は、遊離アミン I - 5 を提供することができる (ステップ 3)。次いで、I - 5 は、水素化ホウ素試薬、例えば、水素化ホウ素ナトリウム酢酸塩の存在下での、適当なアルデヒドによる還元的アミノ化 (ステップ 4 - i) によって; 代わりに、アミン又は炭酸塩塩基及び極性溶媒、例えば、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) 又は炭酸カリウム (K_2CO_3) 及びジメチルホルムアミド (DMF) の存在下での、適当なハロゲン化アルキル、メシレート、トシレート又はトリフレートによるアルキル化反応 (ステップ 4 - ii) によって; 代わりに、 R^3 がそれが付着している窒素と共にアミドを形成するとき、適当なカルボン酸、活性化剤、例えば、HATU、及び塩基、例えば、DIPEA による化合物のアミドカップリング

40

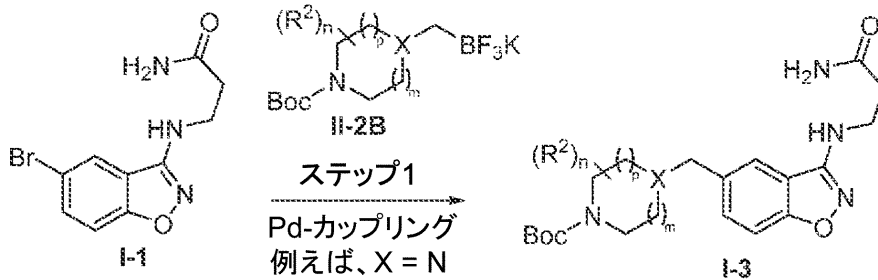
50

反応（ステップ4 - i i i）によって；或いは代わりに、 R^3 がそれが付着している窒素と共にアミド又はスルホンアミドを形成するとき、適当な塩化アシル又は塩化スルホニル及び塩基、例えば、D I P E A又はT E Aによるアシル化又はスルホニル化反応（ステップ4 - i v）によって、I - 6に変換することができる。

【0210】

一般スキーム2

【化60】



10

上記の反応スキームのための出発材料は市販であるか、又は当業者に公知の方法に従って、若しくは本明細書において開示する方法によって調製することができる。一般に、本開示の化合物は、下記のように上記の反応スキーム2において調製される。

【0211】

20

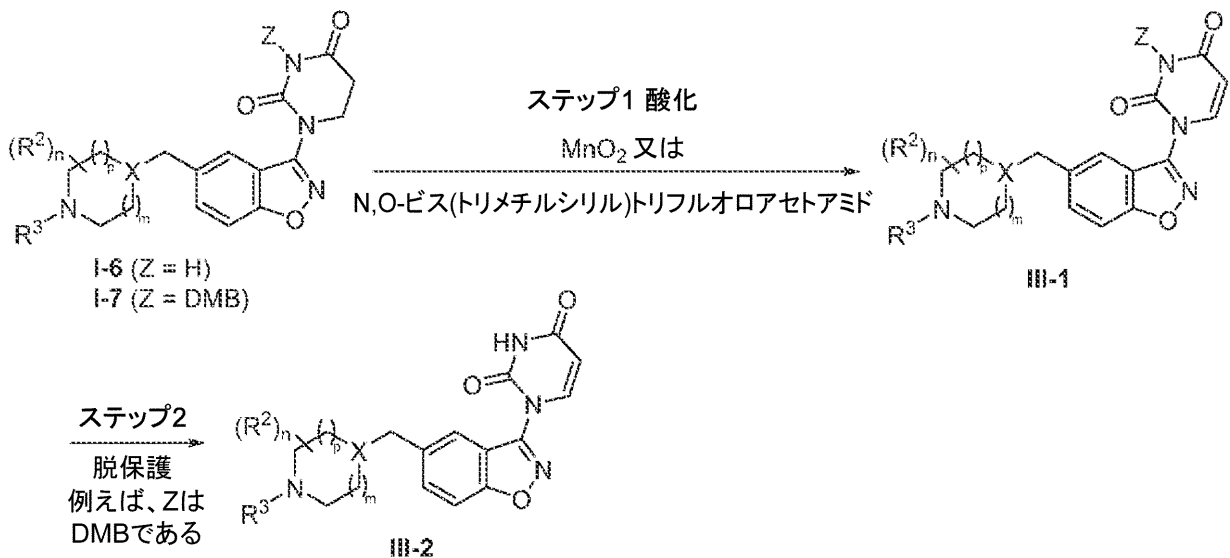
クロスカップリング反応、例えば、有機溶媒、例えば、トルエン、及び水、ホスフィンリガンド、例えば、R u P h o s又はX p h o s、及び塩基、例えば、炭酸セシウム（ $C s_2 C O_3$ ）の存在下での式II - 2Bのトリフルオロボレート（カリウム塩）カップリングパートナーとのI - 1のパラジウム（Pd）触媒カップリングは、ステップ1においてクロスカップリングされた生成物I - 3を提供することができ、ここで、Xは、Nである。この様式で調製したような化合物I - 3は、一般スキーム1、ステップ2 ~ 4の方法によって式I - 6の化合物に変換することができる。

【0212】

一般スキーム3

【化61】

30



40

一般スキーム3において、式I - 6又はI - 7の化合物は、適切な溶媒、例えば、トルエン中（例えば、室温にて）、又はN, O - ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセトアミドの存在下で酸化条件、例えば、 MnO_2 に供して、式III - 1（すなわち、Z = Hであるとき、式（I'））の化合物を生成し、それに続く、Zが窒素保護基、例えば

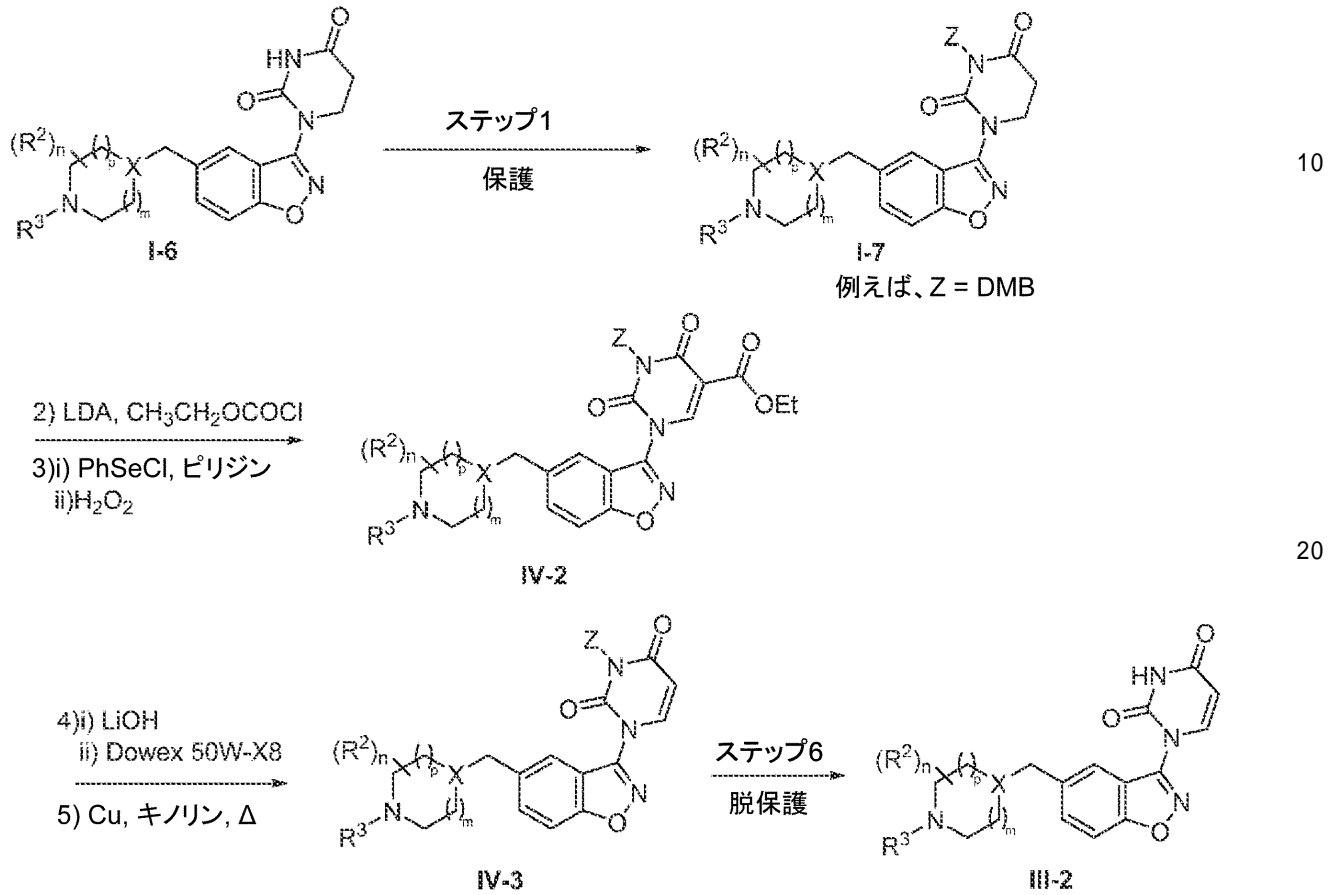
50

、DMBであるとき、任意選択の脱保護ステップを行い、式III-2（すなわち、式（I'））の化合物を得る。

【0213】

一般スキーム4

【化62】



一般スキーム4において、式I-6の化合物は、適切な窒素保護基（Zによって表される）、例えば、酸に不安定な保護基、例えば、DMBで最初に保護され、それに続いて、クライゼン縮合（ステップ2）及びそれに続くセレン化／酸化／除去シーケンス（ステップ3）を行い、式IV-2の化合物を得る。式IV-2の化合物は、加水分解、それに続く銅触媒脱カルボキシル化を受け、式Iの化合物V-3が得られる。それに続く、例えば、酸性条件下での脱保護、及び加熱によって、式III-2（すなわち、式（I'））の化合物が得られる。

【0214】

一般スキーム5

10

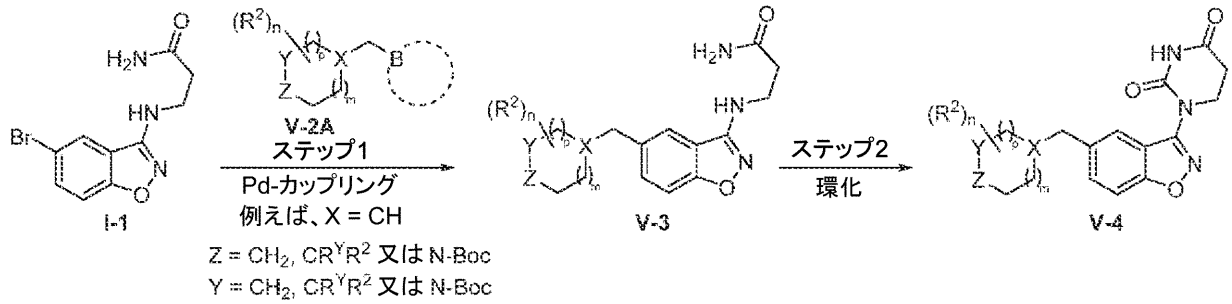
20

30

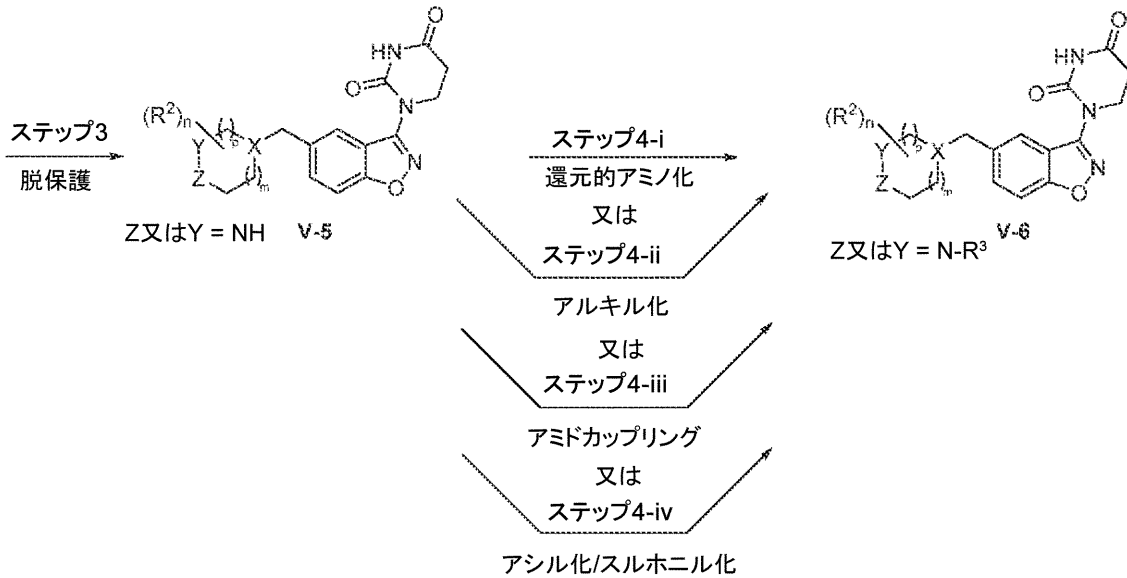
40

50

【化63】



10



20

一般に、式(I')の化合物は、一般スキーム1と同様の様式で調製することができる。中間体V-2A、V-3、V-4及びV-5について、Z及びYの1つのみは、請求項1によって定義されるようにN-Boc又はN-Hでよい。

30

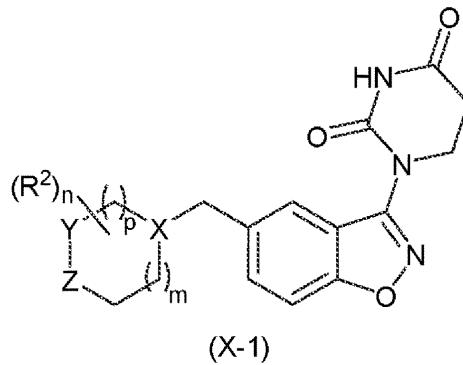
【0215】

スキーム1~5について、X、Y、Z、R²、R³、n、m及びpは、特に、実施形態1~43のいずれか1つによって本明細書に定義されている通りである。

【0216】

さらなる実施形態では、式(X-1)の化合物又はその塩を提供する

【化64】



40

[式中、

Xは、CH、CF、及びNから選択され；

Yは、CH₂、CR^YR²及びN-R^Nから選択され；

Zは、CH₂、CR^YR²及びN-R^Nから選択され；

50

ここで、YがN - R^Nであるとき、Zは、CH₂、及びCR^YR²から選択され、ZがN - R^Nであるとき、Yは、CH₂、及びCR^YR²から選択されるように、Y及びZの少なくとも1つは、N - R^Nであり、

ここで、Y又はZのCR^YR²のR²がオキソであるとき、R^Yは存在せず；

R^Yは、水素及びC₁～C₆アルキルから選択され；

R^Nは、水素及び窒素保護基(PG)(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc))から選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、C₁～C₆アルキルは、0～1回出現するR^{2a}で置換されているか；或いは隣接していない炭素原子上の2個のR²は、それらが付着している隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁～C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；

pは、0又は1である]。

【0217】

一実施形態では、R^Yは、水素である。

【0218】

一実施形態では、窒素保護基PGは、酸に不安定な保護基である。

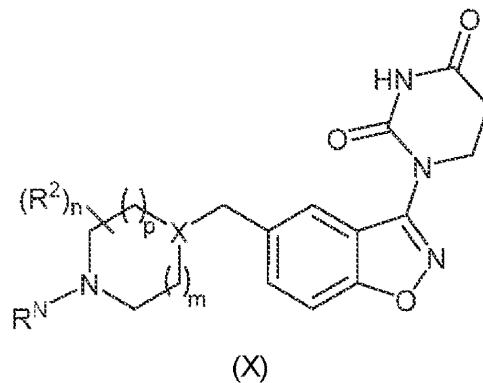
【0219】

一実施形態では、窒素保護基PGは、Boc保護基(tert-ブチルオキシカルボニル)である。

【0220】

さらなる実施形態では、式(X)の化合物又はその塩を提供する

【化65】



[式中、

Xは、CH、CF、及びNから選択され；

R^Nは、水素及び窒素保護基(PG)(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc))から選択され；

各R²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、ハロ、及びオキソから独立に選択され、ここで、C₁～C₆アルキルは、0～1回出現するR^{2a}で置換されているか；或いは隣接していない炭素原子上の2個のR²は、それらが付着している隣接していない炭素原子と一緒にあって、架橋環を形成し；

R^{2a}は、C₁～C₆アルコキシル及びヒドロキシルから選択され；

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、0、1又は2であり；

pは、0又は1である]。

【0221】

一実施形態では、窒素保護基PGは、酸に不安定な保護基である。

【0222】

一実施形態では、窒素保護基PGは、Boc保護基(tert-ブチルオキシカルボニル)である。

【0223】

一実施形態では、式(X-1)又は(X)の化合物の塩は、HCl及びTFA塩から選択される。

【0224】

さらなる実施形態では、3-(5-プロモベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンアミド又はその塩を提供する。

【0225】

さらなる態様において、本開示は、

1) クロスカップリング条件下で式I-1の臭化アリールと、式I-2A、V-2A又はII-2Bのボラネイルカップリングパートナーとをカップリングして、本明細書に定義されているような式I-3)又はV-3の化合物を得るステップを含む、遊離形態又は薬学的に許容される塩の形態の式(I')、(I')又は(I)の化合物の調製のためのプロセスを提供する。

【0226】

ステップ1のボラネイルカップリングパートナーは、例えば、9-BBNによる前駆体アルケンのヒドロホウ素化によって任意選択で調製し得る。

【0227】

上記の工程ステップ又は下記のいずれかについてのクロスカップリング反応条件は、ホスフィンリガンド、例えば、Pd(OAc)₂及びRuPhos又はXphos、及び塩基、例えば、炭酸セシウム(Cs₂CO₃)の存在下での、適切な溶媒、例えば、トルエン、水、又はこれらの混合物の存在下でのPd触媒の使用が関与する。

【0228】

上記のプロセスの一実施形態では、

2) 式I-3又はV-3の化合物中のアミド部分と式I-3又はV-3の化合物中のアミン部分とを分子内環化させて、本明細書に定義されているような式I-4又はV-4の化合物を得る；

3) 例えば、酸性条件下で式I-4又はV-4の化合物を脱保護して、本明細書に定義されているような式I-5又はV-5の化合物を得る；

4-a) 還元的アミノ化条件下で式I-5又はV-5の化合物を反応させて、本明細書に定義されているような式I-6又はV-6の化合物を得るか；或いは

4-b) アルキル化条件下で式I-5又はV-5の化合物を反応させて、本明細書に定義されているような式I-6又はV-6の化合物を得るか；或いは

4-c) アミドカップリング条件下で式I-5又はV-5の化合物を反応させて、本明細書に定義されているような式I-6又はV-6の化合物を得るか；或いは

4-d) アシル化又はスルホニル化条件下で式I-5又はV-5の化合物を反応させて、本明細書に定義されているような式I-6又はV-6の化合物を得る

さらなるステップを提供する。

【0229】

上記の工程ステップ又は下記のいずれかについての環化条件は、アミン又は炭酸塩塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又は炭酸セシウム(Cs₂CO₃)、及び極性溶媒、例えば、アセトニトリルの存在下での、有機カップリング試薬、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)の使用が関与する。

【0230】

上記の工程ステップ又は下記のいずれかについての還元的アミノ化条件は、対応するアルデヒド、適切な水素化物試薬、例えば、NaBH(OAc)₃、適切な溶媒、例えば、DMFの使用が関与し、反応は室温(r.t.)にて行われる。反応物は、室温を超える温度に任意選択で加熱し得る。

10

20

30

40

50

【0231】

上記の工程ステップ又は下記のいずれかについてのアルキル化反応条件は、適切な塩基、例えば、D I P E A、又は炭酸塩塩基、例えば、 K_2CO_3 、極性溶媒、例えば、DMFの存在下での対応するハロゲン化アルキル、メシレート、トシレート又はトリフレートの使用が関与し、反応は、適切な温度、例えば、室温から100、例えば、80にて、任意選択で、マイクロ波下で行われる。

【0232】

上記の工程ステップ又は下記のいずれかについてのアミドカップリング反応条件は、対応するカルボン酸、活性化剤、例えば、H A T U、適切な塩基、例えば、D I P E A又はN M M、適切な溶媒、例えば、DMFの使用が関与し、反応は、適切な温度、例えば、室温にて、適切な時間、例えば、12時間行われる。 10

【0233】

上記の工程ステップ又は下記のいずれかについてのアシル化又はスルホニル化反応条件は、適切な溶媒、例えば、DCMの存在下での対応する塩化アシル又は塩化スルホニル及び塩基、例えば、D I P E A又はT E Aの使用が関与し、反応は、適切な温度、例えば、室温にて行われる。

【0234】

さらなる実施形態では、一般スキーム1~5のいずれかによる遊離形態又は薬学的に許容される塩の形態の式(I'')、(I')又は(I)、及びそのサブ式の化合物の調製のためのプロセスを提供する。 20

【0235】

本明細書に定義されているような式(X-1)、(X)及び(I)-1の化合物、すなわち、3-(5-プロモベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンアミドは、本開示の化合物、例えば、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、及び(Ie)の化合物の調製において有用である。このように、一態様において、本開示は、式(I)-1、(X-1)若しくは(X)の化合物、又はその塩に関する。別の態様において、本開示は、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物の製造における式(I)-1、(X-1)若しくは(X)の化合物、又はその塩の使用に関する。本開示は、本方法の任意の変形例を更に含み、ここではその任意の段階で得られる中間生成物が出発材料として使用されるか、残りのステップが行われるか、又は出発材料が反応条件下でインサイチューで形成されるか、又は反応成分が、その塩若しくは光学的に純粋な材料の形態で使用される。

【0236】

医薬組成物

別の態様において、本開示は、本明細書に記載される1つ以上の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。本明細書で使用される時、用語「医薬組成物」は、経口又は非経口投与に好適な形態の、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体と一緒にした本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を指す。 40

【0237】

本明細書で使用される時、用語「薬学的に許容可能な担体」は、医薬組成物の調製又は使用に有用な物質を指し、当業者には公知であろうとおり(例えば、Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070を参照のこと)、例えば、好適な希釈剤、溶媒、分散媒、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤、等張剤、緩衝剤、乳化剤、吸収遅延剤、塩、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩 50

壊剤、滑沢剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤、色素、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0238】

別の態様において、本開示は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。更なる実施形態において、本組成物は、本明細書に記載されるものなどの、薬学的に許容可能な担体を少なくとも2つ含む。本開示の目的上、特に指示されない限り、溶媒和物及び水和物は、概して組成物と見なされる。好ましくは、薬学的に許容可能な担体は無菌である。本医薬組成物は、経口投与、非経口投与、及び直腸投与等、特定の投与経路用に製剤化することができる。加えて、本開示の医薬組成物は、固体形態（限定なしに、カプセル、錠剤、丸薬、顆粒、散剤又は坐薬を含む）、又は液体形態（限定なしに、溶液、懸濁液又はエマルジョンを含む）で構成されてもよい。本医薬組成物は、滅菌などの従来の製薬工程に供されることができ、及び/又は従来の不活性希釈剤、潤滑剤、又は緩衝剤、並びに補助剤、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤及び緩衝剤等を含むことができる。

10

【0239】

典型的には、本医薬組成物は、活性成分を以下のうちの1つ以上と併せて含む錠剤又はゼラチンカプセルである：

a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び/又はグリシン；

b) 滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウム塩若しくはカルシウム塩及び/又はポリエチレングリコール；

20

c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はポリビニルピロリドン；

d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩、又は発泡性混合物；及び

e) 吸収剤、着色料、香味料及び甘味料。

【0240】

ある実施形態において、本医薬組成物は、活性成分のみを含むカプセルである。

【0241】

錠剤は、当該技術分野において公知の方法に従いフィルムコーティング又は腸溶コーティングのいずれかが施されてもよい。

30

【0242】

経口投与に好適な組成物は、錠剤、ロゼンジ、水性又は油性懸濁液、分散性粉末又は顆粒、エマルジョン、硬カプセル又は軟カプセル、又はシロップ又はエリキシル、溶液又は固体分散体の形態の有効量の本開示の化合物を含む。経口使用が意図される組成物は、当該技術分野において医薬組成物の製造に関して公知の任意の方法により調製され、かかる組成物は、医薬品的にエレガントで美味な製剤をもたらすため、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含むことができる。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合して活性成分を含むし得る。そうした賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ、又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアカシア；及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は素錠であるか、又は胃腸管での崩壊及び吸収を遅延させて、それにより長時間の持続作用をもたらすため、公知の技法によってコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を利用することができる。経口使用向けの製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして提供することができる。

40

50

【 0 2 4 3 】

ある種の注射用組成物は、水性等張液又は懸濁液であり、及び坐薬は、有利には、脂肪性エマルジョン又は懸濁液から調製される。前記組成物は無菌であってもよく、及び/又は保存剤、安定化剤、湿潤剤又は乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節する塩及び/又は緩衝剤などの補助剤を含有してもよい。加えて、これはまた、他の治療上価値のある物質も含有し得る。前記組成物は、それぞれ、従来混合、造粒又はコーティング方法に従い調製され、活性成分を約 0.1 ~ 75 % 含有するか、又は約 1 ~ 50 % 含有する。

【 0 2 4 4 】

経皮適用に好適な組成物は、有効量の本開示の化合物を好適な担体と共に含む。経皮送達に好適な担体には、宿主の皮膚の通過を助ける吸収性の薬理的に許容可能な溶媒が含まれる。例えば、経皮的装置は、裏当て部材、化合物を任意選択で担体と共に収容するリザーバ、任意選択で化合物を宿主の皮膚に長時間にわたって制御された所定の速度で送達するための速度制御バリア、及び装置を皮膚に固定する手段を含む包帯材料の形態である。

10

【 0 2 4 5 】

局所適用、例えば、皮膚及び眼への適用に好適な組成物としては、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル又は噴霧可能な製剤、例えば、エアロゾルによる送達用などが挙げられる。かかる局所送達システムは、詳細には、皮膚適用、例えば、皮膚癌の治療用、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防用途に適切となり得る。従ってこれらは、当該技術分野において周知の化粧品製剤を含めた局所製剤での使用に特に適している。これは、可溶化剤、安定剤、等張化促進剤、緩衝剤及び保存剤を含有し得る。

20

【 0 2 4 6 】

本明細書で使用されるとき、局所適用はまた、吸入又は鼻腔内適用にも関し得る。これは、好都合には、乾燥粉末吸入器から乾燥粉末の形態で（単独で、混合物、例えばラクトースとの乾燥ブレンド、又は例えばリン脂質との、混合された成分粒子のいずれかとして）、又は好適な噴射剤の使用を伴う又は伴わない、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの体裁で送達され得る。

【 0 2 4 7 】

遊離形態又は薬学的に許容可能な塩の形態の式 (I ' ')、式 (I ')、式 (I)、式 (I a ' ')、式 (I a ')、式 (I a)、式 (I b ' ')、式 (I b ')、式 (I b)、式 (I c ' ')、式 (I c ')、式 (I c)、式 (I d ' ')、式 (I d ')、式 (I d)、式 (I e ' ')、式 (I e ') 又は式 (I e) の化合物は、例えば実施例に提供するとおりのインビトロ試験で示されるとおりの、価値のある薬理学的特性、例えば、W I Z 調節特性又は W I Z 分解特性又は H b F 誘導特性を呈し、従って治療法に、又は研究用化学物質としての、例えばツール化合物としての使用に適応される。

【 0 2 4 8 】

開示される化合物の追加的な特性としては、本明細書に記載される生物学的アッセイで良好な効力を示すこと、好都合な安全性プロファイル、及び好都合な薬物動態特性を有することが挙げられる。

40

【 0 2 4 9 】

疾患及び障害

本開示の一実施形態では、W I Z タンパク質発現レベルを低減し、且つ/又は胎児ヘモグロビン (H b F) 発現を誘導することにおいて有効である、本開示の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【 0 2 5 0 】

本開示の化合物を使用して、本明細書の下記に記載されている疾患又は障害の 1 つ若しくは複数処置することができる。一実施形態では、疾患又は障害は、W I Z タンパク質発現レベルの低減及び/又は胎児ヘモグロビタンパク質発現レベルの誘導によって影響を受ける。別の実施形態では、疾患又は障害は、ヘモグロビン異常症、例えば、鎌状赤血

50

球症 (S C D) 及び - サラセミアを含めた ヘモグロビン異常症である。

【 0 2 5 1 】

使用の方法

W I Z タンパク質発現レベルを低減し、且つ / 又は胎児ヘモグロビン (H b F) 発現を誘導する方法に関する上記の実施形態及び本明細書の下記における実施形態の全ては、W I Z タンパク質発現レベルを低減し、且つ / 又は胎児ヘモグロビン (H b F) 発現を誘導する方法における使用のための、本開示の化合物、又は薬学的に許容されるその塩；上記の本開示による疾患又は障害の処置において使用するための、本開示の化合物、又は薬学的に許容されるその塩；

上記の本開示による疾患又は障害の処置における、本開示の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用；及び

上記の本開示による疾患又は障害の処置において使用するための、本開示の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物に対して等しく適用可能である。

【 0 2 5 2 】

W I Z 調節剤又は分解剤としてのそれらの活性を考慮して、式 (I ' ')、(I ')、(I)、(I a ' ')、(I a ')、(I a)、(I b ' ')、(I b ')、(I b)、(I c ' ')、(I c ')、(I c)、(I d ' ')、(I d ')、(I d)、(I e ' ')、(I e ')、及び (I e) の化合物は、遊離又は薬学的に許容される塩の形態で、例えば、血液障害、例えば、遺伝性血液障害、例えば、鎌状赤血球症、又は - サラセミアにおいて見られるような、W I Z タンパク質発現レベルの調節、W I Z タンパク質発現レベルの低減、又は胎児ヘモグロビン (H b F) の誘導によって処置し得る状態の処置において有用である。一態様において、本開示は、それを必要とする対象において疾患又は障害を処置又は予防する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I ' ')、(I ')、(I)、(I a ' ')、(I a ')、(I a)、(I b ' ')、(I b ')、(I b)、(I c ' ')、(I c ')、(I c)、(I d ' ')、(I d ')、(I d)、(I e ' ')、(I e ')、若しくは (I e) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【 0 2 5 3 】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象においてW I Z タンパク質レベルの低減によって影響を受ける障害を処置又は予防する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I ' ')、(I ')、(I)、(I a ' ')、(I a ')、(I a)、(I b ' ')、(I b ')、(I b)、(I c ' ')、(I c ')、(I c)、(I d ' ')、(I d ')、(I d)、(I e ' ')、(I e ')、若しくは (I e) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【 0 2 5 4 】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象においてW I Z タンパク質発現を阻害する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I ' ')、(I ')、(I)、(I a ' ')、(I a ')、(I a)、(I b ' ')、(I b ')、(I b)、(I c ' ')、(I c ')、(I c)、(I d ' ')、(I d ')、(I d)、(I e ' ')、(I e ')、若しくは (I e) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【 0 2 5 5 】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象においてW I Z タンパク質を分解する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I ' ')、(I ')、(I)、(I a ' ')、(I a ')、(I a)、(I b ' ')、(I b ')、(I b)、(I c ' ')、(I c ')、(I c)、(I d ' ')、(I d ')、(I d)、(I e ' ')、(I e ')、若しくは (I e) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0256】

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害、低減、又は消失させる方法を提供し、この方法は、対象に式(I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0257】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において胎児ヘモグロビンを誘導又は促進する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I''), (I'), 10 (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0258】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。 20

【0259】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0260】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象においてヘモグロビン異常症、例 30 えば、 -ヘモグロビン異常症を処置する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0261】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において鎌状赤血球症を処置する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。 (40I c')

【0262】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において -サラセミアを処置する方法を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0263】

一実施形態では、重症型又は中間型 - サラセミアは、輸血に依存するか否かに関わらず、 - グロビンの欠乏及び表現型上の - サラセミア合併症を結果として生じさせるホモ接合型ヌル又は化合物ヘテロ接合性突然変異の結果である。

【0264】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において疾患又は障害を処置又は予防する方法において使用するための、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0265】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象においてWIZタンパク質レベルの低減によって影響を受ける障害を処置又は予防する方法において使用するための、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0266】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象においてWIZタンパク質発現を阻害する方法において使用するための、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0267】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象においてWIZタンパク質を分解する方法において使用するための、式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0268】

別の態様において、本開示は、WIZタンパク質の活性又はWIZタンパク質発現を阻害、低減、又は消失させる方法において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。 10

【0269】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において胎児ヘモグロビンを誘導又は促進する方法において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。 20

【0270】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化する方法において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。 e30'

【0271】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。 (40I

【0272】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象においてヘモグロビン異常症、例えば、ヘモグロビン異常症を処置する方法において使用するための、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療 50

的有効量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0273】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において鎌状赤血球症を処置する方法において使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、1又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0274】

別の態様において、本開示は、それを必要とする対象において - サラセミアを処置する方法において使用するための、式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), 20(I d''), (I d'), (I d), (I e''), (I e'), 若しくは (I e) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供し、この方法は、対象に治療的有効量の式 (I''), (I'), (I), (Ia''), (Ia'), (Ia), (Ib''), (Ib'), (Ib), (Ic''), (Ic'), (Ic), (Id''), (Id'), (Id), (Ie''), (Ie'), 若しくは (Ie) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0275】

ある実施形態において、重症型又は中間型 - サラセミアは、輸血に依存するか否かに関わらず、 - グロビンの欠乏及び表現型上の - サラセミア合併症を結果として生じさせるホモ接合型ヌル又は化合物ヘテロ接合性突然変異の結果である。 30

【0276】

投薬量

本開示の医薬組成物又は組み合わせは、約 50 ~ 70 kg の対象について約 1 ~ 1000 mg の 1 つ又は複数の活性成分、又は約 1 ~ 500 mg 又は約 1 ~ 250 mg 又は約 1 ~ 150 mg 又は約 0.5 ~ 100 mg、又は約 1 ~ 50 mg の活性成分の単位投薬量であり得る。化合物、医薬組成物、又はその組み合わせの治療上有効な投薬量は、対象の種類、体重、年齢及び個々の状態、治療下の障害若しくは疾患又はその重症度に依存する。

【0277】

上記に引用される投薬量特性は、インビトロ及びインビボ試験で、有利には、哺乳類、 40 例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は摘出した臓器、組織及びその標本を使用して実証可能である。本開示の化合物は、インビトロでは、溶液、例えば、水溶液の形態で適用することができ、インビボでは、経腸的、非経口的のいずれか、有利には静脈内に、例えば、懸濁液として又は水溶液中で適用することができる。インビトロでの投薬量は、約 10^{-3} モル ~ 10^{-9} モルの範囲であり得る。インビボでの治療有効量は、投与経路に応じて、約 0.1 ~ 500 mg / kg、又は約 1 ~ 1000 mg / kg の範囲であり得る。

【0278】

本開示に係る化合物の活性は、本実施例に記載されるインビトロ方法によって判定することができる。

【0279】

組み合わせ療法

別の態様において、本開示は、療法の中で同時に、個別に又は逐次的に使用するための、式(I'')、式(I')、式(I)、式(Ia'')、式(Ia')、式(Ia)、式(Ib'')、式(Ib')、式(Ib)、式(Ic'')、式(Ic')、式(Ic)、式(Id'')、式(Id')、式(Id)、式(Ie'')、式(Ie')又は式(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と、1つ以上の追加の治療用薬剤とを含む医薬の組み合わせを提供する。ある実施形態において、追加の治療用薬剤は、ヒドロキシウレアなどの骨髄抑制剤である。

【0280】

組み合わせ療法は、主題の化合物を他の生物学的に活性な成分(限定はされないが、第 10
2の異なる抗新生物剤又はHbF若しくは別の癌標的を標的とする治療用薬剤など)及び非薬物療法(限定はされないが、手術又は放射線治療など)と更に組み合わせた投与を含む。例えば、本願の化合物は、他の薬学的に活性な化合物、好ましくは本願の化合物の効果を増強する能力のある化合物と組み合わせ使用することができる。

【0281】

本開示の化合物は、1つ以上の他の治療用薬剤と同時に投与されても、又はその前若しくは後に投与されても、いずれであってもよい。本開示の化合物は、個別に、同じ若しくは異なる投与経路により投与されてもよく、又は他方の薬剤と同じ医薬組成物と一緒に投与されてもよい。治療用薬剤は、例えば、本開示の化合物と組み合わせ患者に投与した 20
ときに治療活性がある又は治療活性を増強する化学的化合物、ペプチド、抗体、抗体断片
又は核酸である。従って、一実施形態において、本開示は、治療有効量の式(I'')、式(I')、式(I)、式(Ia'')、式(Ia')、式(Ia)、式(Ib'')、式(Ib')、式(Ib)、式(Ic'')、式(Ic')、式(Ic)、式(Id'')、式(Id')、式(Id)、式(Ie'')、式(Ie')又は式(Ie)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の追加的な治療活性薬剤とを含む組み合わせを提供する。

【0282】

一実施形態では、本開示は、治療における同時、別々又は逐次使用のための合わせた調製物として、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、及び少なくとも1種 30
の他の治療剤を含む生成物を提供する。一実施形態では、治療は、WIZによって調節される疾患又は状態の処置である。合わせた調製物として提供される生成物は、同じ医薬組成物中で一緒に、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、及び他の治療剤、又は別々の形態、例えば、キットの形態での、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、及び他の治療剤を含む組成物を含む。

【0283】

一実施形態では、本開示は、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)の化合物、及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。任意選択で、医薬組成物は、上記のような薬学的に許容される担体を含み得る。

【0284】

一実施形態では、本開示は、2つ若しくはそれより多い別々の医薬組成物を含むキットを提供し、それらの少なくとも1つは、式(I'')、(I')、(I)、(Ia'')、(Ia')、(Ia)、(Ib'')、(Ib')、(Ib)、(Ic'')、(Ic')、(Ic)、(Id'')、(Id')、(Id)、(Ie'')、(Ie')、若しくは(Ie)を含む

する。一実施形態では、キットは、前記組成物を別々に保持するための手段、例えば、容器、分割ボトル、又は分割フォイルパッケージを含む。このようなキットの一例は、錠剤、カプセル剤などの包装のために典型的には使用されるようなブリスターパックである。

【0285】

本開示のキットを使用することにより、異なる剤形、例えば経口と非経口とを投与し得るか、個別の組成物を異なる投薬間隔で投与し得るか、又は個別の組成物を互いに対して用量設定し得る。服薬コンプライアンスを支援するため、本開示のキットは、典型的には、投与指示書を含む。

【0286】

本開示の組み合わせ療法では、本開示の化合物と他の治療用薬剤とは、同じ又は異なる製造者によって製造及び/又は製剤化されてもよい。更に、本開示の化合物と他の療法薬とは、(i) 医師への組み合わせ生成物のリリース前に(例えば、本開示の化合物と他の治療用薬剤とを含むキットの場合); (ii) 医師自身により(又は医師の指導下で)投与直前に; (iii) 患者自身により、例えば、本開示の化合物及び他の治療用薬剤の逐次投与中に、組み合わせ療法として一体化されてもよい。

【0287】

化合物の調製

以下の説明中、示される式の置換基及び/又は可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定化合物をもたらす場合に限り許容されることが理解される。

【0288】

また、当業者には、以下に説明されるプロセス中、中間化合物の官能基が好適な保護基によって保護される必要があり得ることも理解されるであろう。かかる官能基としては、ヒドロキシ、フェノール、アミノ及びカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシ又はフェノールに好適な保護基としては、トリアルキルシリル又はジアルキルアルキルシリル(例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル)、テトラヒドロピラニル、ベンジル、置換ベンジル、メチルなどが挙げられる。アミノ、アミジノ及びグアニジノに好適な保護基としては、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。カルボン酸に好適な保護基としては、アルキル、アリール又はアリールアルキルエステルが挙げられる。

【0289】

保護基は、当業者に周知の、且つ本明細書に記載されるとおりの標準的な技法に従い付加又は除去し得る。保護基の使用については、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005; 及び "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 に詳細に記載されている。

【0290】

保護基はまた、Wang 樹脂又は 2-クロロトリチルクロリド樹脂などのポリマー樹脂であってもよい。

【0291】

以下の反応スキームは、本開示の化合物を作製する方法を説明する。当業者であれば、同様の方法によるか、又は当業者に公知の方法によってこれらの化合物を作製可能であることが理解される。一般に、出発成分及び試薬は、Sigma Aldrich、La

10

20

30

40

50

ncaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI、及び Fluorochem USA、Strem、その他の商業的販売業者などの供給元から入手されてもよく、又は当業者に公知の情報源に従い合成されてもよく、又は本開示に記載されるとおり調製されてもよい。

【0292】

分析方法、材料、及び計器

特に注記しない限り、試薬及び溶媒は、商業的供給業者から受領したまま使用した。プロトン核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、特に注記しない限り、Bruker Avance 分光計又は Varian Oxford 400 MHz 分光計のいずれかで入手した。スペクトルは ppm () 単位で提供し、結合定数 J はヘルツ単位で報告する。内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) を使用した。化学シフトは、ジメチルスルホキシド (2 . 5 0)、メタノール (3 . 3 1)、クロロホルム (7 . 2 6) 又は NMR スペクトルデータに指示するその他の溶媒との相対的な ppm 単位で報告する。少量の乾燥試料 (2 ~ 5 mg) を適切な重水素化溶媒 (1 mL) に溶解させる。化学名は、Cambridge Soft の ChemBioDraw Ultra v12 を用いて生成した。

10

【0293】

質量スペクトル (ESI-MS) は、Waters システム (Acquity UPLC 及び Micromass ZQ 質量分析計) 又は Agilent - 1260 Infinity (6120 Quadrupole) を使用して収集した；報告される全ての質量は、特に記録されない限り、プロトン化親イオンの m/z である。試料は、MeCN、DMSO、又は MeOH などの好適な溶媒に溶解し、自動サンプルハンドラーを使用してカラムに直接注入した。分析は、Waters Acquity UPLC システム (カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 × 30 mm; 流量: 1 mL / 分; 55 (カラム温度); 溶媒 A: 水中 0.05% ギ酸、溶媒 B: MeOH 中 0.04% ギ酸; グラジエント 95% 溶媒 A 0 から 0.10 分まで; 95% 溶媒 A から 20% 溶媒 A 0.10 から 0.50 分まで; 20% 溶媒 A から 5% 溶媒 A 0.50 から 0.60 分まで; 5% 溶媒 A に保持 0.6 分から 0.8 分まで; 5% 溶媒 A から 95% 溶媒 A 0.80 から 0.90 分まで; 及び保持 95% 溶媒 A 0.90 から 1.15 分までで実施する。

20

30

【0294】

略語:

ACN アセトニトリル

AcOH 酢酸

AIBN アゾビスイソブチロニトリル

aq. 水溶液

B₂pin₂ ビス (ピナコラート) ジボロン

9-BBN 9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン

Boc₂O ジ-tert-ブチルジカーボネート

Bn ベンジル

BnBr 臭化ベンジル

br 幅広線

d 二重線

dd 二重線の二重線

ddd 二重線の二重線の二重線

ddq 四重線の二重線の二重線

ddt 三重線の二重線の二重線

dq 四重線の二重線

dt 三重線の二重線

dtbbpy 4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル

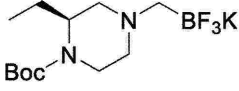
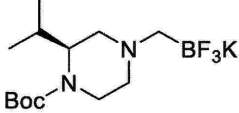
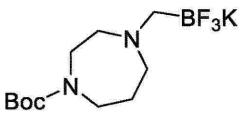
40

50

d t d	二重線の三重線の二重線	
C D I	1, 1' - カルボニルジイミダゾール	
C s ₂ C O ₃	炭酸セシウム	
D C E	1, 2 - ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D H P	ジヒドロピラン	
D I B A L - H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
D I P E A (D I E A)	ジイソプロピルエチルアミン	
D I P E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M A	N, N - ジメチルアセトアミド	10
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
D M E	1, 2 - ジメトキシエタン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D M P	デス - マーチンペルヨージナン又は 1, 1, 1 - トリス (アセチルオキシ) - 1, 1 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズヨードキソール - 3 - (1 H) - オン	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E C ₅₀	50 % 効果濃度	
E L S D	蒸発光散乱検出器	
E t O H	エタノール	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	20
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t O A c	酢酸エチル	
H A T U	1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート	
H C l	塩化水素	
h e p t	七重線	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
h 又は h r	時間	
H R M S	高分解能質量分析法	
g	グラム	30
g / m i n	グラム毎分	
I C ₅₀	50 % 阻害濃度	
I P A (i P r O H)	イソプロピルアルコール	
I r [(d F (C F ₃) p p y) ₂ d t b b p y] P F ₆	[4, 4' - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 2, 2' - ビピリジン - N1, N1'] ビス [3, 5 - ジフルオロ - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル - N] フェニル - C] イリジウム (I I I) ヘキサフルオロホスフェート	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
K I	ヨウ化カリウム	
K O A c	酢酸カリウム	40
K ₃ P O ₄	リン酸三カリウム	
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析法	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
m	多重線	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m g	ミリグラム	
M H z	メガヘルツ	
m i n	分	
m L	ミリリットル	50

mmol	ミリモル	
M	モル濃度	
MS	質量分析法	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NBS	N - ブロモコハク酸イミド	
NMM	N - メチルモルホリン	
NMP	N - メチル - 2 - ピロリドン	10
NMR	核磁気共鳴	
on	一晚	
Pd/C	パラジウム炭素	
PdCl ₂ (dppf)・DCM	[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) のジクロロメタンとの錯体	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
PMB	パラメトキシベンジル	
q	四重線	
qd	二重線の四重線	
quint	五重線	20
quintd	二重線の五重線	
rbf	丸底フラスコ	
RockPhos G3 Pd	[(2 - ジ - tert - ブチルホスフィン - 3 - メトキシ - 6 - メチル - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - (2 - アミノビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート	
rt又はr.t.	室温	
Rt	保持時間	
RuPhos	ジシクロヘキシル (2 ' , 6 ' - ジイソプロポキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) ホスファン	
s	一重線	30
SEM	2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル	
SnBu ₃	トリブチルスズ	
t	三重線	
td	二重線の三重線	
tdd	二重線の二重線の三重線	
TBAI	ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
TEA(NEt ₃)	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TfOH	トリフルリン酸	
THF	テトラヒドロフラン	40
THP	テトラヒドロピラン	
TMP	2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン	
Ts	トシル	
tt	三重線の三重線	
ttt	二重線の三重線の三重線	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	
XPhos Pd G2	クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィン - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル) [2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I)	50

【表 1】

構造	出発材料
 <p>カリウム(S)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-エチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	tert-ブチル(S)-2-エチルピペラジン-1-カルボキシレート
 <p>カリウム(S)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	tert-ブチル(S)-2-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート
 <p>カリウム((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	tert-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

10

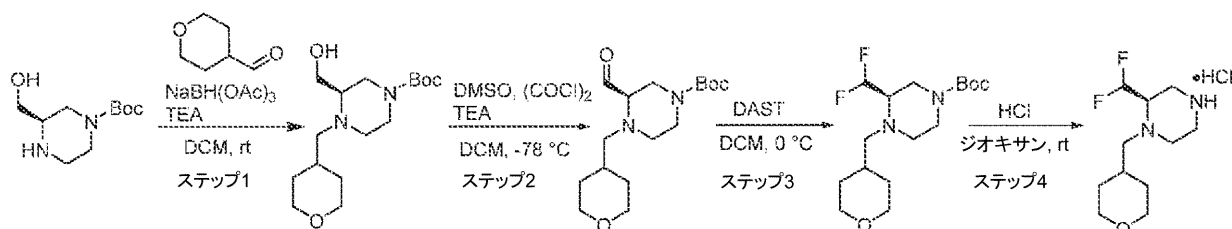
20

30

【 0 2 9 9 】

(R) - 2 - (ジフルオロメチル) - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペラジン 塩酸塩の調製。

【 化 6 7 】



40

ステップ 1 . tert - ブチル (R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

攪拌した tert - ブチル (R) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 . 0 g 、 13 . 9 m m o l) 及びテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルバルデヒド (2 . 3 7 g 、 20 . 8 m m o l) の D C M (2 5 m L) 溶液に、E t ₃ N (5 . 8 5 m L 、 41 . 6 m m o l) を加えた。反応混合物を室温にて 9 0 分間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 . 8 8 g 、 27 . 8 m m o l) を 0

にてゆっくりと加えた。反応混合物を室温にて 1 6 時間攪拌した。完了した後、反応物

50

をDCM及び水で希釈し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の20～30% EtOAcで溶出）によって精製し、tert-ブチル(R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(3.0g、9.54mmol、69%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺: 315.2。

【0300】

ステップ2. tert-ブチル(R)-3-ホルミル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

攪拌した塩化オキサリル(1.62mL、19.1mmol)のDCM(15mL)溶液に、-78にてDMSO(2.71mL、38.2mmol)を不活性雰囲気下で滴下で加えた。反応混合物を-78にて15分間攪拌し、次いで、tert-ブチル(R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.0g、6.4mmol)のDCM(10mL)溶液を、-78にて滴下で加えた。反応混合物を-78にて1時間攪拌し、Et₃N(8.93mL、63.6mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を-78にて1時間攪拌し、室温に温めた。反応物をDCM及び水で希釈し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗tert-ブチル(R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-ホルミルピペラジン-1-カルボキシレート(2.4g、粗製物)を得た。LCMS[M+H]⁺: 313.2。

10

【0301】

ステップ3. tert-ブチル(R)-3-(ジフルオロメチル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

攪拌したtert-ブチル(R)-4-(シクロヘキシルメチル)-3-ホルミルピペラジン-1-カルボキシレート(2.4g、7.68mmol)のDCM(30mL)溶液に、0にてDAST(2.0mL、15.4mmol)を不活性雰囲気下で加えた。反応混合物を0にて2時間攪拌した。完了した後、反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、DCMで希釈した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の20～30% EtOAcで溶出）によって精製し、tert-ブチル(R)-3-(ジフルオロメチル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.53g、1.58mmol、21%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺: 334.9。

20

30

【0302】

ステップ4. (R)-2-(ジフルオロメチル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン塩酸塩

攪拌したtert-ブチル(R)-3-(ジフルオロメチル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.52g、1.55mmol)のDCM(10mL)溶液に、0にてHClのジオキサン(4.0M、6.0mL)溶液を加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。完了した後、混合物を濃縮し、粗化合物をジエチルエーテルで洗浄し、(R)-2-(ジフルオロメチル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン塩酸塩(0.50g、粗製物)を得た。LCMS[M+H]⁺: 235.1。

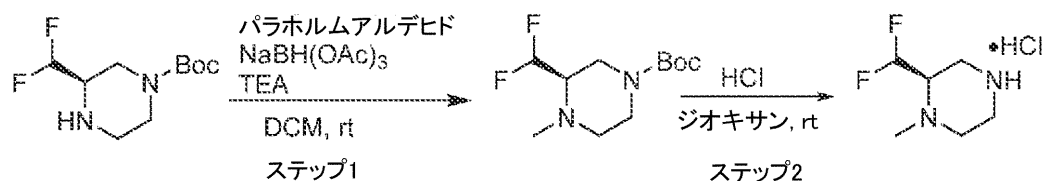
40

【0303】

(R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルピペラジン塩酸塩の調製。

50

【化68】



ステップ1. tert-ブチル(R)-3-(ジフルオロメチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

10 攪拌したtert-ブチル(R)-3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート[米国特許出願公開第2019/144444号明細書、2019、A1を参照されたい](0.35g、1.48mmol)及びパラホルムアルデヒド(0.089g、2.96mmol)のDCM(20mL)溶液に、Et₃N(0.41mL、2.96mmol)を加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.627g、2.96mmol)を、0にてゆっくりと加えた。反応混合物を室温にて14時間攪拌した。完了した後、反応物をDCM及び水で希釈し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の20~30%EtOAcで溶出)によって精製し、tert-ブチル(R)-3-(ジフルオロメチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.18g、0.71mmol、52%収率)を得た。

10

20

【0304】

ステップ2. (R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルピペラジン塩酸塩

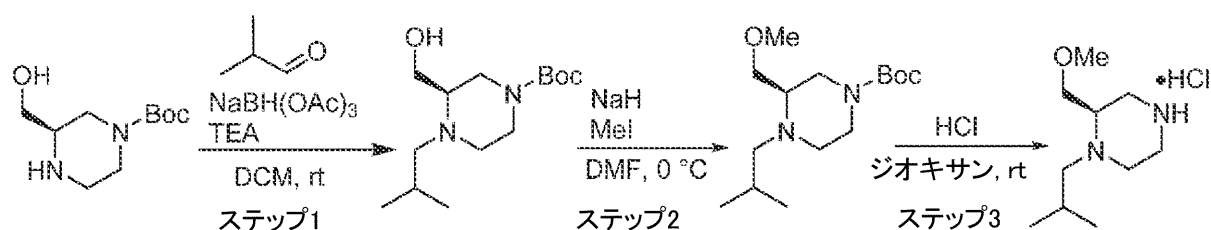
攪拌したtert-ブチル(R)-3-(ジフルオロメチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.18g、0.71mmol)のジオキサン(2mL)溶液に、0にてHClのジオキサン(4.0M、1.0mL)溶液を加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。完了した後、混合物を濃縮し、粗化合物をジエチルエーテルで洗浄し、(R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルピペラジン塩酸塩(0.16g、粗製物)を得た。

【0305】

(R)-1-イソブチル-2-(メトキシメチル)ピペラジン塩酸塩の調製。

30

【化69】



ステップ1. tert-ブチル(R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレート

40 DCM(70mL)に溶解したtert-ブチル(R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(6.0g、27.7mmol)及びイソブチルアルデヒド(3.0g、41.6mmol)の攪拌した溶液に、Et₃N(11.7mL、83.2mmol)を加えた。反応混合物を室温にて30分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(11.7g、55.5mmol)を0にて少しずつ加えた。反応混合物を室温にて16時間攪拌した。反応物をDCM及び水で希釈し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の10~20%EtOAcで溶出)によって精製し、tert-ブチル(R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレート(4

40

50

. 2 g、15.5 mmol、56%収率)を得た。LCMS [M+H]⁺: 273.3。

【0306】

ステップ2. tert-ブチル(R)-4-イソブチル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

撹拌したtert-ブチル(R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.60 g、2.2 mmol)の0 に冷却したDMF(10 mL)溶液に、NaH(0.13 g、3.36 mmol)を不活性雰囲気下で加えた。反応混合物を0 にて30分間撹拌し、次いで、MeI(0.47 g、3.36 mmol)を0 にて加えた。反応物をEtOAc及び水で希釈し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の10~20% EtOAcで溶出)によって精製し、tert-ブチル(R)-4-イソブチル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.486 g、1.7 mmol、77%)を得た。LCMS [M+H]⁺: 287.1

10

【0307】

ステップ3. (R)-1-イソブチル-2-(メトキシメチル)ピペラジン塩酸塩

撹拌したtert-ブチル(R)-4-イソブチル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.392 g、1.37 mmol)の0 に冷却したDCM(7.0 mL)溶液に、HClの溶液(ジオキサン中4.0 M、4.0 mL)を加えた。反応混合物を室温にて3時間撹拌し、次いで、濃縮した。粗化合物をジエチルエーテルで洗浄し、(R)-1-イソブチル-2-(メトキシメチル)ピペラジン塩酸塩(0.3 g、粗製物)を得た。LCMS [M+H]⁺: 187.1。

20

【0308】

下記の表におけるホウ酸塩は、ステップ1において適当な市販のピペラジンを使用して、カリウム(R)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレートの方法によって調製した。

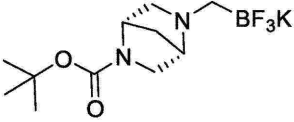
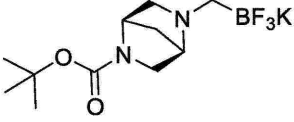
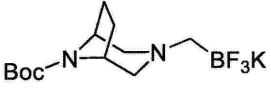
【0309】

30

40

50

【表 2】

構造	出発材料
 <p>カリウム(((1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	<p>tert-ブチル(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート</p>
 <p>カリウム(((1R,4R)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	<p>tert-ブチル(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート</p>
 <p>カリウム(((1R,5S)-8-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	<p>tert-ブチル(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート</p>

10

20

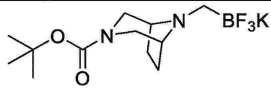
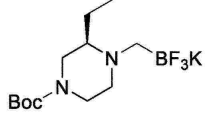
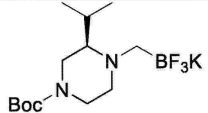
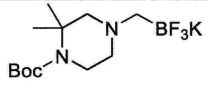
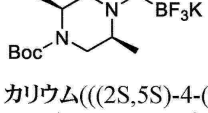
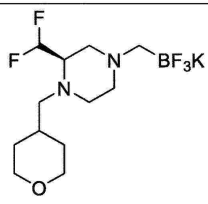
【 0 3 1 0 】

30

40

50

【表 3】

構造	出発材料
 <p>カリウム(((1R,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	tert-ブチル(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート
 <p>カリウム(R)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-エチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	tert-ブチル(R)-3-エチルピペラジン-1-カルボキシレート
 <p>カリウム(R)-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	tert-ブチル(R)-3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート
 <p>カリウム((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	tert-ブチル 2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート
 <p>カリウム(((2S,5S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	tert-ブチル(2S,5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート
 <p>カリウム(R)-((3-(ジフルオロメチル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	(R)-2-(ジフルオロメチル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン [下記参照]

10

20

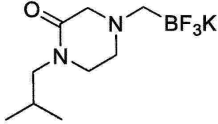
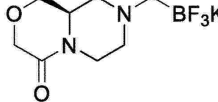
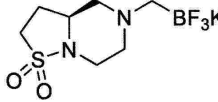
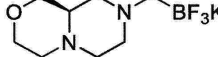
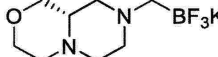
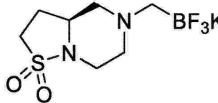
30

40

【 0 3 1 1 】

50

【表 4】

構造	出発材料
 <p>カリウムトリフルオロ((4-イソブチル-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ボレート</p>	1-イソブチルピペラジン-2-オン
 <p>カリウム(R)-トリフルオロ((4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ボレート</p>	(R)-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オン
 <p>カリウム(S)-((1,1-ジオキソドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	(S)-ヘキサヒドロ-2H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン 1,1-ジオキソド [国際公開第 2007/28654 号パンフレット、2007、A1 を参照されたい]
 <p>カリウム(R)-トリフルオロ((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ボレート</p>	(R)-オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン
 <p>カリウム(S)-トリフルオロ((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ボレート</p>	(S)-オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン
 <p>カリウム(S)-((1,1-ジオキソドヘキサヒドロ-5H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン-5-イル)メチル)トリフルオロボレート</p>	(S)-ヘキサヒドロ-2H-イソチアゾロ[2,3-a]ピラジン 1,1-ジオキソド [米国特許出願公開第 2021/47333 号明細書、2021、A1 を参照されたい]

10

20

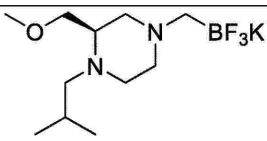
30

40

【 0 3 1 2 】

50

【表 5】

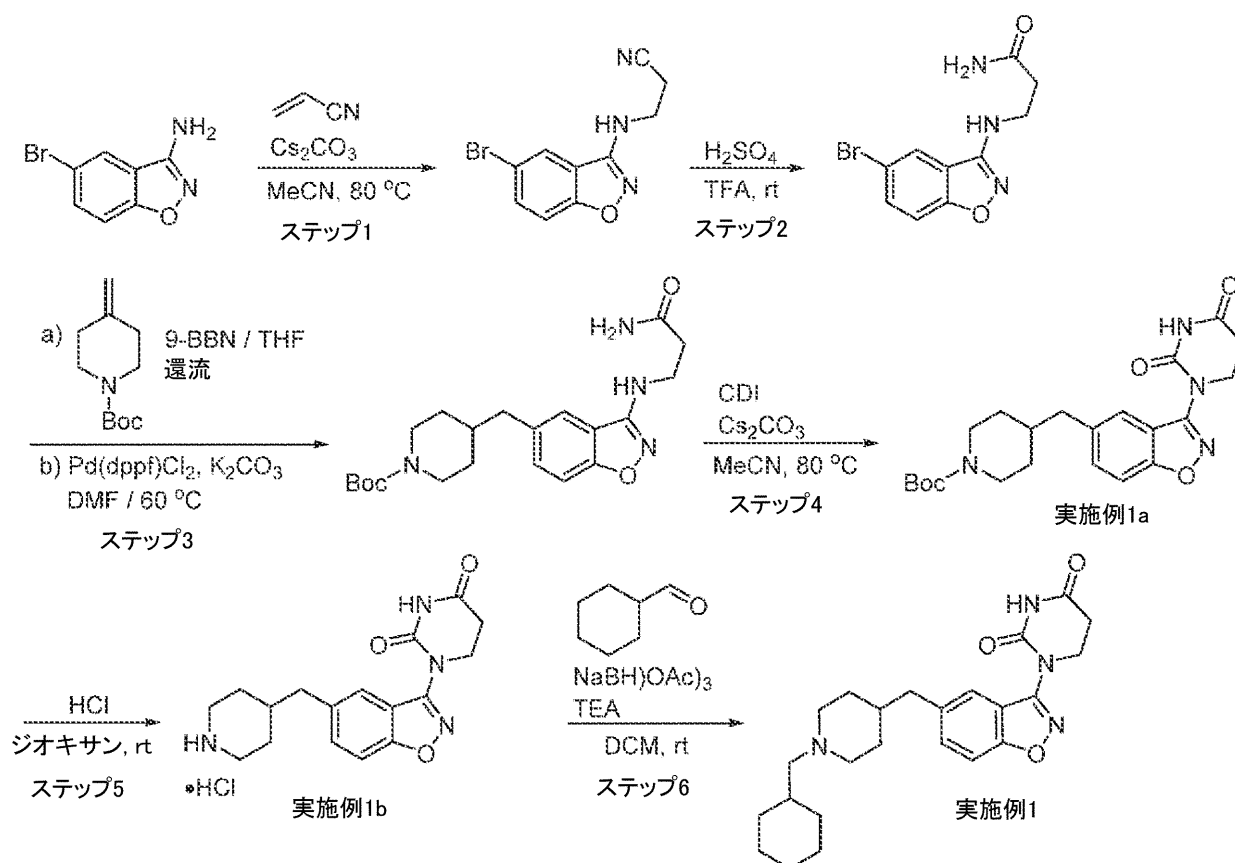
構造	出発材料
 <p>カリウム(R)-トリフルオロ((4-イソブチル-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ボレート</p>	(R)-1-イソブチル-2-(メトキシメチル)ピペラジン塩酸塩 [下記参照]

10

【0313】

実施例 1 . 1 - (5 - ((1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製

【化 7 0】



20

30

40

ステップ 1 : 3 - ((5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパニトリル

炭酸セシウム (2 . 3 9 g 、 7 . 3 2 m m o l) を、 5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - アミン (1 . 2 0 g 、 5 . 6 3 m m o l) 及びアクリロニトリル (0 . 3 7 8 m L 、 5 . 7 5 m m o l) の MeCN (2 0 m L) 溶液に室温にて加えた。混合物を室温にて 1 時間攪拌し、次いで、 8 0 にて 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、オレンジ色の懸濁液を c e l l i t e を通して濾過し、 E t O A c で洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロ

50

マトグラフィー（ヘプタン中のEtOAcで溶出）によって精製し、3 - ((5 - ブロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンニトリルを白色の固体 (1 . 3 g、4 . 9 mmol、87%収率) として得た。LCMS [M + H] ⁺ : 266 . 1

【 0314 】

ステップ2 : 3 - ((5 - ブロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド

硫酸 (4 mL、75 mmol) を、3 - ((5 - ブロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンニトリル (1 . 3 g、4 . 9 mmol) のTFA (20 mL、260 mmol) 溶液に室温にて滴下で加えた。混合物を室温にて一晩攪拌した。次いで、反応混合物を氷冷水中に注ぎ、10分間攪拌した。形成された沈殿物を濾過によって収集し、水、それに続いてジエチルエーテルで3回洗浄した。固体を真空下で乾燥させ、3 - ((5 - ブロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド (1 . 17 g、4 . 12 mmol、84%収率) を白色の固体として得た。LCMS [M + H] ⁺ : 284 . 1。

10

【 0315 】

ステップ3 : tert - ブチル 4 - ((3 - ((3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

a) tert - ブチル 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (400 mg、2 . 03 mmol) を含有するバイアルを窒素で15分間パージし、次いで、9 - BBNの溶液 (THF中の0 . 5 M、4 . 07 mL、2 . 03 mmol) を加えた。バイアルに蓋をし、混合物を80 にて3 . 5時間加熱し、次いで、室温に冷却した。

20

b) パートaからの反応混合物を、DMF (10 mL) 中の3 - ((5 - ブロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド (518 mg、1 . 83 mmol)、K₂CO₃ (350 mg、2 . 53 mmol) 及びPdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ 付加体 (43 mg、0 . 053 mmol) の混合物を含有するバイアルにシリンジによって加えた。バイアルに蓋をし、反応混合物を60 にて一晩加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで逐次的に洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中の0 ~ 100% EtOAcで溶出）によって精製し、tert - ブチル 4 - ((3 - ((3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (572 mg、1 . 42 mmol、70%収率) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 403 . 1。

30

【 0316 】

ステップ4 : tert - ブチル 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (実施例 1 a)

炭酸セシウム (607 mg、1 . 86 mmol) を、tert - ブチル 4 - ((3 - ((3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、1 . 24 mmol) 及びCDI (504 mg、3 . 11 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 懸濁液に室温にて加えた。次いで、反応混合物を蓋をしたバイアルにおいて90 にて24時間加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで逐次的に洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中の3 : 1 EtOAc : EtOHで溶出）によって精製し、tert - ブチル 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (380 mg、0 . 887 mmol、71%収率) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS [M + H] ⁺ : 429 . 3。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄)

40

50

. 67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 1.79 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 1.5 Hz, 9H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0317】

ステップ5: 1 - (5 - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩 (実施例1b) HClの溶液 (ジオキサン中4.0M、4mL、16mmol)を、tert - ブチル 4 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 5 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (250mg、0.583mmol)に加え、混合物を室温にて2時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮し、粗1 - (5 - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩 (215mg、粗製物)を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。試料をACN/水/0.1% TFAを使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥し、1 - (5 - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンのトリフルオロ酢酸塩を得た。LCMS [M+H]⁺: 329.3。¹H NMR (500MHz, メタノール - d4) 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 4H), 2.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 3H), 1.57 - 1.35 (m, 2H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0318】

ステップ6: 1 - (5 - ((1 - (シクロヘキシルメチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (実施例1) トリエチルアミン (0.011mL、0.077mmol)を、1 - (5 - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩 (28mg、0.077mmol)及びシクロヘキサンカルバルデヒド (17.2mg、0.153mmol)のDCM (2mL)溶液に室温にて加えた。反応混合物を室温にて5分間撹拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (48.8mg、0.230mmol)を加えた。反応物を室温にて60分間撹拌し、次いで、飽和水性NaHCO₃の溶液でクエンチした。混合物をDCMで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、1ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/水/0.1% TFAを使用した逆相HPLCによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥し、1 - (5 - ((1 - (シクロヘキシルメチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンのトリフルオロ酢酸塩 (16.2mg、0.029mmol、38%収率)を得た。LCMS [M+H]⁺: 425.3。¹H NMR (500MHz, メタノール - d4) 7.58 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 6H), 2.65 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 5H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.45 (q, J = 13.7 Hz, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 1.13 (td, J = 12.7, 9.4, 3.2 Hz, 1H), 1.00 - 0.87 (m, 2H), N

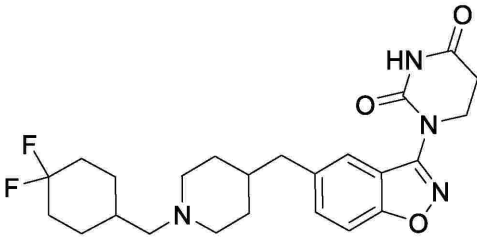
Hプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【 0 3 1 9 】

下記の表における化合物は、ステップ 6 において適当な市販のアルデヒドを使用して、実施例 1 の方法によって調製した。

【 0 3 2 0 】

【 表 6 】

実施例 番号	構造	質量 M+H	¹ H NMR
2	 <p data-bbox="331 891 823 1055">1-(5-((1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	461.9	<p data-bbox="963 533 1364 1131">(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 8H), 1.46 (q, J = 12.1, 11.7 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 12.6 Hz, 2H), NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。</p>

10

20

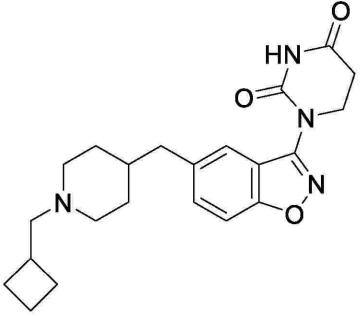
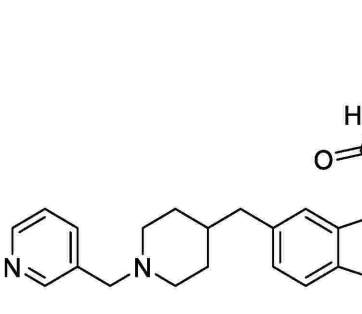
【 0 3 2 1 】

30

40

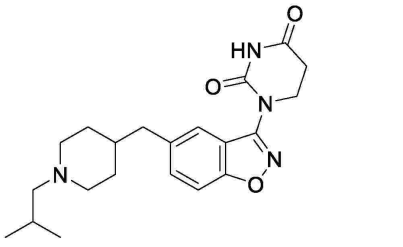
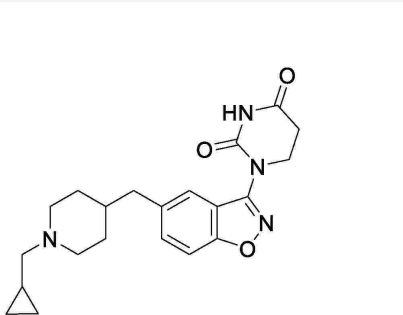
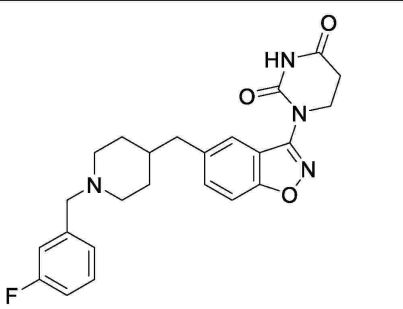
50

【表 7】

3	 <p>1-(5-((1-(シクロプロチルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	397.3	<p>(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 6.4, 6.0 Hz, 4H), 2.73 - 2.59 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.77 (tt, J = 8.3, 5.8 Hz, 6H), 1.38 (q, J = 13.3 Hz, 2H).</p>	10
4	 <p>1-(5-((1-(ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	420.1	<p>(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.74 (dt, J = 10.7, 5.2 Hz, 4H), 2.60 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 13.6 Hz, 2H).</p>	20
			30	

【 0 3 2 2 】

【表 8】

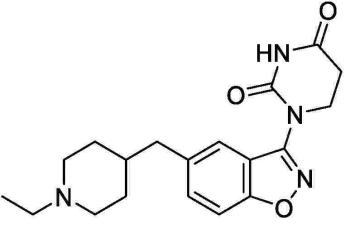
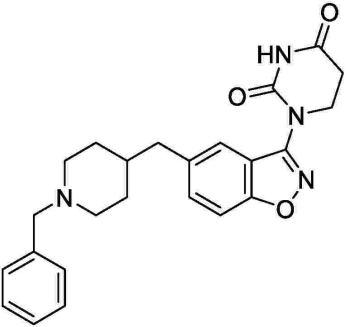
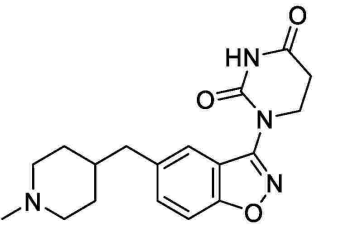
5	 <p>1-(5-((1-イソブチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	385.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.75 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.26 - 2.96 (m, 2H), 2.83 (dt, J = 25.5, 6.6 Hz, 6H), 2.69 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.03 (tt, J = 15.8, 8.2 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 1.49 (q, J = 13.2, 12.6 Hz, 2H), 0.95 (dd, J = 17.0, 6.5 Hz, 6H).	10
6	 <p>1-(5-((1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	383.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.85 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 13.5 Hz, 3H), 1.35 (q, J = 14.1, 13.7 Hz, 2H), 0.96 (ddt, J = 12.7, 8.2, 4.3 Hz, 1H), 0.61 - 0.46 (m, 2H), 0.33 - 0.17 (m, 2H).	20
7	 <p>1-(5-((1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	437.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.56 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 15.5, 8.6 Hz, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.38 (q, J = 13.6 Hz, 2H), NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。	30

40

【 0 3 2 3 】

50

【表 9】

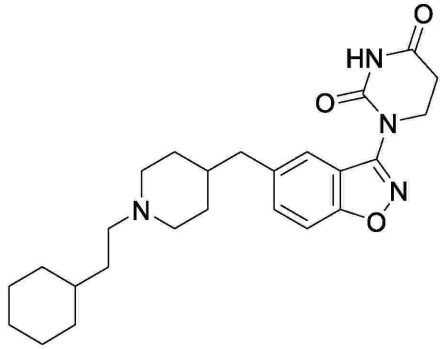
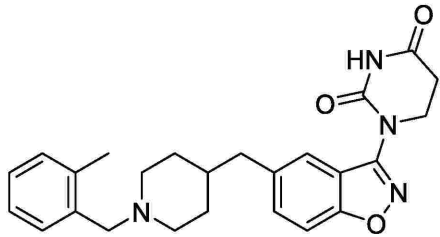
8	 <p>1-(5-((1-エチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	357.4	<p>(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 1H), 3.06 (qd, J = 7.3, 4.9 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 6.4, 5.6 Hz, 4H), 2.69 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.39 (q, J = 12.5, 11.7 Hz, 2H), 1.21 (dt, J = 11.3, 6.4 Hz, 3H).</p>	10
9	 <p>1-(5-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	419.3	<p>(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.68 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 7H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.49 (q, J = 13.6 Hz, 2H), NH プロTONは溶媒交換によって観察されない。</p>	20
10	 <p>1-(5-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	343.2	<p>(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (ddd, J = 8.7, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.68 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 3H), 1.38 (q, J = 13.2 Hz, 2H).</p>	30

40

【 0 3 2 4 】

50

【表 10】

11	 <p>1-(5-((1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	439.4	<p>(500 MHz, メタノール-d4) δ 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.65 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 29.4, 12.2 Hz, 5H), 1.50 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (q, J = 13.4 Hz, 2H), 1.28 - 1.07 (m, 5H), 0.90 (q, J = 11.9 Hz, 2H), NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。</p>
12	 <p>1-(5-((1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	433.2	<p>(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 (s, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 22.3 Hz, 4H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.28 (s, 4H), 1.87 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 14.1 Hz, 2H).</p>

10

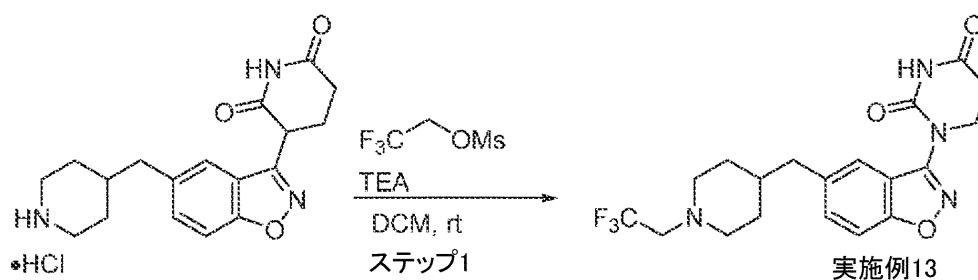
20

30

【0325】

実施例13 . 1 - (5 - ((1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製

【化71】



40

ステップ1 . 1 - (5 - ((1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4

50

(1H, 3H) - ジオン

2, 2, 2 - トリフルオロエチルメタンスルホネート (120 mg、0.68 mmol) を、1 - (5 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩 (150 mg、0.45 mmol) 及び Et₃N (0.19 mL、1.4 mmol) の DCM (7 mL) 溶液に室温にて加えた。混合物を室温にて36時間攪拌し、次いで、DCM及び水で希釈した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物を逆相 HPLC: AT LANTIS (250 mm × 21.2 mm)、5.0 μ、A = 水中の 0.1% HCOOH、B = MeCN、流量: 20 mL / 分によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥し、1 - (5 - ((1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (46 mg、0.11 mmol、24% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 411.2。HPLC: Rt = 5.70 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.86 (br s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.80 - 2.77 (m, 2H), 2.62 - 2.60 (m, 2H), 2.22 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 2H)。

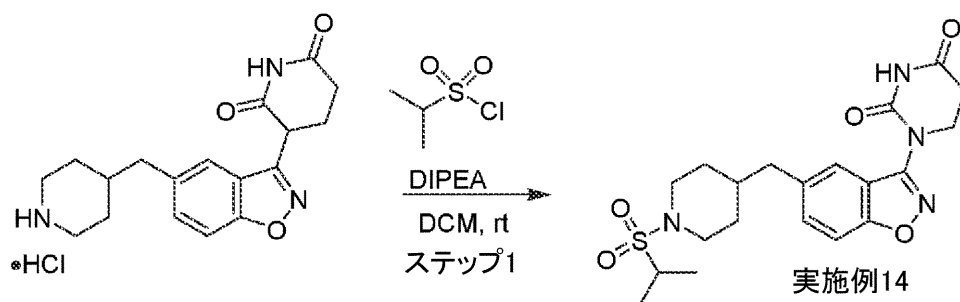
10

【0326】

20

実施例 14. 1 - (5 - ((1 - (イソプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化72】



30

ステップ 1. 1 - (5 - ((1 - (イソプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

DIPEA (0.048 mL、0.27 mmol) 及びプロパン - 2 - スルホニルクロリド (0.0074 mL、0.066 mmol) を、1 - (5 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩 (20 mg、0.055 mmol) の DCM (1.5 mL) 溶液に室温にて加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した。さらなる DIPEA (0.048 mL、0.27 mmol) 及びプロパン - 2 - スルホニルクロリド (0.0074 mL、0.066 mmol) を加え、混合物を45分間攪拌し、次いで、DCMで希釈し、水及びブラインで逐次的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を DMSO に溶解し、1 ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN / 水 / 0.1% TFA を使用して逆相 HPLC によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥し、1 - (5 - ((1 - (イソプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンのトリフルオロ酢酸塩 (6.8 mg、0.012 mmol、22% 収率) を得た。LCMS [M+H]⁺: 435.3。¹H NMR (500 MHz, メタノール

40

50

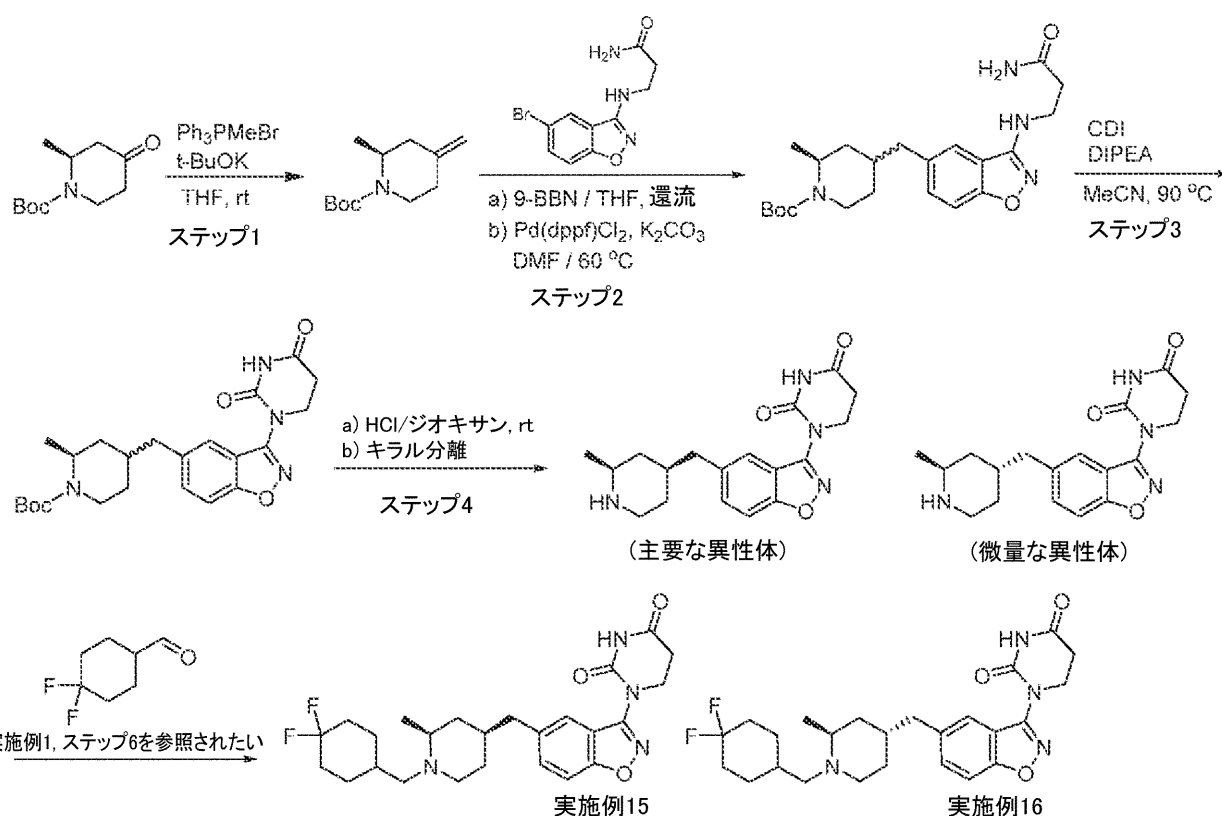
- d 4) 7 . 5 6 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 3 6 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 0 6 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 3 . 6 5 (d , J = 1 2 . 7 H z , 2 H) , 3 . 1 5 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 2 . 8 3 - 2 . 7 0 (m , 4 H) , 2 . 6 1 (d , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 1 . 6 2 (t , J = 1 7 . 1 H z , 3 H) , 1 . 2 2 - 1 . 1 5 (m , 8 H) , NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【 0 3 2 7 】

実施例 1 5 . 1 - (5 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン及び実施例 1 6 . 1 - (5 - ((2 S , 4 R) - 1 - ((4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

10

【 化 7 3 】



20

30

ステップ 1 . ステップ 1 . tert - ブチル (S) - 2 - メチル - 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート

THF (2 0 m L) 中の乾燥 t - B u O K (1 . 5 8 g , 1 4 . 1 m m o l) に、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (5 . 0 2 g , 1 4 . 0 7 m m o l) を 0 にて加え、次いで、混合物を室温にて2時間攪拌した。混合物を0 に冷却し、tert - ブチル (S) - 2 - メチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 g , 9 . 3 8 m m o l) のTHF (5 m L) 溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を室温にて14時間攪拌した。反応混合物を飽和水性NH₄Clの溶液 (5 0 m L) でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 % EtOAc / 石油エーテルで溶出) によって精製し、tert - ブチル (S) - 2 - メチル - 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 7 g , 8 . 1 m m o l , 8 6 % 収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 4 . 8 5 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 4 . 7 4 (

40

50

d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.17 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 2.00 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0328】

ステップ2. tert-ブチル(2S)-4-((3-((3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

a) tert-ブチル(S)-2-メチル-4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート(0.74g、3.5mmol)を含有するバイアルを窒素で15分間パージし、次いで、9-BBNの溶液(THF中の0.5M、14.0mL、7.02mmol)を加えた。バイアルに蓋をし、混合物を80℃にて3.5時間加熱し、次いで、室温に冷却した。

b) パートaからの反応混合物を、DMF(5mL)及び水(2.5mL)中の3-((5-プロモベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンアミド(1.0g、3.5mmol)、K₂CO₃(726mg、5.26mmol)及びPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加体(57mg、0.070mmol)の混合物を含有するバイアルにシリンジによって加えた。バイアルに蓋をし、反応混合物を90℃にて14時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで逐次的に洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の5%MeOHで溶出)によって精製し、tert-ブチル(2S)-4-((3-((3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(1.0g、2.4mmol、69%収率)をシス(主要)及びトランス(微量)異性体の混合物として得た。LCMS[M+H]⁺: 417.6。

【0329】

ステップ3. tert-ブチル(2S)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

CDI(1.39g、8.62mmol)及びDIPEA(1.5mL、8.62mmol)を、tert-ブチル(2S)-4-((3-((3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(900mg、2.15mmol)のアセトニトリル(20mL)溶液に室温にて加えた。次いで、反応混合物を90℃にて8時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中の70%EtOAcで溶出)によって最初に精製し、次いで、逆相HPLCによって再精製した：移動相：A=水中の0.1%HCOOH、B=CH₃CN、カラム：JUPITER Phenomenex(250mm×21.2mm)、4.0μ。生成物を含有する画分を濃縮し、tert-ブチル(2S)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(280mg、0.633、29%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺: 443.1。

【0330】

ステップ4. 1-(5-((2S,4S)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン及び1-(5-((2S,4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン。

HClの溶液(ジオキサン中4.0M、3mL)を、tert-ブチル(2S)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]

イソオキサゾール - 5 - イル)メチル) - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート
 の溶液 (0.25 g、0.56 mmol) に滴下で加え、混合物を室温にて4時間撹拌し
 た。次いで、反応物を濃縮し、残渣を飽和水性NaHCO₃の溶液を加えることによつて
 塩基性化した。混合物をDCMで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で
 乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物をシス(主要)及びトランス(微量)異性体の混合
 物として得た。異性体をキラルHPLCによつて分離した：カラム：CHIRALPAK
 IH、250MM×20MM×5ミクロン、移動相：ヘキサン(A)EtOH：MeOH
 、1：1中の0.1%DEA、(B)、流量；15ML、均一濃度：75(A)：25(B)、
 賦形剤：エタノール - 8ML、注入量 - 0.5ML、操作時間 - 28分。収集した
 画分を減圧下で濃縮して、

10

化合物1：1 - (5 - ((2S, 4S) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル)
 ベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4(1H, 3H)
 - ジオン(70mg、0.20mmol、35%)；LCMS[M+H]⁺：343.1
 ；HPLC：(6.03分)

化合物2：1 - (5 - ((2S, 4R) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル)
 ベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4(1H, 3H)
 - ジオン(30mg、0.087mmol、15%)；LCMS[M+H]⁺：343.2
 ；HPLC：(7.20分)

を得た。

20

【0331】

ステップ5.

従前のステップにおいて分離した異性体は、4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 -
 カルバルデヒドを使用して、実施例1、ステップ6の条件と別々に処理し、それぞれの生
 成物を得た。

【0332】

実施例15. 1 - (5 - ((2S, 4S) - 1 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシ
 ル)メチル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾー
 ル - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4(1H, 3H) - ジオン

LCMS[M+H]⁺：475.1。¹H NMR(400MHz, メタノール - d₄)
 7.68(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.7Hz, 1H),
 7.47(dd, J = 8.6, 1.7Hz, 1H), 4.17(t, J = 6.6Hz, 2
 H), 3.53(d, J = 12.7Hz, 1H), 3.21 - 3.11(m, 1H), 3
 .05(s, 1H), 2.88(t, J = 6.6Hz, 2H), 2.73(d, J = 7.
 0Hz, 4H), 2.07(s, 2H), 1.87(dt, J = 28.3, 14.9Hz
 , 8H), 1.55 - 1.27(m, 7H), NHプロトンは溶媒交換によつて観察され
 ない。

30

【0333】

実施例16. 1 - (5 - ((2S, 4R) - 1 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシ
 ル)メチル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾー
 ル - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4(1H, 3H) - ジオン

LCMS[M+H]⁺：475.1。¹H NMR(400MHz, メタノール - d₄)
 7.68(s, 1H), 7.54(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.51 - 7.4
 4(m, 1H), 4.17(t, J = 6.7Hz, 2H), 3.74(s, 1H), 3.
 24(s, 2H), 3.02(d, J = 5.8Hz, 2H), 2.88(t, J = 6.6
 Hz, 2H), 2.76(d, J = 7.2Hz, 2H), 2.13(d, J = 32.9H
 z, 3H), 1.97 - 1.73(m, 8H), 1.63(d, J = 20.5Hz, 1H
), 1.45 - 1.28(m, 5H), NHプロトンは溶媒交換によつて観察されない。

40

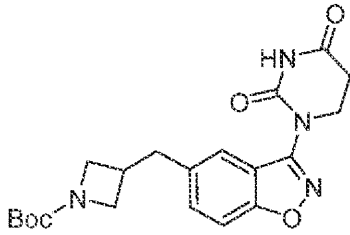
【0334】

実施例17. tert - ブチル3 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン
 - 1(2H) - イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール - 5 - イル)メチル)アゼチジン -

50

1 - カルボキシレート

【化 7 4】



10

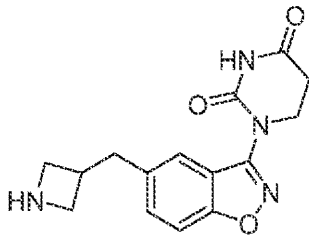
実施例 1、ステップ 3 ~ 4 の方法によって、tert - ブチル 3 - メチレンアゼチジン - 1 - カルボキシレートから調製。LCMS [M + H]⁺: 401.0。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 7.69 (s, 1H), 7.49 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.16 (td, J = 6.7, 1.4 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0335】

実施例 18.1 - (5 - (アゼチジン - 3 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

20

【化 7 5】



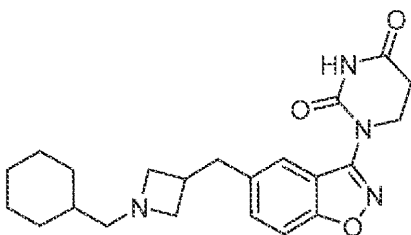
実施例 1、ステップ 5 の方法によって実施例 17 から調製。LCMS [M + H]⁺: 301.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 7.77 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 2.91 (dt, J = 16.0, 6.4 Hz, 4H), 2.43 (s, 1H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0336】

実施例 19.1 - (5 - ((1 - (シクロヘキシルメチル)アゼチジン - 3 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

40

【化 7 6】



50

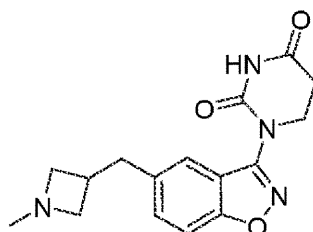
実施例 1、ステップ 6 の方法によって実施例 18 から調製。LCMS [M+H]⁺: 397.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.95 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.22 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.81 - 1.58 (m, 6H), 1.25 (dt, J = 29.2, 12.4 Hz, 3H), 1.00 (q, J = 12.0, 11.3 Hz, 2H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0337】

10

実施例 20. 1 - (5 - ((1 - メチルアゼチジン - 3 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化77】



20

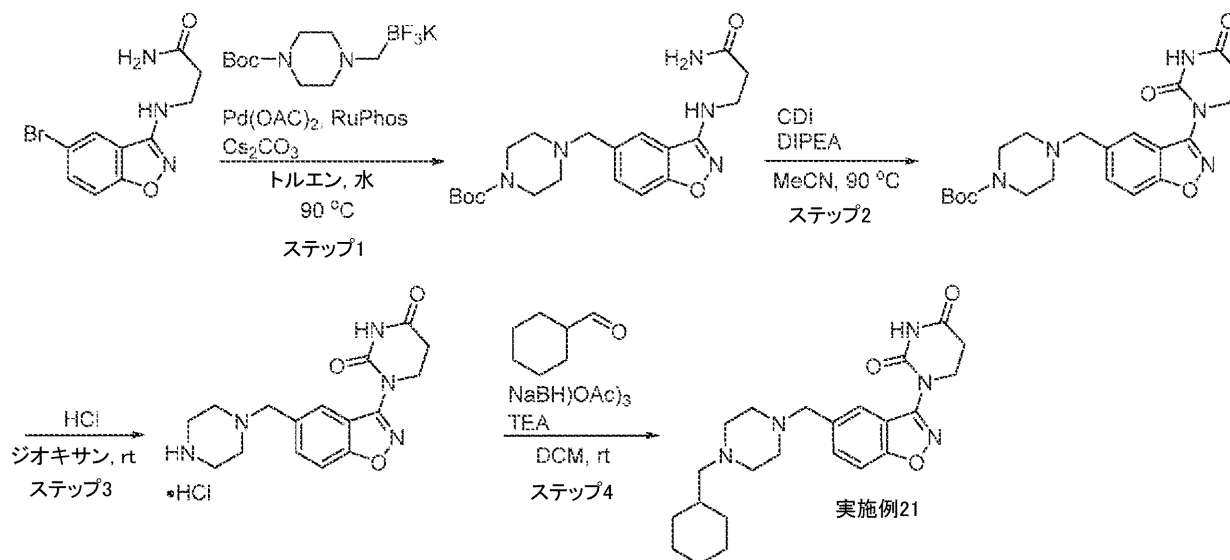
アセトアルデヒドを使用して実施例 1、ステップ 6 の方法によって実施例 18 から調製。LCMS [M+H]⁺: 315.4。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 3.09 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 5H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0338】

実施例 21. 1 - (5 - ((4 - (シクロヘキシルメチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

30

【化78】



40

ステップ 1. tert - ブチル 4 - ((3 - ((3 - アミノ - 3 - オキソプロピル)アミ

50

ノ) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

3 - ((5 - ブロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド (1 2 5 m g , 0 . 4 4 m m o l) のトルエン (4 m L) 及び水 (0 . 4 m L) 懸濁液に、室温にて Cs_2CO_3 (5 7 3 m g , 1 . 7 6 m m o l) 、カリウム { [4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル] メチル } (トリフルオロ) ボレート (2 6 9 m g , 0 . 8 8 m m o l) 及び $RuPhos$ (4 1 m g , 0 . 0 8 8 m m o l) 、それに続いて $Pd(OAc)_2$ (9 . 9 m g , 0 . 0 4 4 m m o l) を加えた。混合物を 90 にて 3 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、 $EtOAc$ 及び水に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中の 0 ~ 1 0 0 % の 3 : 1 $EtOAc$: $EtOH$ で溶出) によって精製し、*tert* - ブチル 4 - ((3 - ((3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 0 0 m g , 0 . 2 4 8 m m o l , 5 6 % 収率) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 4 0 4 . 4 。 ¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d 4) 7 . 7 0 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d d , J = 8 . 6 , 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 3 . 6 9 - 3 . 5 9 (m , 4 H) , 3 . 4 5 (s , 4 H) , 2 . 6 5 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 2 . 4 4 (t , J = 5 . 2 H z , 4 H) , 1 . 4 7 (s , 9 H) , NH プロTON は溶媒交換によって観察されない。

【 0 3 3 9 】

ステップ 2 . *tert* - ブチル 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

$DIPEA$ (1 8 9 m g , 1 . 4 7 m m o l) 及び CDI (3 1 7 m g , 1 . 9 6 m m o l) を、*tert* - ブチル 4 - ((3 - ((3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 0 0 m g , 0 . 4 9 m m o l) のアセトニトリル (2 0 m L) 溶液に室温にて加えた。次いで、反応混合物を 90 にて 8 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中の 7 0 % $EtOAc$ で溶出) によって精製し、*tert* - ブチル 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 2 0 m g , 0 . 2 7 9 m m o l , 5 7 % 収率) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 4 3 0 . 2 。

【 0 3 4 0 】

ステップ 3 . 1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩

HCl の溶液 (ジオキサン中 4 . 0 M , 2 m L , 8 m m o l) を、*tert* - ブチル 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 2 0 m g , 0 . 2 7 9 m m o l) の DCM (5 m L) 溶液に加え、混合物を室温にて 1 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩 (1 3 0 m g , 粗製物) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 3 3 0 . 1 。

【 0 3 4 1 】

ステップ 4 . 1 - (5 - ((4 - (シクロヘキシルメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

トリエチルアミン (1 6 4 m g , 1 . 6 3 m m o l) を、1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4

10

20

30

40

50

(1H, 3H) - ジオン塩酸塩 (180 mg、0.546 mmol) 及びシクロヘキサンカルバルデヒド (122 mg、1.09 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に室温にて加えた。反応混合物を室温にて10分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (347 mg、1.63 mmol) を加えた。反応物を室温にて2時間攪拌し、次いで、DCM及び水で希釈した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、1ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/水/0.1%ギ酸を使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥し、1 - (5 - ((4 - (シクロヘキシルメチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンのギ酸塩 (80 mg、0.188 mmol、34%収率) を得た。LCMS [M + H]⁺: 426.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.89 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (m, 8H), 2.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.65 (q, J = 14.2, 13.0 Hz, 5H), 1.45 (ddd, J = 11.0, 7.5, 3.6 Hz, 1H), 1.16 (h, J = 13.0 Hz, 3H), 0.80 (q, J = 11.5 Hz, 2H).

10

【0342】

下記の表における化合物は、ステップ4において適当な市販のアルデヒドを使用して実施例21の方法によって調製した。

20

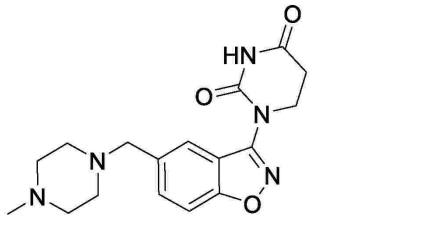
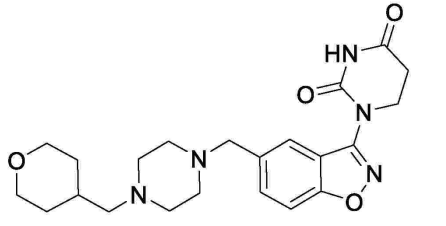
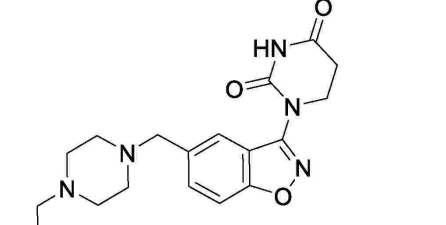
【0343】

30

40

50

【表 1 1】

実施例 番号	構造	質量 M+H	¹ H NMR
22	 <p>1-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	344.3	(300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (s, 1H), 7.72 - 7.44 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.95 - 2.79 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。
23	 <p>1-(5-((4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	428.2	(300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (s, 1H), 7.74 - 7.40 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.40 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 23.1 Hz, 5H), 2.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.67 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.26 (q, J = 13.8, 12.4 Hz, 2H), NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。
24	 <p>1-(5-((4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	386.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 7.93 - 7.57 (m, 3H), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.82 (t, J = 6.6 Hz, 8H), 2.56 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H). (3つのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭)

10

20

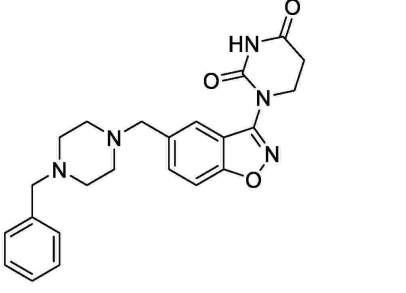
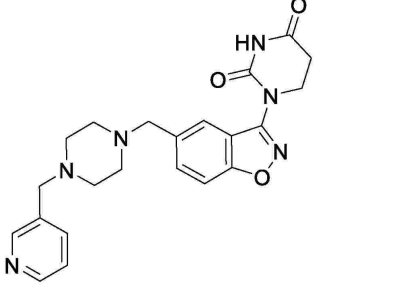
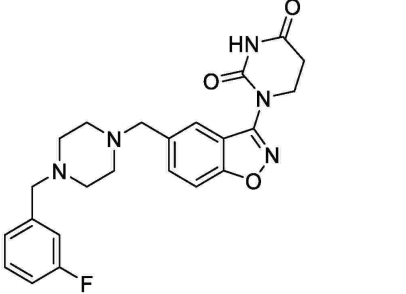
30

40

【 0 3 4 4 】

50

【表 1 2】

25	 <p>1-(5-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	420.1	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.08 (m, 5H), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.25 (s, 1H).	10
26	 <p>1-(5-((4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	421.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 - 10.81 (m, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.81 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 3.52 (m, 5H), 3.03 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.6 Hz, 3H).	20
27	 <p>1-(5-((4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	438.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 - 6.97 (m, 3H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 28.1 Hz, 8H).	30

40

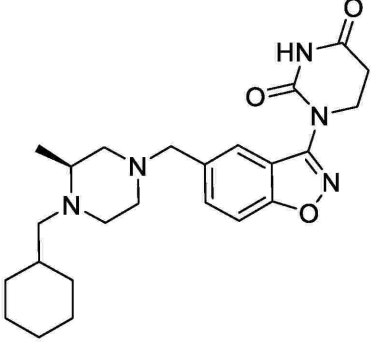
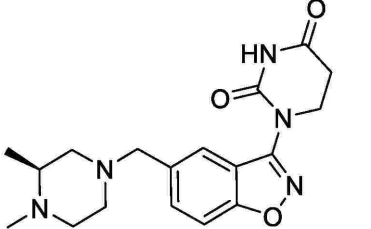
【0345】

下記の表における化合物は、ステップ1においてカリウム(S)-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート[Chem Med Chem, 2016, 11, 2640-2648を参照されたい]及びステップ4において適当な市販のアルデヒドを使用して実施例21の方法によって調製した。

【0346】

50

【表 1 3】

実施例 番号	構造	質量 M+H	¹ H NMR
28	 <p data-bbox="347 712 839 875">(S)-1-(5-((4-(シクロヘキシルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	440.2	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 – 3.68 (m, 2H), 3.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.14 – 2.83 (m, 6H), 2.78 – 2.35 (m, 4H), 1.78 (td, J = 28.1, 24.6, 11.8 Hz, 6H), 1.44 – 1.18 (m, 6H), 1.13 – 0.96 (m, 2H). NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。
29	 <p data-bbox="347 1178 839 1341">(S)-1-(5-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	358.3	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 (s, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 2.95 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H), NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。

【 0 3 4 7 】

10

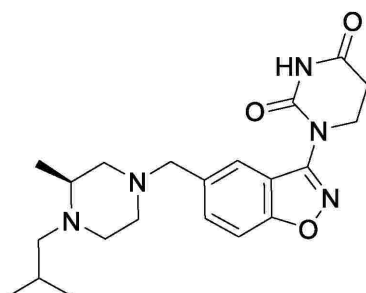
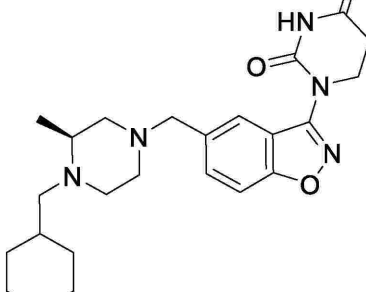
20

30

40

50

【表 1 4】

30	 <p>(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	400.2	<p>(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 2.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.33 (dd, J = 12.3, 9.3 Hz, 2H), 2.13 (dt, J = 37.2, 10.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.77 (m, 2H), 1.69 (td, J = 15.0, 13.8, 6.2 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.86 - 0.77 (m, 6H).</p>	10
31	 <p>(S)-1-(5-((3-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン</p>	442.3	<p>(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.29 (tdd, J = 11.5, 9.2, 2.1 Hz, 3H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.78 - 1.64 (m, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.24 (s, 6H).</p>	20 30

【0348】

下記の表における化合物は、ステップ1においてカリウム(S)-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート [ChemMedChem, 2016, 11, 2640-2648を参照されたい] 及びステップ4において適当な市販のアルデヒドを使用して実施例21の方法によって調製した。

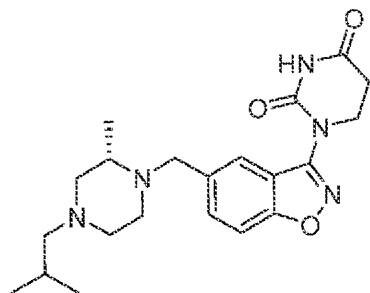
40

【0349】

実施例32.(S)-1-(5-((4-イソブチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

50

【化 7 9】



10

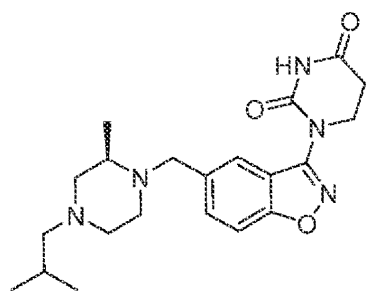
ステップ 1においてカリウム (S) - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレート [J . Med . Chem . 2012 , 55 , 7796 - 7816 を参照されたい] 及びステップ 4においてイソブチルアルデヒドを使用して実施例 21の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 400 . 0。¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 7 . 80 (s , 1 H) , 7 . 60 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 52 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 15 (q , J = 6 . 7 Hz , 3 H) , 3 . 32 (d , J = 3 . 1 Hz , 1 H) , 2 . 86 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 77 - 2 . 61 (m , 3 H) , 2 . 51 (s , 1 H) , 2 . 22 (t , J = 10 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 13 - 1 . 98 (m , 3 H) , 1 . 91 (t , J = 10 . 4 Hz , 1 H) , 1 . 77 (dt , J = 13 . 7 , 6 . 9 Hz , 1 H) , 1 . 18 (d , J = 6 . 2 Hz , 3 H) , 0 . 87 (d , J = 6 . 6 Hz , 6 H) , NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

20

【 0 3 5 0】

実施例 33 . (R) - 1 - (5 - ((4 - イソブチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 8 0】



30

ステップ 1においてカリウム (R) - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレート [J . Med . Chem . 2012 , 55 , 7796 - 7816 を参照されたい] 及びステップ 4においてイソブチルアルデヒドを使用して実施例 21の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 400 . 2。¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 7 . 82 (d , J = 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 61 (dd , J = 8 . 5 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 54 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 23 (d , J = 13 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 15 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 3 . 37 (d , J = 13 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 01 - 2 . 81 (m , 4 H) , 2 . 75 (dd , J = 9 . 4 , 3 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 65 (d , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 2 . 41 - 2 . 24 (m , 4 H) , 2 . 18 (t , J = 10 . 7 Hz , 1 H) , 1 . 85 (dq , J = 13 . 5 , 6 . 7 Hz , 1 H) , 1 . 23 (d , J = 6 . 4 Hz , 3 H) , 0 . 91 (d , J = 6 . 6 Hz , 6 H) , NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

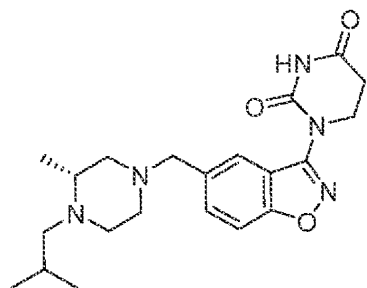
40

【 0 3 5 1】

50

実施例 34 . (R) - 1 - (5 - ((4 - イソブチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 8 1】



10

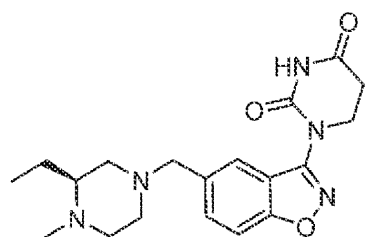
ステップ 1 においてカリウム (R) - ((4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレート及びステップ 4 においてイソブチルアルデヒドを使用して実施例 21 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 400.3。¹H NMR (400 MHz , メタノール - d 4) 7.82 (s , 1 H) , 7.63 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) , 7.55 (d , J = 8.6 Hz , 1 H) , 4.17 (t , J = 6.7 Hz , 2 H) , 3.62 (t , J = 4.5 Hz , 2 H) , 2.90 (q , J = 8.3 , 6.6 Hz , 3 H) , 2.84 - 2.60 (m , 2 H) , 2.48 (dd , J = 26.8 , 15.9 Hz , 2 H) , 2.28 (d , J = 7.3 Hz , 2 H) , 2.17 - 1.92 (m , 2 H) , 1.80 (s , 1 H) , 1.02 (d , J = 6.2 Hz , 3 H) , 0.91 (t , J = 6.5 Hz , 6 H) , NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。

20

【0352】

実施例 35 . (S) - 1 - (5 - ((3 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 8 2】



30

ステップ 1 においてカリウム (S) - ((4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレート及びステップ 4 においてアセトアルデヒドを使用して実施例 21 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 372.3。¹H NMR (400 MHz , メタノール - d 4) 7.84 (d , J = 1.6 Hz , 1 H) , 7.64 (dd , J = 8.6 , 1.8 Hz , 1 H) , 7.57 (d , J = 8.6 Hz , 1 H) , 4.17 (t , J = 6.7 Hz , 2 H) , 3.75 (d , J = 13.0 Hz , 1 H) , 3.67 (d , J = 13.0 Hz , 1 H) , 3.18 (d , J = 11.9 Hz , 1 H) , 2.99 (d , J = 12.3 Hz , 1 H) , 2.88 (t , J = 6.6 Hz , 4 H) , 2.73 (s , 1 H) , 2.64 (s , 3 H) , 2.43 (s , 1 H) , 2.19 (d , J = 12.0 Hz , 1 H) , 1.84 (ddd , J = 14.1 , 7.5 , 3.5 Hz , 1 H) , 1.53 (s , 1 H) , 0.92 (t , J = 7.4 Hz , 3 H) , NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。

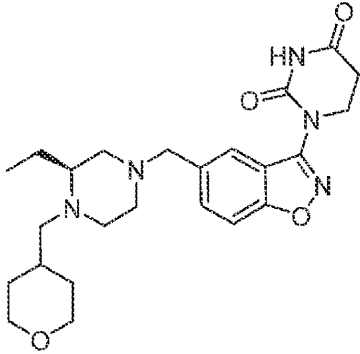
40

【0353】

50

実施例 36 . (S) - 1 - (5 - ((3 - エチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 8 3】



10

ステップ 1 においてカリウム (S) - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - エチルピペラジン - 1 - イル)メチル)トリフルオロボレート及びステップ 4 においてテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルバルデヒドを使用して実施例 21 の方法によって調製。LCMS [M + H]⁺: 456.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.81 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 3.23 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.49 (d, J = 48.5 Hz, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.81 - 1.53 (m, 4H), 1.29 (pd, J = 11.9, 4.5 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

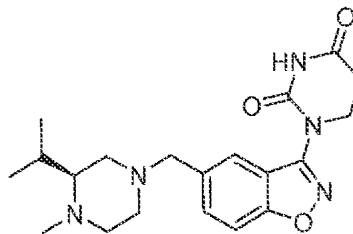
20

【0354】

実施例 37 . (S) - 1 - (5 - ((3 - イソプロピル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

30

【化 8 4】



40

ステップ 1 においてカリウム (S) - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)トリフルオロボレート及びステップ 4 においてアセトアルデヒドを使用して実施例 21 の方法によって調製。LCMS [M + H]⁺: 386.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.46 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.10 (dt, J = 12.4, 2.6 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 2H)

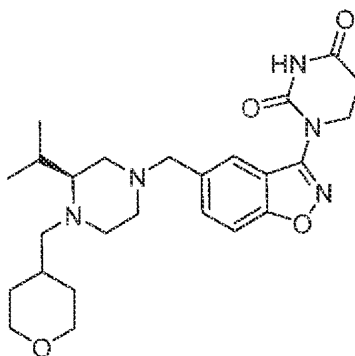
50

), 1.29 (s, 3H), 0.97 (dd, J = 14.8, 7.0 Hz, 6H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0355】

実施例38. (S)-1-(5-(3-イソプロピル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化85】



10

ステップ1においてカリウム((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート及びステップ4においてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒドを使用して実施例21の方法によって調製。LCMS [M+H]⁺: 470.4。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.74 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.77 (s, 1H), 2.49 - 2.09 (m, 4H), 1.91 - 1.72 (m, 2H), 1.60 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.24 (ddd, J = 34.5, 12.4, 8.1 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 18.7, 6.7 Hz, 6H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

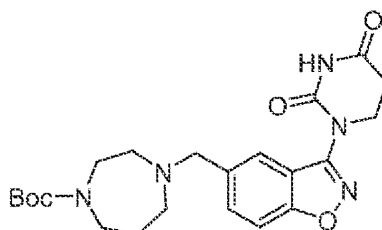
20

30

【0356】

実施例39. tert-ブチル4-(3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

【化86】



40

ステップ1においてカリウム((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)トリフルオロボレートを使用して実施例21、ステップ1~2の方法によって調製。LCMS [M+H]⁺: 444.0。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 4H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 4H), 1.82 (s, 2H), 1.46 (

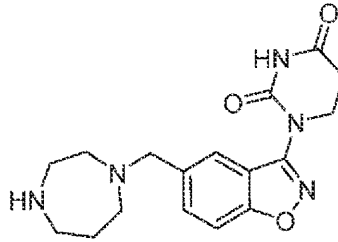
50

d, J = 4.4 Hz, 9H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0357】

実施例40. 1 - (5 - ((1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化87】



10

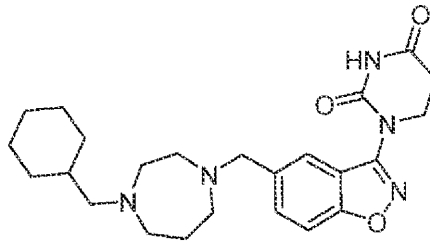
実施例21、ステップ3の方法によって実施例39から調製。LCMS [M+H]⁺: 343.9。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 2H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0358】

20

実施例41. 1 - (5 - ((4 - (シクロヘキシルメチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化88】



30

実施例21、ステップ4の方法によって実施例40から調製。LCMS [M+H]⁺: 440.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.85 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 4H), 2.93 - 2.66 (m, 7H), 1.97 (s, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 5H), 1.38 - 1.19 (m, 4H), 1.06 - 0.88 (m, 3H), NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

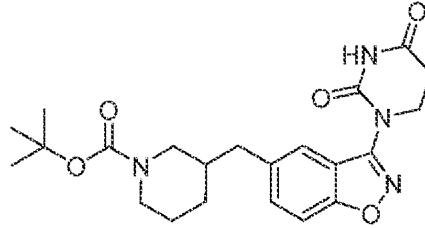
【0359】

40

実施例42. tert - ブチル 3 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 5 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

50

【化 8 9】

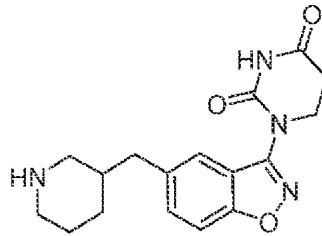


実施例 1 a の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 3 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート を、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M + H - tBu]⁺ : 373.1。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.84 (br s, 2H), 2.88 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 1.85 - 1.62 (m, 3H), 1.38 (m, 1H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

【0360】

実施例 43.1 - (5 - (ピペリジン - 3 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2,4(1H, 3H) - ジオンの調製 20

【化 90】

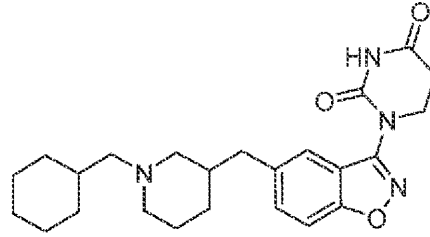


実施例 1 b の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 3 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート を、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺ : 329.9。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.42 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 12.6, 3.7 Hz, 1H), 2.96 - 2.63 (m, 6H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.89 (t, J = 17.1 Hz, 2H), 1.69 (tdd, J = 14.1, 8.8, 3.9 Hz, 1H), 1.39 - 1.24 (m, 1H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

【0361】

実施例 44.1 - (5 - ((1 - (シクロヘキシルメチル)ピペリジン - 3 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2,4(1H, 3H) - ジオンの調製 40

【化 9 1】

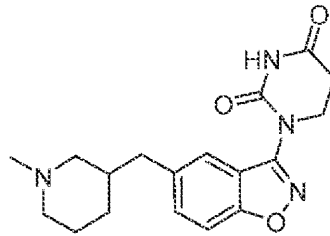


実施例 1 の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 3 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 425.3。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.38 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.97 - 2.62 (m, 8H), 2.16 (s, 1H), 1.99 - 1.63 (m, 9H), 1.38 - 1.14 (m, 4H), 1.00 (q, J = 12.1 Hz, 2H)。

【0362】

実施例 45.1 - (5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

【化 9 2】



実施例 1 の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 3 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、パラホルムアルデヒドを、ステップ 6 においてシクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 342.9。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.43 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.60 (m, 9H), 2.09 (ddt, J = 15.7, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 1.91 (dq, J = 13.6, 3.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.22 (qd, J = 12.6, 3.8 Hz, 1H)。

【0363】

実施例 46.1 - (5 - ((1 - イソブチルピペリジン - 3 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

10

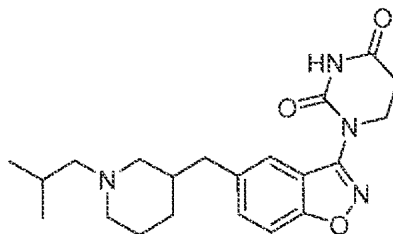
20

30

40

50

【化 9 3】



実施例 1 の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 3 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、イソブチルアルデヒドを、ステップ 6 においてシクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 384.9。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.45 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.63 (m, 8H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.86 (td, J = 30.3, 14.1 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.00 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 6H)。

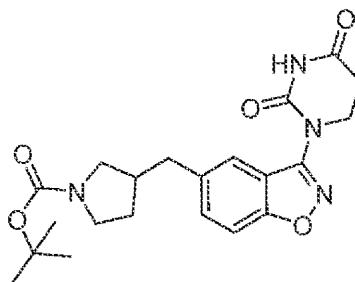
10

20

【0364】

実施例 47 . tert - ブチル 3 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 5 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【化 9 4】



30

実施例 1 a の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 3 - メチレンピロリジン - 1 - カルボキシレート、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 415.3。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.52 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.41 (dt, J = 16.8, 10.0 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

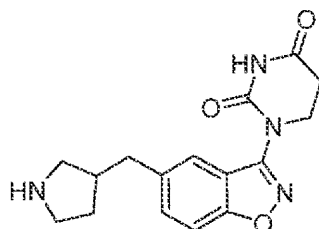
40

【0365】

実施例 48 . 1 - (5 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製

50

【化 9 5】



実施例 1 b の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 3 - メチレンピロリジン - 1 - カルボキシレート を、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 314.8。¹H NMR (300 MHz, cd3od) 8.53 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.83 (m, 6H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 13.1, 8.6 Hz, 1H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

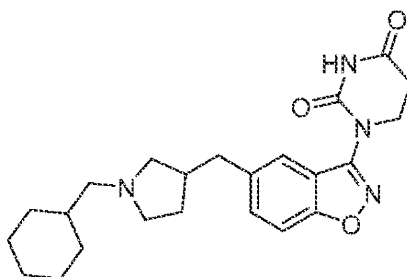
10

【0366】

実施例 49. 1 - (5 - ((1 - (シクロヘキシルメチル)ピロリジン - 3 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

20

【化 9 6】



30

実施例 1 の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 3 - メチレンピロリジン - 1 - カルボキシレート を、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 411.3。¹H NMR (300 MHz, cd3od) 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.04 (dd, J = 6.8, 4.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 5H), 2.79 - 2.63 (m, 1H), 2.26 - 2.07 (m, 1H), 1.95 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 6H), 1.27 (dt, J = 23.6, 12.4 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 12.3 Hz, 2H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

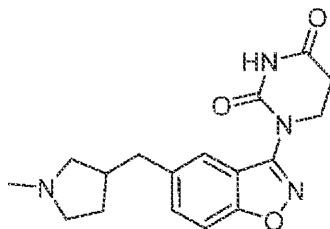
40

【0367】

実施例 50. 1 - (5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

50

【化 9 7】



実施例 1 の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 3 - メチレンピロリジン - 1 - カルボキシレート、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、パラホルムアルデヒドを、ステップ 6 においてシクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 329.2。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.10 (d, J = 23.9 Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 6H), 2.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

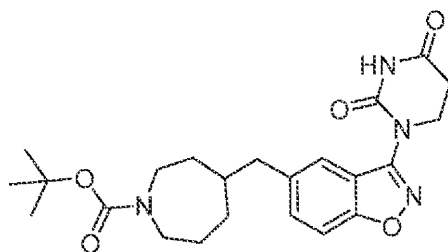
10

【0368】

実施例 51. tert - ブチル 4 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 5 - イル)メチル)アゼパン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【化 9 8】



実施例 1 a の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 4 - メチレンアゼパン - 1 - カルボキシレートを、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 443.2。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.53 (dp, J = 14.9, 4.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.15 (qd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (dt, J = 5.1, 2.5 Hz, 2H), 1.78 (dt, J = 18.0, 7.6 Hz, 4H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.44 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 9H), 1.34 (ddt, J = 18.7, 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 1H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

30

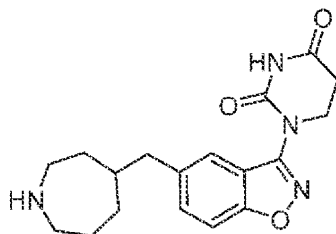
40

【0369】

実施例 52. 1 - (5 - (アゼパン - 4 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

50

【化 9 9】



実施例 1 b の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 4 - メチレンアゼパン - 1 - カルボキシレート、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 343.2。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.50 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.11 (dddd, J = 29.3, 13.5, 10.3, 2.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.73 (h, J = 6.8 Hz, 2H), 1.97 (dt, J = 16.5, 5.5 Hz, 4H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.35 (dt, J = 25.0, 12.2 Hz, 2H)。

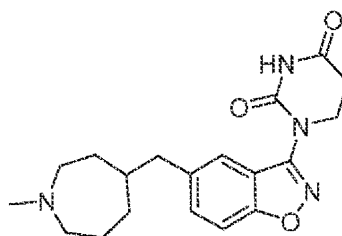
10

20

【0370】

実施例 53.1 - (5 - ((1 - メチルアゼパン - 4 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

【化 100】



30

実施例 1 の方法を使用して調製したが、ここで、tert - ブチル 4 - メチレンアゼパン - 1 - カルボキシレート、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、パラホルムアルデヒドを、ステップ 6 においてシクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 357.2。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.39 (s, 1H), 7.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 18.7, 5.8 Hz, 2H), 4.15 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 3.40 - 3.12 (m, 5H), 2.86 (dt, J = 10.1, 4.8 Hz, 4H), 2.71 (dq, J = 18.6, 10.0 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 44.1 Hz, 5H), 1.69 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.41 (q, J = 10.0 Hz, 1H)。

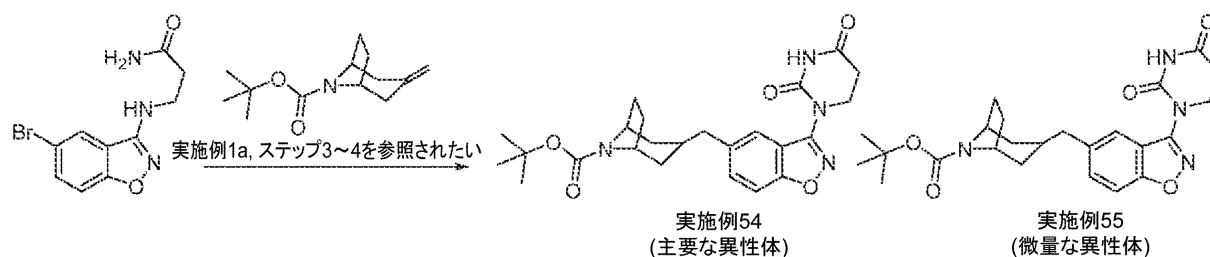
40

【0371】

実施例 54 及び 55. tert - ブチル (1R, 5S) - 3 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 5 - イル)メチル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボキシレートの調製

50

【化 1 0 1】



実施例 1 a の方法を使用して 3 - ((5 - ブロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミドから調製したが、ここで、tert - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - メチレン - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート

、ステップ 3 a において tert - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。異性体をキラル H P L C によって分離した：カラム：L U X C E L L U L O S E - 4、2 5 0 M M × 2 1 . 2 M M × 5 ミクロン、移動相：ヘキサン (A) E t O H : M e O H、1 : 1 中の 0 . 1 % H C O O H、(B)、流量；1 5 M L、均一濃度：6 0 (A) : 4 0 (B)。収集した画分を減圧下で濃縮し、

実施例 5 4 (主要な生成物) : tert - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (2 0 m g、0 . 0 4 4 m m o l) ; L C M S [M + H] ⁺ : 4 5 5 . 2 ; キラル H P L C : (1 2 . 5 分)。¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) 8 . 5 5 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (d d , J = 1 . 7 , 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d d , J = 8 . 7 , 0 . 7 H z , 1 H) , 7 . 4 4 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 1 6 (d d , J = 8 . 4 , 5 . 0 H z , 4 H) , 2 . 8 9 (t , J = 6 . 7 H z , 2 H) , 2 . 6 1 (d , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 2 . 1 8 (d p , J = 1 2 . 1 , 6 . 1 H z , 1 H) , 1 . 8 9 (s , 2 H) , 1 . 6 6 (d , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 1 . 5 4 (d , J = 1 3 . 1 H z , 2 H) , 1 . 4 5 (s , 1 1 H) .

実施例 5 5 (微量な生成物) : tert - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (1 0 m g、0 . 0 2 2 m m o l) ; L C M S [M + H - B o c] ⁺ : 3 5 5 . 2 ; キラル H P L C : (1 4 . 1 分)。¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) 7 . 6 6 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 0 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 4 4 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 1 6 (d d , J = 9 . 9 , 3 . 5 H z , 4 H) , 2 . 8 8 (t , J = 6 . 8 H z , 4 H) , 2 . 1 5 - 1 . 8 0 (m , 5 H) , 1 . 4 4 (s , 9 H) , 1 . 3 4 (d d d , J = 1 9 . 1 , 1 0 . 5 , 3 . 0 H z , 4 H) . N H は溶媒交換によって観察されないを得た。

【 0 3 7 2】

実施例 5 6 . 1 - (5 - (((1 R , 5 S) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製

10

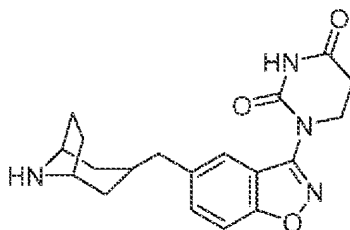
20

30

40

50

【化 1 0 2】



実施例 1 b、ステップ 5 の方法を使用して実施例 5 から調製したが、ここで、tert - ブチル (1 R, 5 S) - 3 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレートを、tert - ブチル 4 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 355 . 0。¹H NMR (300 MHz, cd3od) 7 . 68 (s, 1 H), 7 . 53 (d, J = 8 . 7 Hz, 1 H), 7 . 50 - 7 . 42 (m, 1 H), 4 . 17 (t, J = 6 . 7 Hz, 2 H), 3 . 99 (d, J = 5 . 1 Hz, 2 H), 2 . 88 (t, J = 6 . 7 Hz, 2 H), 2 . 71 (d, J = 7 . 0 Hz, 2 H), 2 . 27 - 2 . 14 (m, 1 H), 2 . 11 - 1 . 89 (m, 4 H), 1 . 82 - 1 . 69 (m, 2 H), 1 . 58 (t, J = 13 . 2 Hz, 2 H), 1 . 31 (d, J = 12 . 1 Hz, 1 H) . NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

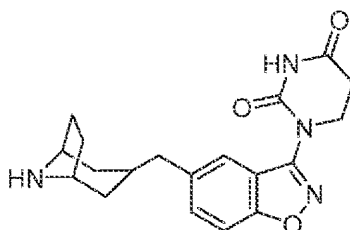
10

20

【 0 3 7 3 】

実施例 5 7 . 1 - (5 - (((1 R, 5 S) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンの調製

【化 1 0 3】



30

実施例 1 b、ステップ 5 の方法を使用して実施例 5 5 から調製したが、ここで、tert - ブチル (1 R, 5 S) - 3 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレートを、tert - ブチル 4 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 355 . 2。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7 . 72 (d, J = 1 . 7 Hz, 1 H), 7 . 55 (d, J = 8 . 6 Hz, 1 H), 7 . 50 (dd, J = 8 . 7, 1 . 7 Hz, 1 H), 4 . 17 (t, J = 6 . 7 Hz, 2 H), 3 . 99 (s, 2 H), 2 . 99 (d, J = 7 . 9 Hz, 2 H), 2 . 88 (t, J = 6 . 6 Hz, 2 H), 2 . 29 - 2 . 12 (m, 7 H), 1 . 76 (d, J = 14 . 4 Hz, 2 H) . NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

40

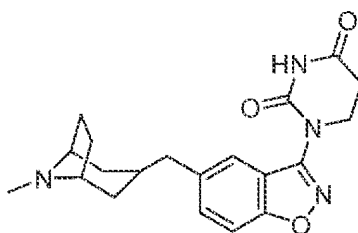
【 0 3 7 4 】

実施例 5 8 . 1 - (5 - (((1 R, 5 S) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロ

50

ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製

【化 1 0 4】



10

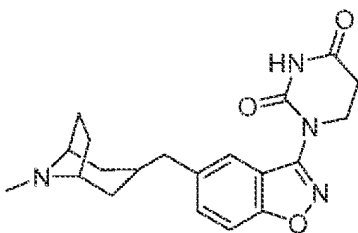
実施例 1、ステップ 6 の方法を使用して実施例 5 6 から調製したが、ここで、1 - (5 - (((1 R , 5 S) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンを、tert - ブチル 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに使用し、パラホルムアルデヒドを、シクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 369 . 2。¹H NMR (300 MHz , cd3od) 8 . 57 (s , 1 H) , 7 . 68 (s , 1 H) , 7 . 53 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 50 - 7 . 43 (m , 1 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 3 . 80 (s , 2 H) , 2 . 88 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 71 (d , J = 6 . 2 Hz , 5 H) , 2 . 23 (s , 3 H) , 1 . 95 (d , J = 8 . 6 Hz , 2 H) , 1 . 69 (dd , J = 28 . 5 , 15 . 9 Hz , 4 H) .

20

【 0 3 7 5】

実施例 5 9 . 1 - (5 - (((1 R , 5 S) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの調製

【化 1 0 5】



30

実施例 1、ステップ 6 の方法を使用して実施例 5 7 から調製したが、ここで、1 - (5 - (((1 R , 5 S) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンを、tert - ブチル 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに使用し、パラホルムアルデヒドを、シクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 369 . 2。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 8 . 54 (s , 1 H) , 7 . 74 - 7 . 69 (m , 1 H) , 7 . 54 (dd , J = 8 . 7 , 0 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 49 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 16 (t , J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 3 . 75 (s , 2 H) , 3 . 00 (d , J = 7 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 87 (t , J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 2 . 72 (s , 3 H) , 2 . 41 - 2 . 32 (m , 2 H) , 2 . 28 - 2 . 15 (m , 5 H) , 1 . 80 (d , J = 14 . 0 Hz , 2 H) .

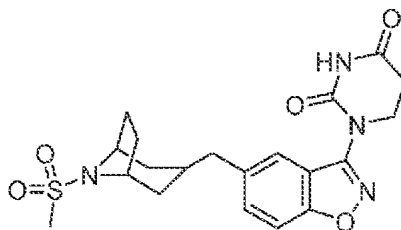
40

【 0 3 7 6】

実施例 6 0 . 1 - (5 - (((1 R , 5 S) - 8 - (メチルスルホニル) - 8 - アザビシ

50

クロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
【化106】



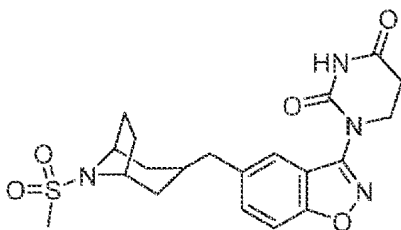
10

実施例14の方法を使用して実施例56から調製したが、ここで、1-(5-(1R,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、3-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの代わりに使用し、メタンスルホニルクロリドを、プロパン-2-スルホニルクロリドの代わりに使用した。LCMS[M+H]⁺:433.2。
¹H NMR(400MHz,DMSO) 10.88(s,1H),7.66-7.56(m,2H),7.49(dd,J=8.6,1.8Hz,1H),4.11-4.01(m,4H),2.89(s,3H),2.79(t,J=6.6Hz,2H),2.60(d,J=7.0Hz,2H),2.04-1.86(m,3H),1.63-1.49(m,4H),1.37(dd,J=12.9,10.4Hz,2H).

20

【0377】

実施例61.1-(5-(1R,5S)-8-(メチルスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
【化107】



30

実施例14の方法を使用して実施例57から調製したが、ここで、1-(5-(1R,5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、3-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの代わりに使用し、メタンスルホニルクロリドを、プロパン-2-スルホニルクロリドの代わりに使用した。LCMS[M+H]⁺:433.1。
¹H NMR(400MHz,DMSO) 10.87(s,1H),7.66-7.62(m,2H),7.51(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),4.07(dd,J=12.6,6.0Hz,4H),2.91(s,3H),2.80(q,J=7.0Hz,4H),2.09-1.94(m,5H),1.85(t,J=7.1Hz,2H),1.42(d,J=12.4Hz,2H).

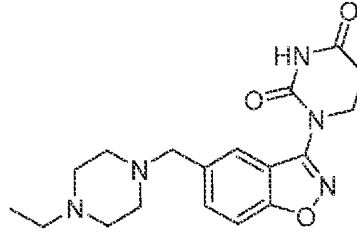
40

【0378】

実施例62.1-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

50

【化108】

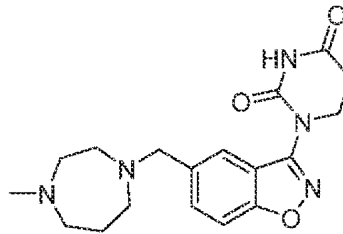


実施例21の方法によって調製したが、ここで、アセトアルデヒドを、ステップ4においてシクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 358.2。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.53 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 4H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0379】

実施例63. 1 - (5 - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの調製

【化109】



実施例21、ステップ4の方法によって実施例40から調製したが、ここで、パラホルムアルデヒドを、シクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 357.9。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 7.7, 5.9 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 16.2 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.88 (td, J = 6.7, 1.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 2H)。NHは溶媒交換によって観察されない。

【0380】

実施例64. (R) - 1 - (5 - ((4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

10

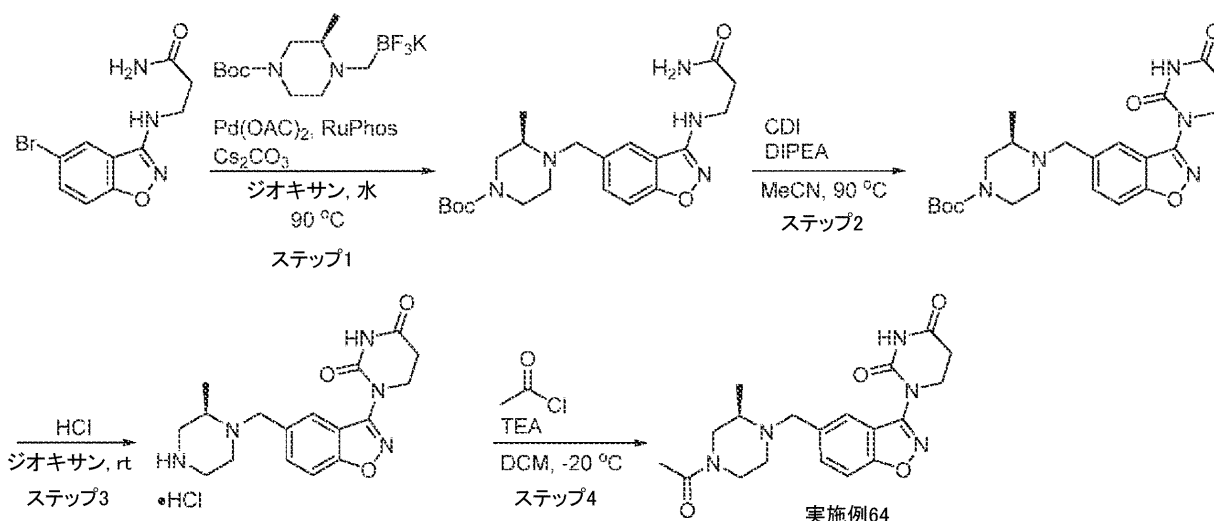
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

ステップ 1 . tert - ブチル (R) - 4 - ((3 - ((3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

3 - ((5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド (500 mg、1.75 mmol) のジオキサン (15 mL) 及び水 (1.5 mL) 懸濁液に、室温にて Cs₂CO₃ (1.14 g、3.5 mmol)、カリウム (R) - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレート [J . Med . Chem . 2012 , 55 , 7796 - 7816 を参照されたい] (1.12 g、3.5 mmol) 及び RuPhos (81 mg、0.18 mmol)、それに続いて Pd (OAc)₂ (39 mg、0.18 mmol) を加えた。混合物を 90 にて 3 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、EtOAc 及び水に分配した。有機層を分離し、ラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 100 % EtOAc で溶出) によって精製し、tert - ブチル (R) - 4 - ((3 - ((3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (400 mg、0.95 mmol、54 % 収率) を得た。LCMS [M + H]⁺ : 418.0。

20

30

【 0 3 8 1】

ステップ 2 . tert - ブチル (R) - 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

DIPEA (495 mg、3.83 mmol) 及び CDI (621 mg、3.83 mmol) を、tert - ブチル (R) - 4 - ((3 - ((3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) アミノ) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (400 mg、0.95 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に室温にて加えた。次いで、反応混合物を 90 にて 8 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗 tert - ブチル (R) - 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、粗製物) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS [M + H]⁺ : 444.1。

40

【 0 3 8 2】

ステップ 3 . (R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオ

50

ン塩酸塩

HClの溶液(ジオキササン中4.0M、5mL)を、tert-ブチル(R)-4-(3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、0.67mmol)のDCM(5mL)溶液に加え、混合物を室温にて2時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、(R)-1-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(130mg、粗製物)を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS[M+H]⁺:344.2。

【0383】

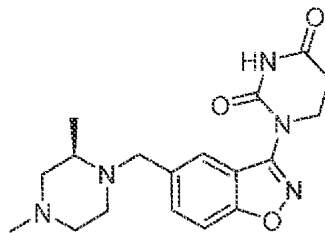
ステップ4.(R)-1-(5-(4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

トリエチルアミン(115mg、1.05mmol)を、(R)-1-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(120mg、0.349mmol)のDCM(2mL)溶液に-20にて加えた。塩化アセチル(40mg、0.52mmol)を加え、混合物を-20にて20分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、次いで、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、1ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/水/0.1%ギ酸を使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥し、(R)-1-(5-(4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(20mg、0.051mmol、15%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺:386.2¹H NMR(400MHz, MeOD) 7.85(s, 1H), 7.65(dt, J=8.7, 1.3Hz, 1H), 7.56(d, J=8.7Hz, 1H), 4.16(td, J=6.1, 3.2Hz, 3H), 4.07-3.87(m, 1H), 3.76-3.60(m, 1H), 3.46(dd, J=13.4, 4.5Hz, 1H), 3.17(td, J=13.2, 9.1Hz, 1H), 2.97(dd, J=13.2, 8.5Hz, 1H), 2.88(t, J=6.7Hz, 2H), 2.82-2.70(m, 1H), 2.60(dtd, J=30.9, 6.0, 3.0Hz, 1H), 2.31-2.13(m, 1H), 2.08(d, J=8.4Hz, 3H), 1.22(dd, J=10.1, 6.2Hz, 3H)。NHは溶媒交換によって観察されない。

【0384】

実施例65.(R)-1-(5-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化111】



実施例21、ステップ4の方法によって調製したが、ここで、(R)-1-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩を、1-(5-(ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2

10

20

30

40

50

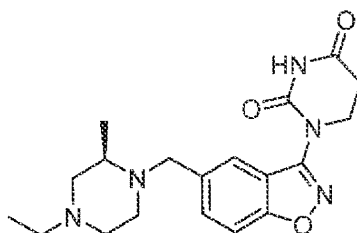
, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、パラホルムアルデヒドを、シクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 357.9。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.41 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.65 - 7.58 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 4.15 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.35 (d, J = 20.3 Hz, 2 H), 3.19 (dt, J = 30.7, 14.4 Hz, 3 H), 2.92 - 2.75 (m, 4 H), 2.71 (s, 3 H), 2.38 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 1.27 (d, J = 5.7 Hz, 3 H)。

【0385】

実施例66. (R)-1-(5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

【化112】



20

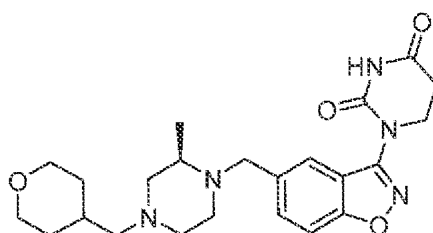
実施例21、ステップ4の方法によって調製したが、ここで、(R)-1-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩を、1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩の代わりに使用し、アセトアルデヒドを、シクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 372.0。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.51 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.20 - 3.06 (m, 2 H), 2.92 - 2.73 (m, 5 H), 2.70 - 2.26 (m, 5 H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。

30

【0386】

実施例67. (R)-1-(5-(2-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化113】



40

実施例21、ステップ4の方法によって調製したが、ここで、(R)-1-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩を、1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2

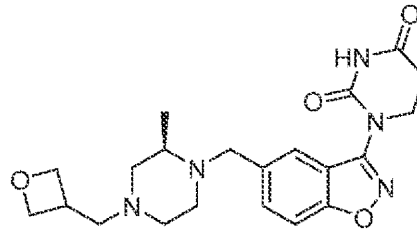
50

, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルバルデヒドを、シクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 442.3。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.31 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.97 - 3.88 (m, 2 H), 3.63 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.42 (tt, J = 11.9, 2.1 Hz, 2 H), 3.24 - 3.11 (m, 2 H), 2.98 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.73 - 2.52 (m, 4 H), 1.96 (ddd, J = 13.0, 6.6, 2.8 Hz, 1 H), 1.68 (dt, J = 12.3, 2.8 Hz, 2 H), 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.29 (tt, J = 12.0, 6.0 Hz, 3 H)。

【0387】

実施例 68. (R) - 1 - (5 - ((2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

【化114】



実施例 21、ステップ 4 の方法によって調製したが、ここで、(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩を、1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、オキセタン - 3 - カルバルデヒドを、シクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 414.3。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.86 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1 H), 4.79 (ddt, J = 7.7, 6.1, 3.9 Hz, 3 H), 4.41 (td, J = 6.2, 3.9 Hz, 2 H), 4.31 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.52 - 3.44 (m, 1 H), 2.93 - 2.67 (m, 8 H), 2.38 (q, J = 9.3 Hz, 2 H), 2.28 - 2.19 (m, 1 H), 1.28 (t, J = 5.1 Hz, 3 H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

【0388】

実施例 69. (R) - 1 - (5 - ((4 - イソプロピル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

10

20

30

40

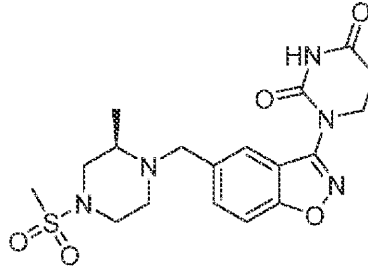
50

d t , J = 3 2 . 3 , 1 0 . 4 H z , 3 H) , 1 . 7 2 - 1 . 5 1 (m , 6 H) , 1 . 3 6 (d , J = 6 . 3 H z , 3 H) .

【 0 3 9 0 】

実施例 7 1 . (R) - 1 - (5 - ((2 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【 化 1 1 7 】



10

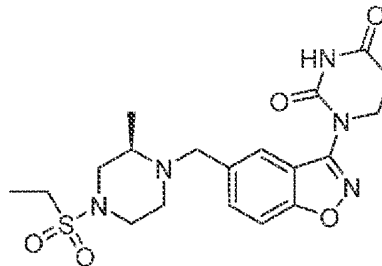
実施例 6 4 の方法によって調製したが、ここで、メタンスルホニルクロリドを、ステップ 4 において塩化アセチルの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 4 2 2 . 2 。 ¹ H NMR (4 0 0 M H z , M e O D) 7 . 8 3 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 4 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 5 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 4 . 2 0 - 4 . 1 0 (m , 3 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 5 (m , 3 H) , 2 . 9 8 (d d d , J = 1 1 . 8 , 9 . 2 , 3 . 0 H z , 1 H) , 2 . 8 9 (t , J = 6 . 7 H z , 2 H) , 2 . 8 4 - 2 . 7 7 (m , 5 H) , 2 . 7 2 - 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 3 0 (d d d , J = 1 2 . 1 , 9 . 2 , 3 . 2 H z , 1 H) , 1 . 2 3 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) . NH は溶媒交換によって観察されない。

20

【 0 3 9 1 】

実施例 7 2 . (R) - 1 - (5 - ((4 - (エチルスルホニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【 化 1 1 8 】



30

実施例 6 4 の方法によって調製したが、ここで、エタンスルホニルクロリドを、ステップ 4 において塩化アセチルの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 4 3 6 . 2 。 ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) 1 0 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 7 (d d , J = 8 . 7 , 0 . 7 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 1 0 - 3 . 9 7 (m , 3 H) , 3 . 3 7 (s , 1 H) , 3 . 2 4 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 3 . 0 8 - 3 . 0 0 (m , 2 H) , 2 . 9 5 (t , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 2 . 8 3 - 2 . 7 5 (m , 3 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 3 (m , 1 H) , 1 . 2 0 (q , J = 8 . 0 H z , 6 H) , 1 . 1 2 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) .

40

【 0 3 9 2 】

実施例 7 3 . (R) - 1 - (5 - ((4 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - メチルピペ

50

ラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

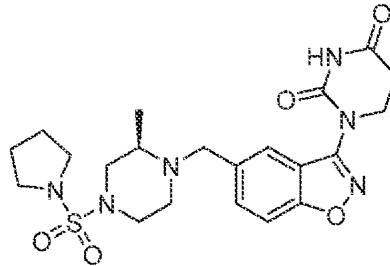
プロパン - 2 - スルホニルクロリドを、ステップ 4 において塩化アセチルの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 450.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO)

10.88 (s, 1 H), 7.77 - 7.73 (m, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.10 - 3.99 (m, 3 H), 3.39 (d, J = 11.4 Hz, 4 H), 3.04 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 2.87 (dd, J = 12.1, 7.9 Hz, 1 H), 2.80 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.64 - 2.58 (m, 1 H), 2.19 - 2.10 (m, 1 H), 2.00 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 1.20 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 6 H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3 H) .

【0393】

実施例 74 . (R) - 1 - (5 - ((2 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

【化119】



20

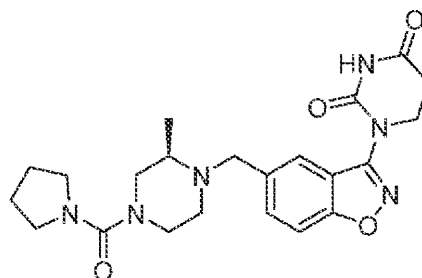
実施例 64 の方法によって調製したが、ここで、ピロリジン - 1 - スルホニルクロリドを、ステップ 4 において塩化アセチルの代わりに使用し、ステップ 4 を室温にて行った。

LCMS [M+H]⁺: 477.3。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.34 (s, 1 H), 7.83 (t, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1 H), 4.21 - 4.07 (m, 3 H), 3.44 - 3.36 (m, 2 H), 3.28 (d, J = 6.7 Hz, 5 H), 3.01 (ddd, J = 12.1, 9.4, 3.0 Hz, 1 H), 2.89 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.86 - 2.81 (m, 1 H), 2.77 (ddd, J = 11.8, 4.8, 3.0 Hz, 1 H), 2.63 (tt, J = 9.3, 6.2 Hz, 1 H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 3.2 Hz, 1 H), 1.94 - 1.87 (m, 4 H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3 H) .

【0394】

実施例 75 . (R) - 1 - (5 - ((2 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

【化120】



40

50

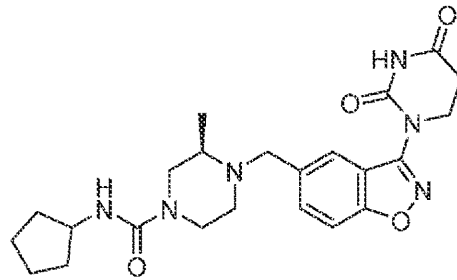
実施例 64 の方法によって調製したが、ここで、ピロリジン - 1 - カルボニルクロリドを、ステップ 4 において塩化アセチルの代わりに使用し、ステップ 4 を室温にて行った。

LCMS [M+H]⁺: 441.3。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.32 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.63 - 3.46 (m, 3H), 3.36 (q, J = 5.2 Hz, 4H), 3.06 (ddd, J = 13.2, 10.1, 2.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 3H), 2.82 (ddd, J = 12.0, 4.2, 2.9 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 9.2, 6.2, 3.1 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 11.9, 10.1, 3.2 Hz, 1H), 1.84 (td, J = 7.9, 4.5 Hz, 4H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【0395】

実施例 76. (R) - N - シクロペンチル - 4 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 5 - イル)メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化121】



実施例 64 の方法によって調製したが、ここで、イソシアナトシクロペンタンを、ステップ 4 において塩化アセチルの代わりに使用し、ステップ 4 を室温にて行った。LCMS [M+H]⁺: 455.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.99 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J = 13.2, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.49 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 13.2, 10.0, 3.1 Hz, 1H), 2.90 (dt, J = 13.4, 7.7 Hz, 3H), 2.77 (ddd, J = 11.9, 4.3, 3.1 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 9.2, 6.2, 3.2 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 11.9, 10.0, 3.3 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.42 (dddd, J = 14.1, 8.8, 7.5, 4.2 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。NH プロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0396】

実施例 77. (R) - 1 - (5 - ((4 - シクロブチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

10

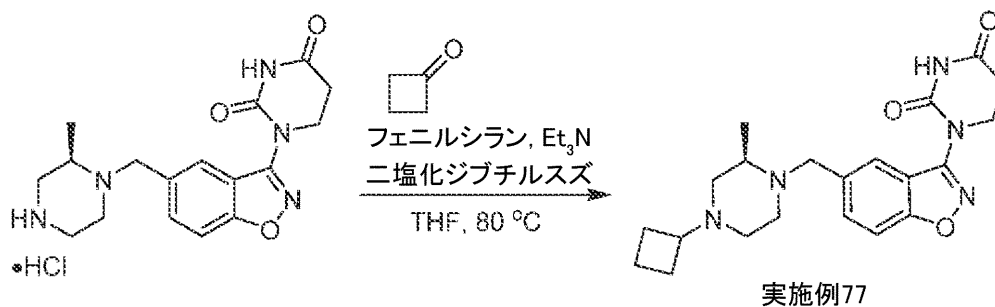
20

30

40

50

【化 1 2 2】



10

(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩 (80 mg , 0 . 21 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、シクロブタノン (45 mg , 0 . 63 mmol) 、二塩化ジブチルスズ (128 mg , 0 . 42 mmol) 、及びトリエチルアミン (0 . 1 mL , 0 . 63 mmol) を加えた。混合物を 80 にて 3 時間攪拌し、次いで、0 に冷却し、フェニルシラン (68 mg , 0 . 63 mmol) を加えた。反応物を蓋をしたバイアルにおいて 80 にて 3 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、DCM で希釈し、水及びブラインで逐次的に洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料は、ACN / 水 / 0 . 1 % ギ酸を使用して逆相 HPLC によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥し、(R) - 1 - (5 - ((4 - シクロブチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンを白色の固体 (18 mg , 0 . 04 mmol , 21 % 収率) として得た。LCMS [M + H]⁺ : 398 . 3。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 7 . 84 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 63 (dd , J = 8 . 8 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 59 - 7 . 53 (m , 1 H) , 4 . 28 (d , J = 13 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 3 . 38 (d , J = 13 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 07 (dd , J = 19 . 5 , 11 . 8 Hz , 2 H) , 2 . 93 - 2 . 80 (m , 3 H) , 2 . 69 (d , J = 3 . 7 Hz , 1 H) , 2 . 47 (t , J = 11 . 6 Hz , 1 H) , 2 . 40 - 2 . 27 (m , 2 H) , 2 . 27 - 2 . 00 (m , 3 H) , 1 . 87 - 1 . 65 (m , 3 H) , 1 . 42 (p , J = 7 . 4 Hz , 1 H) , 1 . 27 (d , J = 6 . 2 Hz , 3 H) . NH は溶媒交換によって観察されない。

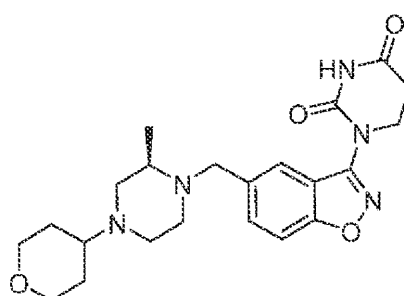
20

30

【0397】

実施例 78 . (R) - 1 - (5 - ((2 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 1 2 3】



40

実施例 77 の方法によって調製したが、ここで、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンを、シクロブタノンの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺ : 428 . 1。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 8 . 39 (s , 1 H) , 7 . 87 (d , J = 1 .

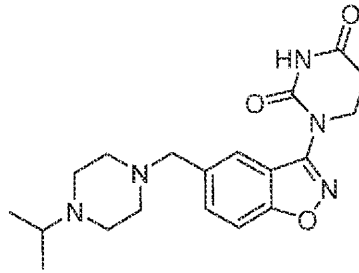
50

6 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.34 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.03 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.49 - 3.36 (m, 3 H), 3.11 - 3.02 (m, 1 H), 2.96 (dt, J = 12.9, 3.0 Hz, 1 H), 2.91 - 2.84 (m, 2 H), 2.84 - 2.73 (m, 2 H), 2.66 (s, 1 H), 2.44 (t, J = 12.0 Hz, 1 H), 1.97 (t, J = 11.6 Hz, 2 H), 1.64 (ddd, J = 12.3, 7.8, 4.6 Hz, 2 H), 1.36 - 1.31 (m, 5 H).

【0398】

実施例 79. 1 - (5 - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン
【化 1 2 4】

10



20

実施例 77 の方法によって調製したが、ここで、1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩を、(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、アセトンとシクロブタノンの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 372.2。¹H NMR (400 MHz, MeOD)

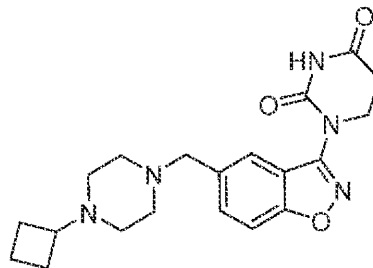
8.53 (s, 1 H), 7.83 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1 H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.05 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.89 (q, J = 9.5 Hz, 6 H), 2.78 - 2.54 (m, 4 H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

30

【0399】

実施例 80. 1 - (5 - ((4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン
【化 1 2 5】

40



実施例 77 の方法によって調製したが、ここで、1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩を、(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 384.0。¹H

50

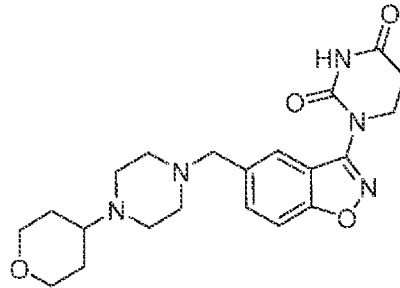
NMR (400 MHz, MeOD) 8.40 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.57 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.33 - 2.14 (m, 4H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.63 (dd, J = 37.5, 8.0 Hz, 1H), 1.51 - 1.25 (m, 2H), 1.00 - 0.87 (m, 1H).

【0400】

実施例 81. 1 - (5 - ((4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

10

【化126】



20

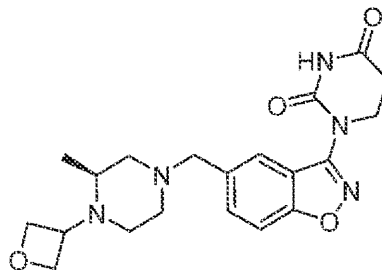
実施例 77 の方法によって調製したが、ここで、1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩を、(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - オンを、シクロブタノンの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 414.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.42 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.41 (td, J = 12.0, 1.7 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 15.9 Hz, 5H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.64 (qd, J = 12.1, 4.6 Hz, 2H).

30

【0401】

実施例 82. (S) - 1 - (5 - ((3 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化127】



40

実施例 77 の方法によって調製したが、ここで、(S) - 1 - (5 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリ

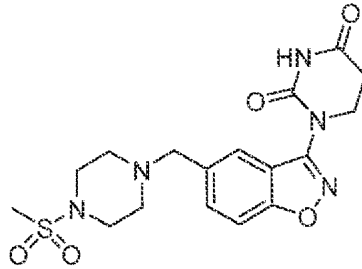
50

ミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩を、(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、オキセタン - 3 - オンを、シクロブタノンの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 400.0。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.39 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.68 (dd, J = 12.6, 6.8 Hz, 3 H), 4.60 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.91 - 3.80 (m, 3 H), 2.96 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 2.92 - 2.75 (m, 4 H), 2.64 - 2.47 (m, 2 H), 2.31 (dt, J = 20.6, 10.5 Hz, 2 H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3 H)。

【0402】

実施例 83. 1 - (5 - ((4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

【化128】

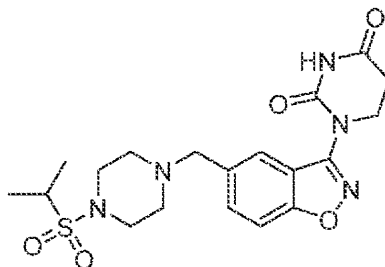


実施例 64、ステップ 4 の方法によって調製したが、ここで、1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩を、(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、メタンサルホニルクロリドを、塩化アセチルの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 408.1。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.24 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.64 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.23 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 2.91 - 2.85 (m, 2 H), 2.83 (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 2.59 (t, J = 4.9 Hz, 4 H)。

【0403】

実施例 84. 1 - (5 - ((4 - (イソプロピルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

【化129】



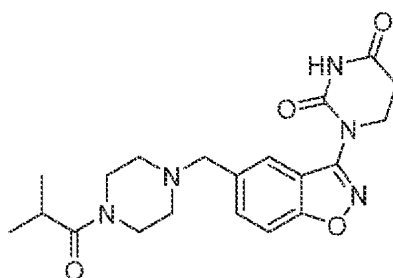
実施例 64、ステップ 4 の方法によって調製したが、ここで、1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩を、(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、プロパン - 2 - スルホニルクロリドを、塩化アセチルの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 436.2。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.38 (t, J = 5.0 Hz, 5H), 2.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

10

【0404】

実施例 85、1 - (5 - ((4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩

20



実施例 64、ステップ 4 の方法によって調製したが、ここで、1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩を、(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、塩化イソブチリルを、塩化アセチルの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 400.0。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.09 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 4.94 (br s, 4H), 4.51 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 6.6 Hz, 6H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

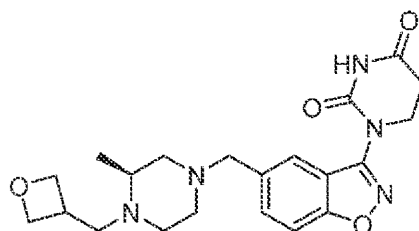
30

【0405】

実施例 86、(S) - 1 - (5 - ((3 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イルメチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン塩酸塩

40

【化131】



ステップ 1 においてカリウム (S) - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)トリフルオロボレート及びステップ 4 において

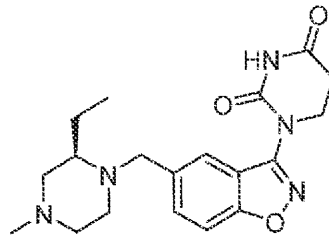
50

オキセタン - 3 - カルバルデヒドを使用して実施例 2 1 の方法によって調製。LCMS [M + H]⁺: 414.0。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.42 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 9.7, 6.7 Hz, 2H), 4.44 (dt, J = 8.5, 6.0 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.87 (q, J = 7.1 Hz, 5H), 2.58 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【0406】

実施例 87. (R) - 1 - (5 - ((2 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化132】

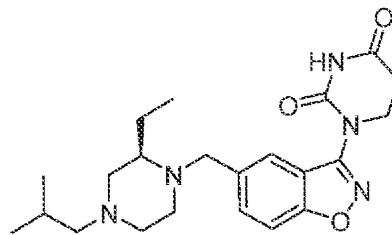


ステップ 1 においてカリウム (R) - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - エチルピペラジン - 1 - イル)メチル)トリフルオロボレート及びステップ 4 においてパラホルムアルデヒドを使用して実施例 2 1 の方法によって調製。LCMS [M + H]⁺: 372.2。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.49 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.38 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0407】

実施例 88. (R) - 1 - (5 - ((2 - エチル - 4 - イソブチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化133】



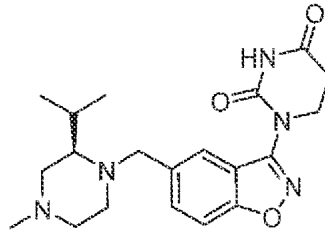
ステップ 1 においてカリウム (R) - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - エチルピペラジン - 1 - イル)メチル)トリフルオロボレート及びステップ 4 においてイソブチルアルデヒドを使用して実施例 2 1 の方法によって調製。LCMS [M + H]⁺

: 4 1 4 . 1 . ¹H NMR (4 0 0 M H z , c d 3 o d) 8 . 4 2 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 5 (d d , J = 8 . 8 , 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 4 . 3 3 (d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 1 8 (t , J = 6 . 7 H z , 2 H) , 3 . 4 9 (d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 2 4 (d d , J = 2 4 . 8 , 1 0 . 2 H z , 2 H) , 2 . 9 4 (d t , J = 1 3 . 1 , 3 . 3 H z , 1 H) , 2 . 8 8 (t , J = 6 . 7 H z , 2 H) , 2 . 8 5 - 2 . 6 9 (m , 5 H) , 2 . 5 3 (t , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 0 5 (d t , J = 1 3 . 6 , 6 . 9 H z , 1 H) , 1 . 8 2 (d t , J = 1 4 . 2 , 7 . 7 H z , 2 H) , 1 . 0 2 (d d , J = 1 6 . 2 , 7 . 0 H z , 9 H) .

【 0 4 0 8 】

実施例 8 9 . (R) - 1 - (5 - ((2 - イソプロピル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【 化 1 3 4 】

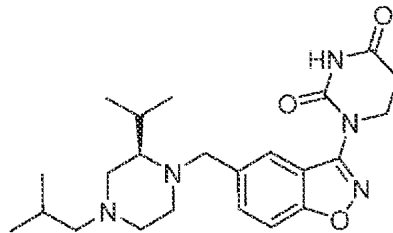


ステップ 1 においてカリウム (R) - ((4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレート及びステップ 4 においてパラホルムアルデヒドを使用して実施例 2 1 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 3 8 6 . 3 . ¹H NMR (4 0 0 M H z , c d 3 o d) 7 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (d d , J = 8 . 6 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 4 . 2 9 (d , J = 1 3 . 4 H z , 1 H) , 4 . 1 7 (t , J = 6 . 7 H z , 2 H) , 3 . 2 5 (d , J = 1 3 . 5 H z , 1 H) , 3 . 1 0 (d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) , 2 . 9 6 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 2 . 9 3 - 2 . 8 0 (m , 4 H) , 2 . 5 6 (s , 3 H) , 2 . 5 3 - 2 . 3 9 (m , 3 H) , 2 . 2 9 (t , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 1 . 0 2 (d d , J = 8 . 2 , 6 . 5 H z , 6 H) . NH は溶媒交換によって観察されない。

【 0 4 0 9 】

実施例 9 0 . (R) - 1 - (5 - ((4 - イソブチル - 2 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【 化 1 3 5 】



ステップ 1 においてカリウム (R) - ((4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレート及びステップ 4 においてイソブチルアルデヒドを使用して実施例 2 1 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 4 2 8 . 1 . ¹H NMR (4 0 0 M H z , c d 3 o d) 8 . 4 1 (s , 1

10

20

30

40

50

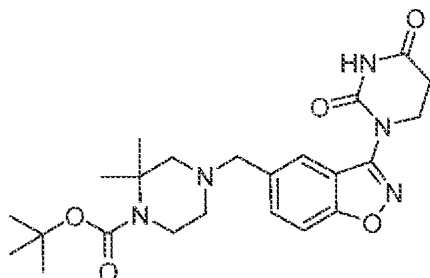
H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 2.98 - 2.80 (m, 7H), 2.68 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 15.3, 9.3 Hz, 2H), 2.11 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.10 - 0.97 (m, 12H).

【0410】

実施例 91. tert-ブチル 4 - ((3 - (2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 5 - イル)メチル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

【化136】



20

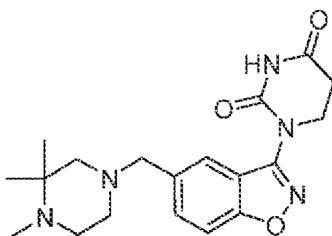
ステップ 1においてカリウム((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレートを使用して実施例 21、ステップ 1~2の方法によって調製。LCMS [M+H]⁺: 458.2。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 7.82 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 6H)。NHは溶媒交換によって観察されない。

【0411】

30

実施例 92. 1 - (5 - ((3, 3, 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化137】



40

ステップ 1においてカリウム((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート、及びステップ 4においてパラホルムアルデヒドを使用して実施例 21の方法によって調製。LCMS [M+H]⁺: 372.2。¹H NMR (400 MHz, cd3od) 8.55 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.88 (td, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.58 - 2.23 (m, 4H), 1.30

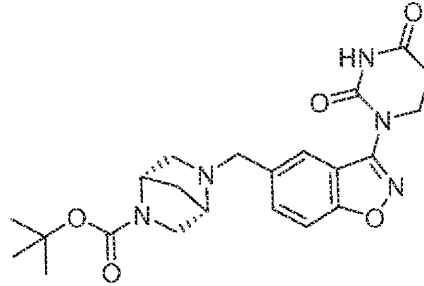
50

(s, 6H).

【0412】

実施例93. tert-ブチル(1S, 4S)-5-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

【化138】



10

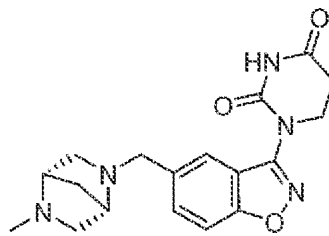
ステップ1においてカリウム((1S, 4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)トリフルオロボレートを使用して実施例21、ステップ1~2の方法によって調製。LCMS[M+H]⁺: 442.0。¹H NMR(400MHz, cd3od) 7.90(s, 1H), 7.68(d, J=8.7Hz, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 1H), 4.37(s, 1H), 4.17(t, J=6.6Hz, 2H), 4.00(t, J=10.8Hz, 2H), 3.71(s, 1H), 3.54(d, J=10.6Hz, 1H), 3.28-3.19(m, 1H), 2.97(d, J=10.5Hz, 1H), 2.88(t, J=6.6Hz, 2H), 2.81(t, J=12.4Hz, 1H), 2.02(d, J=10.5Hz, 1H), 1.83(t, J=9.4Hz, 1H), 1.46(s, 9H)。NHは溶媒交換によって観察されない。

20

【0413】

実施例94. 1-(5-((3,3,4-トリメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン

【化139】



30

ステップ1においてカリウム((1S, 4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)トリフルオロボレート及びステップ4においてパラホルムアルデヒドを使用して実施例21の方法によって調製。LCMS[M+H]⁺: 356.2。¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.42(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.67-7.57(m, 2H), 4.06(t, J=6.6Hz, 2H), 3.75(q, J=13.6Hz, 2H), 3.20(d, J=30.0Hz, 2H), 2.82-2.73(m, 2H), 2.70-2.57(m, 4H), 2.28(s, 3H), 1.63(s, 2H)。

40

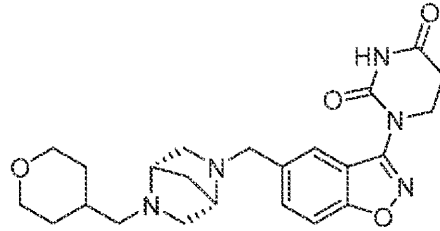
【0414】

実施例95. 1-(5-((1S, 4S)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル

50

) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 1 4 0】



10

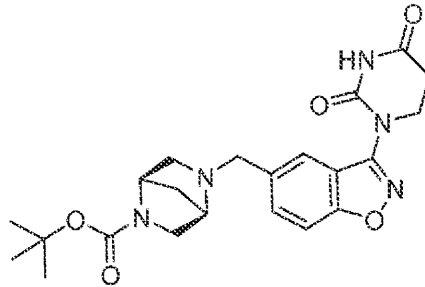
ステップ 1 においてカリウム (((1 S , 4 S) - 5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) メチル) トリフルオロボレート及びステップ 4 においてテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルバルデヒドを使用して実施例 2 1 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 440 . 2。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 8 . 43 (s , 1 H) , 7 . 93 (s , 1 H) , 7 . 70 (dd , J = 9 . 1 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 60 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 18 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 4 . 10 (d , J = 12 . 1 Hz , 2 H) , 3 . 96 (t , J = 10 . 6 Hz , 3 H) , 3 . 77 (s , 1 H) , 3 . 43 (t , J = 11 . 8 Hz , 3 H) , 3 . 22 - 3 . 13 (m , 2 H) , 3 . 05 - 2 . 84 (m , 4 H) , 2 . 21 (d , J = 11 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 08 (d , J = 11 . 7 Hz , 1 H) , 1 . 94 (s , 1 H) , 1 . 72 (t , J = 15 . 1 Hz , 2 H) , 1 . 35 (ddt , J = 20 . 0 , 14 . 0 , 6 . 6 Hz , 3 H) .

20

【 0 4 1 5】

実施例 9 6 . tert - ブチル (1 R , 4 R) - 5 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート

【化 1 4 1】



30

ステップ 1 においてカリウム (((1 R , 4 R) - 5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) メチル) トリフルオロボレートを使用して実施例 2 1、ステップ 1 ~ 2 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 442 . 1。¹H NMR (400 MHz , cd3od) 7 . 88 (s , 1 H) , 7 . 68 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 57 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 4 . 34 (s , 1 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 3 . 93 (d , J = 4 . 3 Hz , 2 H) , 3 . 64 (s , 1 H) , 3 . 54 (d , J = 10 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 22 (t , J = 12 . 3 Hz , 1 H) , 2 . 89 (q , J = 7 . 5 Hz , 3 H) , 2 . 76 (dd , J = 23 . 4 , 10 . 1 Hz , 1 H) , 1 . 98 (d , J = 10 . 4 Hz , 1 H) , 1 . 79 (t , J = 10 . 3 Hz , 1 H) , 1 . 47 (s , 9 H) . NH は溶媒交換によって観察されない。

40

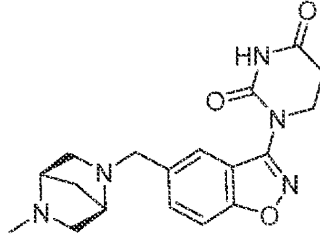
【 0 4 1 6】

実施例 9 7 . 1 - (5 - (((1 R , 4 R) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2

50

． 2 ． 1] ヘプタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジ
ヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 1 4 2】



10

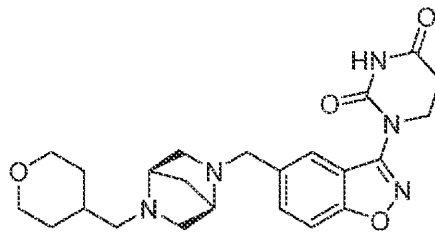
ステップ 1 においてカリウム (((1 R , 4 R) - 5 - (tert - ブトキシカルボニ
ル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) メチル) トリフルオ
ロボレート及びステップ 4 においてパラホルムアルデヒドを使用して実施例 2 1 の方法に
よって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 356 . 2 。 ¹ H NMR (400 MHz , MeO
D) 8 . 27 (s , 1 H) , 7 . 86 (s , 1 H) , 7 . 67 (d , J = 8 . 6 Hz
 , 1 H) , 7 . 56 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 5 Hz , 2
 H) , 4 . 11 (br s , 1 H) , 3 . 95 (m , 1 H) , 3 . 86 (m , 1 H) , 3
 . 69 (m , 2 H) , 3 . 10 (d , J = 11 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 00 (3 , 1 H)
 , 2 . 88 (m , 6 H) , 2 . 21 (m , 1 H) , 2 . 10 (m , 1 H) .

20

【 0 4 1 7】

実施例 9 8 . 1 - (5 - (((1 R , 4 R) - 5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4
 - イル) メチル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) メチル
) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H
) - ジオン

【化 1 4 3】



30

ステップ 1 においてカリウム (((1 R , 4 R) - 5 - (tert - ブトキシカルボニ
ル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) メチル) トリフルオ
ロボレート及びステップ 4 においてテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルバルデヒドを
使用して実施例 2 1 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 440 . 1 。 ¹ H N
MR (400 MHz , CD₃OD) 8 . 36 (s , 1 H) , 7 . 93 (s , 1 H) ,
7 . 70 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 59 (d , J = 8 . 7 Hz , 1
 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 4 . 13 - 4 . 07 (m , 2 H) , 4 .
00 - 3 . 90 (m , 3 H) , 3 . 77 (s , 1 H) , 3 . 50 - 3 . 34 (m , 4 H)
 , 3 . 20 (td , J = 7 . 9 , 4 . 1 Hz , 2 H) , 3 . 05 - 2 . 85 (m , 4 H)
 , 2 . 23 - 2 . 06 (m , 2 H) , 2 . 02 - 1 . 91 (m , 1 H) , 1 . 70 (dt
 t , J = 18 . 0 , 14 . 4 , 3 . 0 Hz , 2 H) , 1 . 34 (dt d , J = 17 . 1 ,
11 . 7 , 5 . 0 Hz , 2 H) .

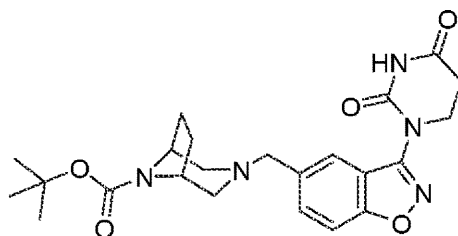
40

【 0 4 1 8】

実施例 9 9 . tert - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラ
ヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチ
ル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート

50

【化 1 4 4】



ステップ 1 においてカリウム (((1 R , 5 S) - 8 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) トリフルオロボレートを使用して実施例 2 1、ステップ 1 ~ 2 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 456.1。¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) 7.82 (s , 1 H) , 7.62 (dd , J = 8.8 , 1.7 Hz , 1 H) , 7.53 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) , 4.20 - 4.07 (m , 4 H) , 3.59 (s , 2 H) , 2.88 (t , J = 6.7 Hz , 2 H) , 2.66 (dd , J = 10.9 , 2.6 Hz , 2 H) , 2.27 (s , 2 H) , 1.96 (d , J = 7.0 Hz , 2 H) , 1.82 (d , J = 7.9 Hz , 2 H) , 1.46 (s , 9 H) . NH は溶媒交換によって観察されない。

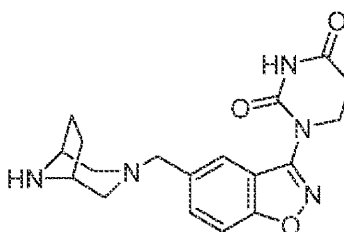
10

【 0 4 1 9】

実施例 1 0 0 . 1 - (5 - (((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

20

【化 1 4 5】



ステップ 1 においてカリウム (((1 R , 5 S) - 8 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) トリフルオロボレートを使用して実施例 2 1、ステップ 1 ~ 3 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 356.2。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 8.54 (s , 1 H) , 7.86 (d , J = 1.6 Hz , 1 H) , 7.62 (dd , J = 8.7 , 1.7 Hz , 1 H) , 7.56 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) , 4.17 (t , J = 6.6 Hz , 2 H) , 3.96 (dq , J = 4.5 , 2.2 Hz , 2 H) , 3.70 (s , 2 H) , 2.91 - 2.80 (m , 4 H) , 2.52 (d , J = 12.3 Hz , 2 H) , 2.23 - 2.14 (m , 2 H) , 2.04 - 1.93 (m , 2 H) . NH は溶媒交換によって観察されない。

30

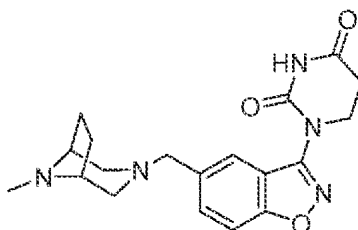
40

【 0 4 2 0】

実施例 1 0 1 . 1 - (5 - (((1 R , 5 S) - 8 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

50

【化 1 4 6】

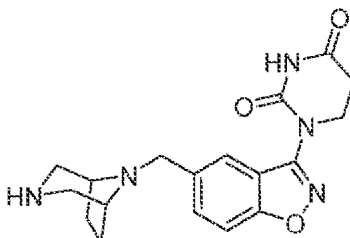


ステップ1においてカリウム((1R, 5S)-8-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)トリフルオロボレート及びステップ4においてパラホルムアルデヒドを使用して実施例21の方法によって調製。LCMS [M+H]⁺: 370.0。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.53 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 4H)。

【0421】

実施例102.1-(5-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

【化 1 4 7】

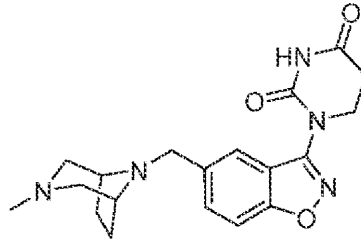


ステップ1においてカリウム((1R, 5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)トリフルオロボレートを使用して実施例21、ステップ1~3の方法によって調製。LCMS [M+H]⁺: 356.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.87 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.21 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.08 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)。NHプロトンは溶媒交換によって観察されない。

【0422】

実施例103.1-(5-((1R, 5S)-3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

【化 1 4 8】



ステップ 1 においてカリウム (((1 R , 5 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) メチル) トリフルオロボレート及びステップ 4 においてパラホルムアルデヒドを使用して実施例 2 1 の方法によって調製。LCMS [M + H] ⁺ : 370 . 3。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 8 . 47 (s , 1 H) , 7 . 97 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 73 (d d d , J = 7 . 9 , 6 . 1 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 63 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 18 (t d , J = 6 . 6 , 4 . 7 Hz , 2 H) , 3 . 95 (s , 1 H) , 3 . 57 (s , 1 H) , 3 . 16 - 3 . 08 (m , 1 H) , 2 . 92 - 2 . 83 (m , 3 H) , 2 . 66 (s , 3 H) , 2 . 36 - 2 . 26 (m , 1 H) , 2 . 04 (t , J = 7 . 2 Hz , 1 H) , 1 . 61 (d t , J = 4 . 4 , 7 . 8 Hz , 2 H) , 1 . 35 - 1 . 25 (m , 2 H) , 0 . 93 (t , J = 7 . 4 Hz , 2 H) .

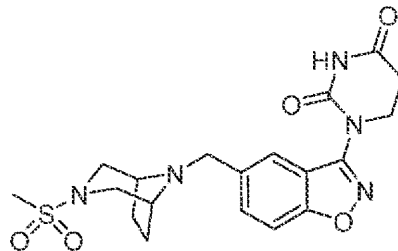
10

20

【 0 4 2 3】

実施例 1 0 4 . 1 - (5 - (((1 R , 5 S) - 3 - (メチルスルホニル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 1 4 9】



30

実施例 6 4、ステップ 4 の方法によって調製したが、ここで、1 - (5 - (((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩を、(R) - 1 - (5 - ((2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩の代わりに使用し、メタンスルホニルクロリドを、塩化アセチルの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 434 . 0。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 1 . 61 - 1 . 69 (m , 2 H) , 1 . 94 - 2 . 03 (m , 2 H) , 2 . 80 (t , J = 6 . 60 Hz , 2 H) , 2 . 85 (s , 3 H) , 2 . 91 (d , J = 10 . 12 Hz , 2 H) , 3 . 15 - 3 . 19 (m , 2 H) 3 . 23 (b r s , 2 H) , 3 . 25 - 3 . 29 (m , 1 H) , 4 . 07 (t , J = 6 . 60 Hz , 2 H) , 7 . 68 (s , 2 H) , 7 . 80 (s , 1 H) , 8 . 19 (s , 1 H) , 10 . 89 (s , 1 H) .

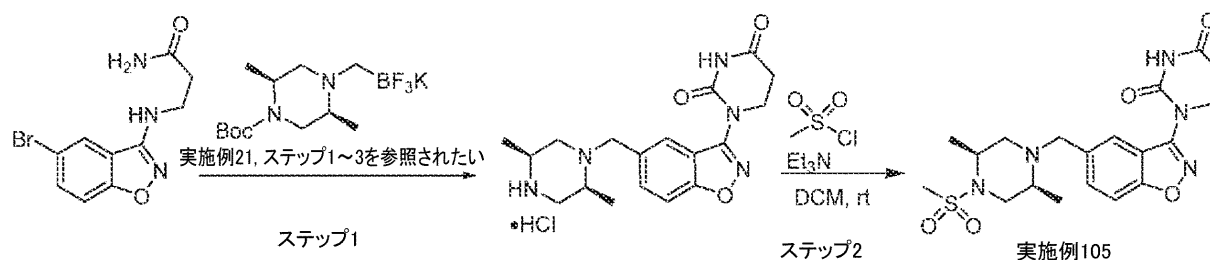
40

【 0 4 2 4】

実施例 1 0 5 . 1 - (5 - (((2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

50

【化150】



ステップ1 . 1 - (5 - (((2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)
メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H
 , 3 H) - ジオン塩酸塩

10

実施例21、ステップ1~3の方法によって調製したが、ここで、カリウム(((2 S
 , 5 S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 -
イル) メチル) トリフルオロボレートを、ステップ1においてカリウム((4 - (tert
 - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレートの代わ
りに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 357 . 8。

【0425】

ステップ2 . 1 - (5 - (((2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - (メチルスルホニ
ル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒド
ロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

20

トリエチルアミン (61 mg、0 . 56 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (3
0 mg、0 . 27 mmol) を、1 - (5 - (((2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチルピペ
ラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミ
ジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩 (80 mg、0 . 22 mmol) のDCM (2
mL) 溶液に室温にて加えた。混合物を室温にて2時間攪拌し、次いで、DCMで希釈
し、水及びブラインで逐次的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し
、濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、1ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/
水 / 0 . 1 % HCOOHを使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含む画
分を合わせ、凍結乾燥し、1 - (5 - (((2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - (メ
チルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 -
イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (16 mg、0 . 045 mm
ol、19%収率)を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 436 . 0。¹H NMR (400
MHz, DMSO) 10 . 88 (s , 1 H) , 7 . 74 (s , 1 H) , 7 . 68 (d
 , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 61 (dd , J = 8 . 8 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 1
8 (d , J = 13 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 11 - 4 . 02 (m , 2 H) , 3 . 84 (d
 , J = 7 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 39 (dd , J = 12 . 8 , 3 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 1
9 - 3 . 10 (m , 1 H) , 2 . 92 (s , 3 H) , 2 . 90 - 2 . 75 (m , 3 H) ,
2 . 50 (m , 1 H) , 2 . 40 - 2 . 32 (m , 1 H) , 2 . 18 (dd , J = 11
 . 6 , 3 . 7 Hz , 1 H) , 1 . 15 (dd , J = 9 . 2 , 6 . 3 Hz , 6 H) .

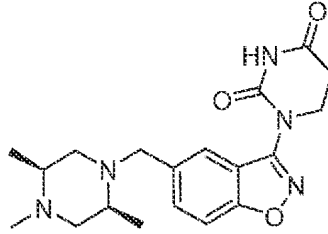
30

40

【0426】

実施例106 . 1 - (5 - (((2 S , 5 S) - 2 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1
 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 ,
4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 1 5 1】

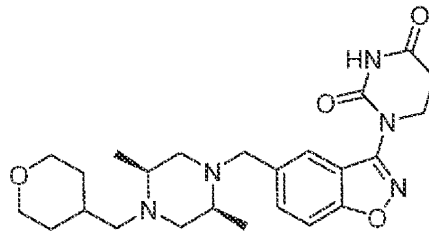


実施例 21 の方法によって調製したが、ここで、カリウム (((2 S , 5 S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレートを、ステップ 1 においてカリウム ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレートの代わりに使用し、パラホルムアルデヒドを、ステップ 4 においてシクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 372 . 2。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 8 . 54 (s , 1 H) , 7 . 83 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 65 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 56 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 4 . 01 (d , J = 13 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 54 - 3 . 47 (m , 1 H) , 3 . 09 - 2 . 92 (m , 4 H) , 2 . 88 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 70 - 2 . 60 (m , 4 H) , 2 . 54 (dd , J = 12 . 9 , 3 . 3 Hz , 1 H) , 1 . 24 (dd , J = 6 . 5 , 3 . 0 Hz , 6 H) .

【 0 4 2 7 】

実施例 107 . 1 - (5 - (((2 S , 5 S) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 1 5 2】



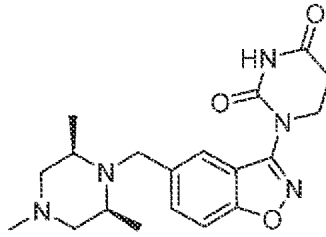
実施例 21 の方法によって調製したが、ここで、カリウム (((2 S , 5 S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレートを、ステップ 1 においてカリウム ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレートの代わりに使用し、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルバルデヒドを、ステップ 4 においてシクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 456 . 3。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 8 . 50 (s , 1 H) , 7 . 85 (d , J = 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 66 (dd , J = 8 . 8 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 57 (dd , J = 8 . 7 , 0 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 58 (s , 1 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 4 . 11 (d , J = 13 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 99 - 3 . 87 (m , 2 H) , 3 . 53 - 3 . 35 (m , 4 H) , 2 . 99 - 2 . 78 (m , 4 H) , 2 . 77 - 2 . 35 (m , 4 H) , 1 . 85 (s , 1 H) , 1 . 73 (d , J = 13 . 3 Hz , 1 H) , 1 . 64 (d , J = 13 . 4 Hz , 1 H) , 1 . 37 - 1 . 07 (m , 8 H) .

【 0 4 2 8 】

実施例 108 . 1 - (5 - (((2 R , 6 S) - 2 , 4 , 6 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 ,

4 (1H, 3H) - ジオン

【化153】



10

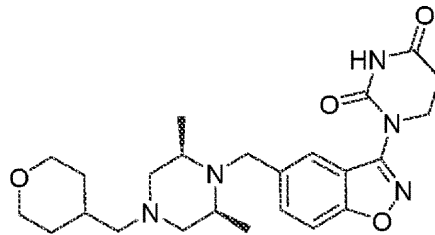
実施例21の方法によって調製したが、ここで、カリウム((2S, 6R) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)トリフルオロボレートを、ステップ1においてカリウム((4 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)トリフルオロボレートの代わりに使用し、パラホルムアルデヒドを、ステップ4においてシクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 371.9。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.61 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 9H), 1.17 (d, J = 5.8 Hz, 6H)。NHは溶媒交換によって観察されない。

20

【0429】

実施例109. 1 - (5 - ((2R, 6S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化154】



30

実施例21の方法によって調製したが、ここで、カリウム((2S, 6R) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)トリフルオロボレートを、ステップ1においてカリウム((4 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)トリフルオロボレートの代わりに使用し、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルバルデヒドを、ステップ4においてシクロヘキサンカルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 456.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 11.7, 4.3 Hz, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 3H), 3.11 (d, J = 17.5 Hz, 3H), 2.89 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.53 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.07 - 1.88 (m, 2H), 1.66 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。

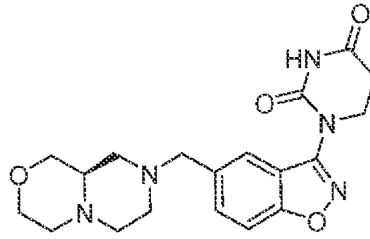
40

【0430】

実施例110. (R) - 1 - (5 - ((ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン - 8 (1H) - イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル)ジ

50

ヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン
【化 1 5 5】



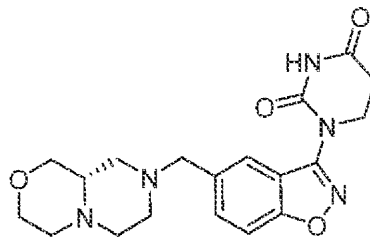
10

実施例 2 1、ステップ 1 ~ 2 の方法によって調製したが、ここで、カリウム (R) - トリフルオロ ((ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) メチル) ボレート を、ステップ 1 においてカリウム { [4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル] メチル} (トリフルオロ) ボレートの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 386 . 0 . ¹ H NMR (400 MHz , MeOD) 8 . 23 (s , 1 H) , 7 . 85 (t , J = 1 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 64 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 58 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 3 . 88 - 3 . 59 (m , 5 H) , 3 . 22 (t , J = 10 . 8 Hz , 1 H) , 2 . 96 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 2 . 93 - 2 . 81 (m , 3 H) , 2 . 77 (ddd , J = 12 . 2 , 7 . 3 , 5 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 51 - 2 . 37 (m , 4 H) , 1 . 99 (t , J = 11 . 0 Hz , 1 H) .

20

【 0 4 3 1】

実施例 1 1 1 . (S) - 1 - (5 - ((ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン
【化 1 5 6】



30

実施例 2 1、ステップ 1 ~ 2 の方法によって調製したが、ここで、カリウム (S) - トリフルオロ ((ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) メチル) ボレート を、ステップ 1 においてカリウム { [4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル] メチル} (トリフルオロ) ボレートの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 386 . 1 . ¹ H NMR (400 MHz , MeOD) 7 . 82 (dd , J = 1 . 6 , 0 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 63 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 56 (dd , J = 8 . 7 , 0 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 3 . 86 - 3 . 78 (m , 1 H) , 3 . 69 - 3 . 58 (m , 4 H) , 3 . 20 (dd , J = 11 . 2 , 10 . 3 Hz , 1 H) , 2 . 92 - 2 . 85 (m , 3 H) , 2 . 81 - 2 . 75 (m , 1 H) , 2 . 69 (dq , J = 11 . 1 , 2 . 2 Hz , 2 H) , 2 . 42 - 2 . 31 (m , 4 H) , 1 . 86 (t , J = 10 . 8 Hz , 1 H) . NH は溶媒交換によって観察されない。

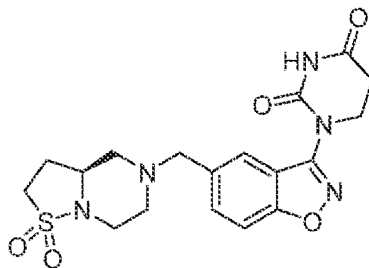
40

【 0 4 3 2】

実施例 1 1 2 . (S) - 1 - (5 - ((1 , 1 - ジオキシドヘキサヒドロ - 5 H - イソチアゾロ [2 , 3 - a] ピラジン - 5 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

50

【化 1 5 7】



10

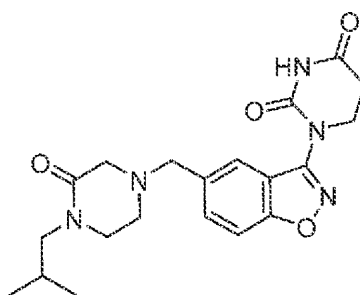
実施例 2 1、ステップ 1 ~ 2 の方法によって調製したが、ここで、カリウム (S) - (1, 1 - ジオキシドヘキサヒドロ - 5 H - イソチアゾロ [2, 3 - a] ピラジン - 5 - イル) メチル) トリフルオロボレート を、ステップ 1 においてカリウム { [4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル] メチル } (トリフルオロ) ボレートの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 420.0。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.84 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 4H), 3.03 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.33 (dddd, J = 12.6, 9.2, 5.8, 3.5 Hz, 1H), 2.23 (td, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

20

【0 4 3 3】

実施例 1 1 3 . 1 - (5 - ((4 - イソブチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化 1 5 8】



30

実施例 2 1、ステップ 1 ~ 2 の方法によって調製したが、ここで、カリウムトリフルオロ (4 - イソブチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) ボレートを、ステップ 1 においてカリウム { [4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル] メチル } (トリフルオロ) ボレートの代わりに使用した。LCMS [M + H]⁺: 400.3。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.85 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。NH は溶媒交換によって観察されない。

40

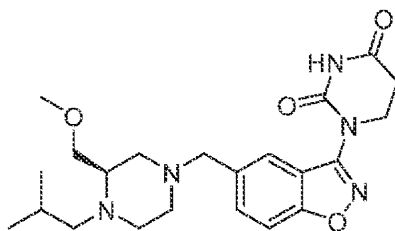
【0 4 3 4】

実施例 1 1 4 . (R) - 1 - (5 - ((4 - イソブチル - 3 - (メトキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジ

50

ン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 1 5 9】



10

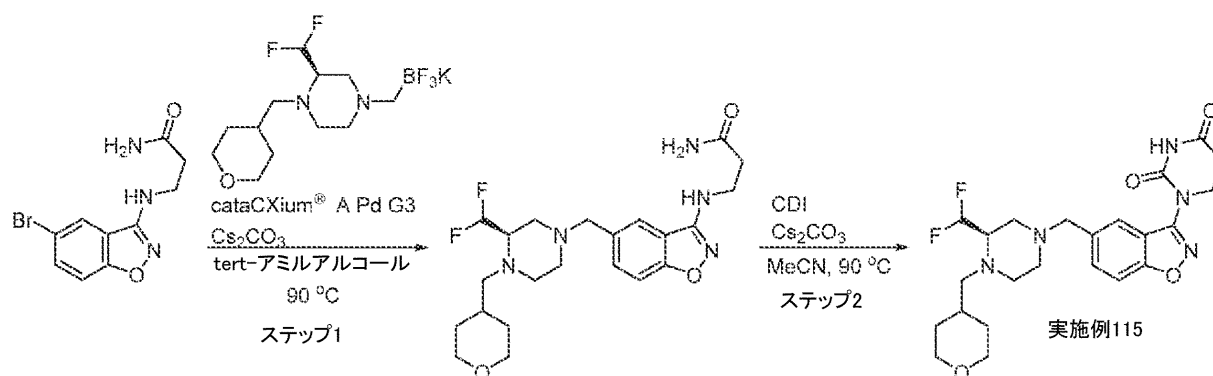
実施例 2 1、ステップ 1 ~ 2 の方法によって調製したが、ここで、カリウム (R) - トリフルオロ ((4 - イソブチル - 3 - (メトキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ボレート を、ステップ 1 においてカリウム { [4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル] メチル } (トリフルオロ) ボレートの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 430.3。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 8.47 (s , 1 H) , 7.86 (d , J = 1.6 Hz , 1 H) , 7.65 (dd , J = 8.7 , 1.7 Hz , 1 H) , 7.59 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) , 4.18 (t , J = 6.7 Hz , 2 H) , 3.81 - 3.71 (m , 2 H) , 3.60 (qd , J = 10.7 , 4.4 Hz , 2 H) , 3.36 (s , 3 H) , 3.16 - 3.09 (m , 1 H) , 2.99 - 2.76 (m , 7 H) , 2.64 - 2.48 (m , 3 H) , 2.03 - 1.90 (m , 1 H) , 1.04 - 0.95 (m , 6 H) .

20

【 0 4 3 5】

実施例 1 1 5 . (R) - 1 - (5 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 1 6 0】



30

ステップ 1 . (R) - 3 - ((5 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド

40

3 - ((5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド (200 mg , 0.70 mmol) 及びカリウム (R) - ((3 - (ジフルオロメチル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレート (0.62 g , 1.75 mmol) の tert - アミルアルコール (6 mL) 溶液及び炭酸セシウム水溶液 (1.5 M , 1.5 mL) を、混合物を通してアルゴンを 10 分間泡立てることによって脱気した。cataCXium - A - Pd - G3 (20 mg , 0.028 mmol) を加え、混合物をアルゴンでさらに 1 分脱気した。混合物を 90 にて 16 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、EtOAc 及び水に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 7 ~ 8 % MeOH で溶出)

50

によって精製し、(R)-3-(5-(3-(ジフルオロメチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンアミド(100 mg、0.22 mmol、32%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺: 452.2。

【0436】

ステップ2. (R)-1-(5-(3-(ジフルオロメチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

炭酸セシウム(210 mg、0.66 mmol)及びCDI(107 mg、0.66 mmol)を、(R)-3-(5-(3-(ジフルオロメチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンアミド(100 mg、0.22 mmol)のアセトニトリル(12 mL)溶液に室温にて加えた。次いで、反応混合物を90℃にて24時間加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、1ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/水/0.1%ギ酸を使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥し、(R)-1-(5-(3-(ジフルオロメチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(14 mg、0.029 mmol、13%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺: 478.2¹H NMR(400 MHz, MeOD) 8.48(s, 1H), 7.80(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62(dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.24(td, J = 56.0, 5.6 Hz, 1H), 4.17(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.95-3.85(m, 2H), 3.67-3.53(m, 2H), 3.39(t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.99-2.92(m, 1H), 2.88(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.76(dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 2.65-2.48(m, 5H), 2.42(dt, J = 12.8, 7.2 Hz, 2H), 1.71(dt, J = 25.9, 10.4 Hz, 3H), 1.19(dt, J = 14.5, 11.1 Hz, 2H)。

【0437】

実施例116. (R)-1-(5-(4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

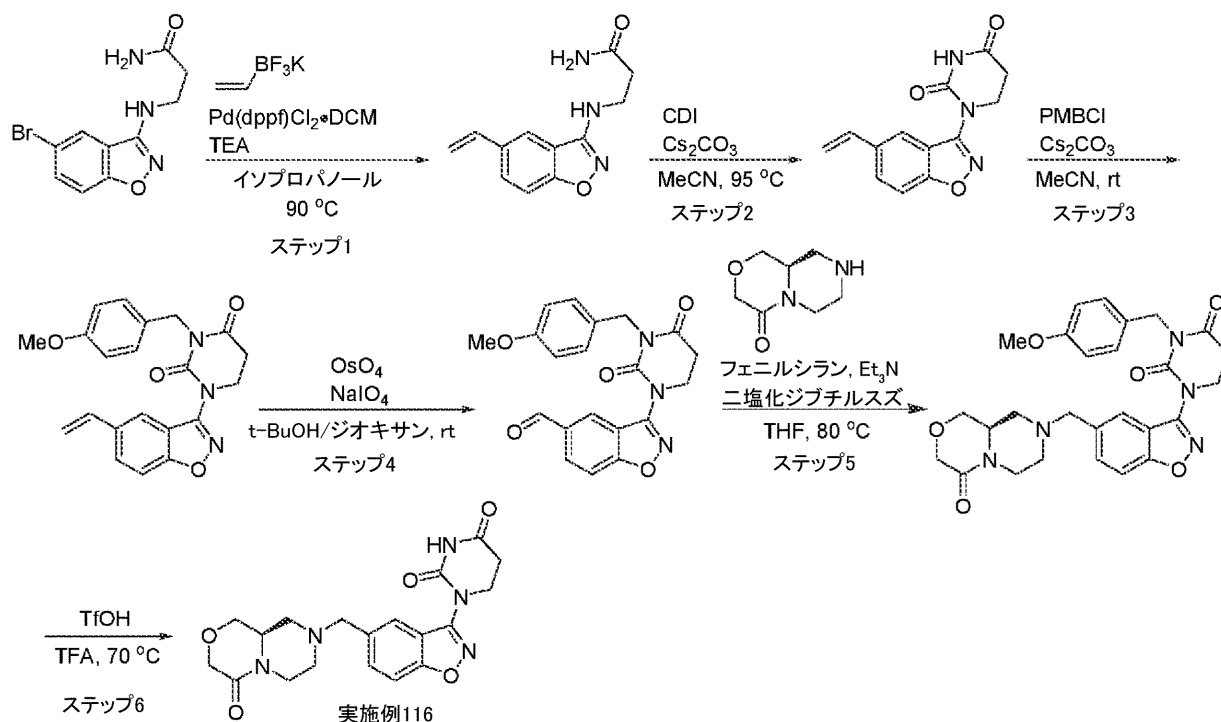
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

20

ステップ1．3 - ((5 - ビニルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド

3 - ((5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド (4 g 、 1 4 m m o l) 、 カリウムビニルトリフルオロボレート (3 . 7 g 、 2 8 m m o l) 及び T E A (5 . 8 m L 、 4 2 m m o l) の t e r t - ブタノール (6 0 m L) 溶液を、混合物を通してアルゴンを 1 0 分間泡立てることによって脱気した。P d (d p p f) C l ₂ · D C M (5 7 1 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を加え、混合物を 9 0 にて 1 4 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、濃縮した。粗材料を D C M 及び水に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 9 0 % E t O A c で溶出) によって精製し、3 - ((5 - ビニルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド (1 . 1 g 、 4 . 8 m m o l 、 3 4 % 収率) を得た。L C M S [M + H] ⁺ : 2 3 2 . 1 。

30

【 0 4 3 8 】

ステップ2．1 - (5 - ビニルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

炭酸セシウム (5 . 7 g 、 1 7 . 2 m m o l) 及び C D I (2 . 7 g 、 1 7 . 2 m m o l) を、3 - ((5 - ビニルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド (1 . 0 g 、 4 . 3 m m o l) のアセトニトリル (5 0 m L) 溶液に室温にて加えた。次いで、反応混合物を 9 5 にて 6 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、E t O A c で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 9 0 % E t O A c で溶出) によって精製し、1 - (5 - ビニルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (0 . 8 g 、 3 . 1 m m o l 、 7 2 % 収率) を得た。L C M S [M + H] ⁺ : 2 5 7 . 8 。

40

【 0 4 3 9 】

ステップ3．3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - ビニルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

炭酸セシウム (2 . 5 g 、 7 . 8 m m o l) 及び P M B C l (1 . 1 m L 、 7 . 8 m m

50

o 1) を、1 - (5 - ビニルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (1.0 g、3.9 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に室温にて加えた。反応混合物を室温にて4時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 ~ 30 % EtOAc で溶出) によって精製し、3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - ビニルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (0.6 g、1.6 mmol、41% 収率) を得た。LCMS [M+H]⁺: 377.9。

【0440】

ステップ 4.3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - カルバルデヒド

四酸化オスミウム (t-BuOH 中 2.5 重量%、0.79 mL、0.079 mmol) を、3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - ビニルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (0.6 g、1.6 mmol) の t-BuOH (4 mL) 及びジオキサン (4 mL) 溶液に 0 °C にて加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。次いで、混合物を 0 °C に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム (1.69 g、7.95 mmol) の水 (5 mL) 溶液を加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗 3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - カルバルデヒド (0.25 g、粗製物) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS [M+H]⁺: 380.2。

【0441】

ステップ 5. (R) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - ((4 - オキソヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - カルバルデヒド (200 mg、0.52 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、(R) - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 4 (3H) - オン (82 mg、0.52 mmol)、二塩化ジブチルスズ (158 mg、1.02 mmol)、及びトリエチルアミン (0.3 mL、1.58 mmol) を加えた。混合物を 80 °C にて1時間攪拌し、フェニルシラン (111 mg、0.52 mmol) を加えた。反応物を 80 °C にて1時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗 (R) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - ((4 - オキソヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (130 mg、粗製物) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS [M+H]⁺: 520.3。

【0442】

ステップ 6. (R) - 1 - (5 - ((4 - オキソヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

10% TfOH の TFA (2 mL) 溶液を、(R) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - ((4 - オキソヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (130 mg、0.25 mmol) に室温にて加えた。次いで、反応混合物を 70 °C にて3時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮した。残渣

10

20

30

40

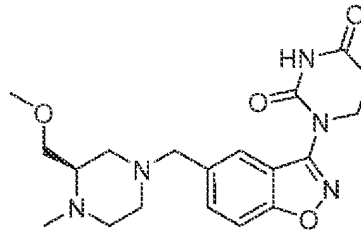
50

をDMSOに溶解し、1ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/水/0.1%ギ酸を使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥し、(R)-1-(5-(4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(10mg、0.025mmol、10%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺:400.1¹H NMR(400MHz, MeOD) 8.28(s, 1H), 7.83(dd, J=1.7, 0.8Hz, 1H), 7.65(dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.7, 0.7Hz, 1H), 4.47(ddd, J=13.2, 3.3, 1.8Hz, 1H), 4.17(t, J=6.6Hz, 2H), 4.09(d, J=1.6Hz, 2H), 3.97(dd, J=11.9, 4.6Hz, 1H), 3.75-3.62(m, 4H), 3.60-3.48(m, 2H), 2.98-2.78(m, 3H), 2.11(td, J=11.8, 3.3Hz, 1H), 1.97(t, J=11.1Hz, 1H).

【0443】

実施例117.(R)-1-(5-(3-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化162】



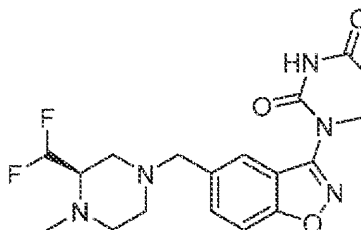
20

実施例116、ステップ5~6の方法によって調製したが、ここで、(R)-2-(メトキシメチル)-1-メチルピペラジン[米国特許出願公開第2014/323463号明細書、2014、A1を参照されたい]を、ステップ5において(R)-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オンの代わりに使用した。LCMS[M+H]⁺:388.0.¹H NMR(400MHz, MeOD) 8.15(t, J=1.2Hz, 1H), 7.81-7.73(m, 2H), 4.63(s, 2H), 4.20(t, J=6.6Hz, 2H), 3.97(d, J=11.8Hz, 1H), 3.82(d, J=13.3Hz, 3H), 3.69(s, 1H), 3.61-3.50(m, 4H), 3.48(s, 3H), 3.06(s, 3H), 2.90(t, J=6.7Hz, 2H). NHは溶媒交換によって観察されない。

【0444】

実施例118.(R)-1-(5-(3-(ジフルオロメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化163】



40

実施例116、ステップ5~6の方法によって調製したが、ここで、(R)-2-(ジ

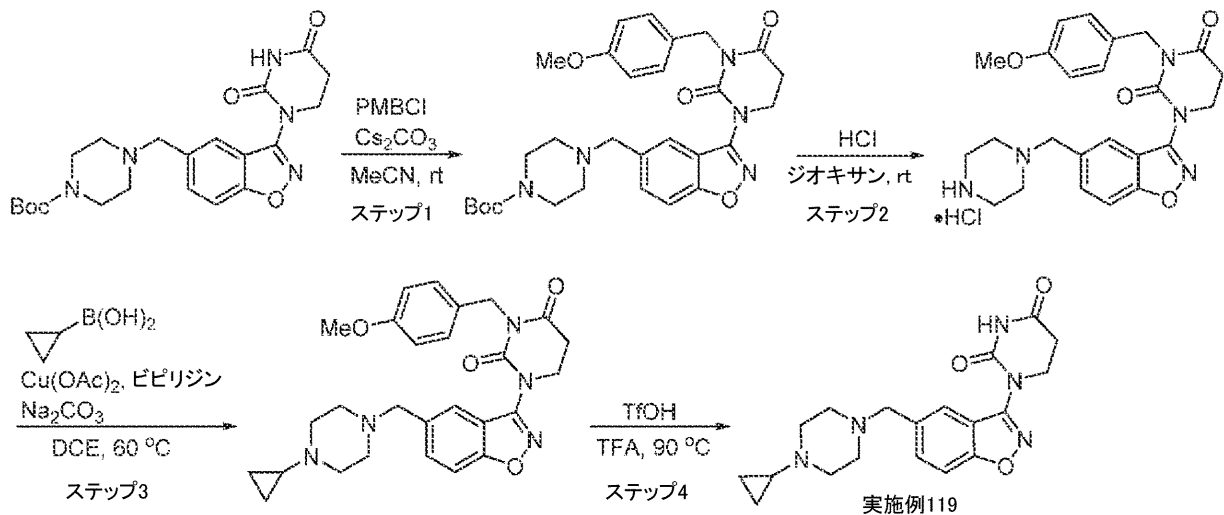
50

フルオロメチル) - 1 - メチルピペラジンを、ステップ 5 において (R) - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - オンの代わりに使用した。LCMS [M + H] ⁺ : 394 . 1。¹H NMR (400 MHz , MeOD) 8 . 29 (s , 1 H) , 7 . 82 (d , J = 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 63 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 55 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 6 . 05 (td , J = 5 . 5 . 0 , 3 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 17 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 3 . 73 - 3 . 60 (m , 2 H) , 2 . 86 (dt , J = 11 . 3 , 7 . 4 Hz , 4 H) , 2 . 73 (d , J = 11 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 58 (d , J = 10 . 9 Hz , 1 H) , 2 . 50 - 2 . 38 (m , 4 H) , 2 . 38 - 2 . 21 (m , 2 H) 。

【 0 4 4 5 】

実施例 119 . 1 - (5 - ((4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【 化 1 6 4 】



ステップ 1 . tert - ブチル 4 - ((3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

炭酸セシウム (0 . 303 g 、 0 . 93 mmol) 及び PMBCl (83 mg 、 0 . 53 mmol) を、tert - ブチル 4 - ((3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 3 g 、 0 . 46 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に室温にて加えた。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 90 % EtOAc で溶出) によって精製し、tert - ブチル 4 - ((3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 12 g 、 0 . 21 mmol 、 47 % 収率) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 550 . 5。

【 0 4 4 6 】

ステップ 2 . 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩

HCl の溶液 (ジオキサン中 4 . 0 M 、 2 mL) を、tert - ブチル 4 - ((3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキ

10

20

30

40

50

シレート (100 mg、0.21 mmol) に加え、混合物を室温にて2時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、3-(4-メトキシベンジル)-1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩 (110 mg、粗製物) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS [M+H]⁺: 450.2。

【0447】

ステップ3. 1-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-3-(4-メトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

3-(4-メトキシベンジル)-1-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩 (100 mg、0.20 mmol) 及びシクロプロピルボロン酸 (35 mg、0.41 mmol) のDCE (3 mL) 溶液に、Na₂CO₃ (43 mg、0.41 mmol)、ピピリジン (32 mg、0.20 mmol)、及びCu(OAc)₂ (37 mg、0.20 mmol) を加えた。混合物を60℃にて16時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、DCMで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗1-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-3-(4-メトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (150 mg、粗製物) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS [M+H]⁺: 490.3。

【0448】

ステップ4. 1-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10% TFOHのTFA (5 mL) 溶液を、1-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-3-(4-メトキシベンジル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (150 mg、0.30 mmol) に室温にて加えた。次いで、反応混合物を90℃にて16時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、1ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/水/0.1%ギ酸を使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥し、1-(5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (11 mg、0.02 mmol、9%収率) を得た。LCMS [M+H]⁺: 370.0¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 - 3.52 (m, 8H), 3.00 (s, 1H), 2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 4.3 Hz, 4H)。NHは溶媒交換によって観察されない。

【0449】

実施例120. (R)-1-(5-(4-シクロプロピル-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

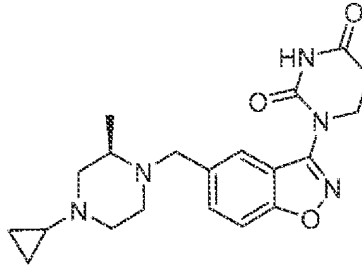
20

30

40

50

【化165】



10

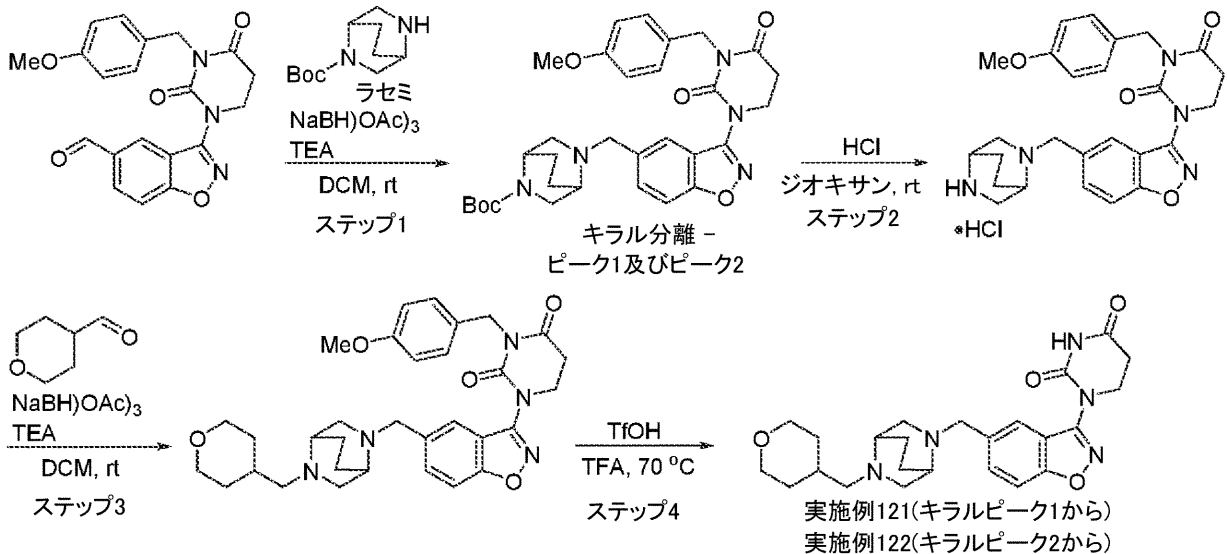
実施例119、ステップ5～6の方法によって調製したが、ここで、tert-ブチル(R)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを、ステップ1においてtert-ブチル4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに使用した。LCMS[M+H]⁺: 384.0。¹H NMR(400MHz, MeOD) 8.06(s, 1H), 7.72(d, J=1.3Hz, 2H), 4.74(s, 1H), 4.20(t, J=6.6Hz, 2H), 4.14(s, 1H), 3.72-3.53(m, 1H), 3.22(d, J=10.6Hz, 4H), 2.89(t, J=6.6Hz, 4H), 2.21(t, J=7.6Hz, 1H), 1.53(d, J=6.4Hz, 3H), 0.76-0.58(m, 4H)。NHは溶媒交換によって観察されない。

20

【0450】

実施例121及び122. 1-(5-((5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化166】



30

40

ステップ1. tert-ブチル5-((3-(3-(4-メトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート

トリエチルアミン(0.29mL、2.1mmol)を、3-(3-(4-メトキシベンジル)-2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾ[d]

50

イソオキサゾール - 5 - カルバルデヒド (4 0 0 m g 、 1 . 0 5 m m o l) 及び t e r t - ブチル 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボキシレート (2 2 3 m g 、 1 . 0 5 m m o l) の D C M (5 m L) 溶液に室温にて加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4 4 4 m g 、 2 . 1 m m o l) を加えた。反応物を室温にて 1 4 時間攪拌し、次いで、飽和水性 N a H C O ₃ の溶液でクエンチした。混合物を D C M で 2 回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中の 2 0 ~ 3 0 % E t O A c で溶出) によって精製し、ラセミの t e r t - ブチル 5 - ((3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボキシレート (0 . 2 5 g 、 0 . 4 3 m m o l 、 4 1 % 収率) を得た。L C M S [M + H] ⁺ : 5 7 6 . 3 。

10

【 0 4 5 1 】

異性体をキラル H P L C によって分離した：カラム：C H I R A L P A K I G、2 5 0 M M × 2 1 M M × 5 ミクロン、移動相：ヘキサン (A) E t O H : M e O H、1 : 1 中の 0 . 1 % H C O O H、(B)、流量；1 5 M L、均一濃度：6 0 (A) : 4 0 (B)。

収集した画分を減圧下で濃縮し、

キラルピーク 1 : t e r t - ブチル 5 - ((3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボキシレート (8 0 m g) ; キラル H P L C : (8 . 6 4 分)

20

キラルピーク 2 : t e r t - ブチル 5 - ((3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボキシレート (8 0 m g) ; キラル H P L C : (9 . 0 8 分)

を得た。

【 0 4 5 2 】

ステップ 2 . 1 - (5 - ((2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩

30

H C l の溶液 (ジオキササン中 4 . 0 M、1 m L) を、t e r t - ブチル 5 - ((3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボキシレート (8 0 m g 、 0 . 0 1 7 m m o l 、キラルピーク 1) のジオキササン (2 m L) 溶液に加え、混合物を室温にて 3 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、1 - (5 - ((2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩 (6 0 m g 、粗製物) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。L C M S [M + H] ⁺ : 4 7 6 . 1 。

40

【 0 4 5 3 】

ステップ 3 . 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - ((5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

トリエチルアミン (0 . 0 2 8 m L、0 . 2 0 m m o l) を、1 - (5 - ((2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン塩酸塩 (5 0 m g 、0 . 1 m m o l) 及びテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルバルデヒド (1 1 m g 、0 . 1 0 m m o l) の D C M (5 m L) 溶液に室温にて

50

加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(42 mg、0.20 mmol)を加えた。反応物を室温にて4時間攪拌し、次いで、飽和水性NaHCO₃の溶液でクエンチした。混合物をDCMで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗3-(4-メトキシベンジル)-1-(5-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.07 g、粗製物)を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS[M+H]⁺: 574.3。

【0454】

ステップ4.1-(5-(5-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(実施例121)

10%TfOHのTFA(5 mL)溶液を、3-(4-メトキシベンジル)-1-(5-(5-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(70 mg)に室温にて加えた。次いで、反応混合物を70℃にて2時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、1ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/水/0.1%ギ酸を使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥し、1-(5-(5-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(20 mg、0.044 mmol、40%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺: 454.0¹H NMR(400 MHz, MeOD) 8.28(s, 1H), 7.94(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18(t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.05(s, 2H), 3.95(dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 2H), 3.56(d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.51-3.34(m, 4H), 3.21(s, 1H), 3.15-2.98(m, 3H), 2.95-2.83(m, 3H), 2.17(d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.07-1.88(m, 2H), 1.85-1.66(m, 3H), 1.43-1.27(m, 2H)。

【0455】

実施例122.1-(5-(5-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

ステップ1においてキラルピーク2から実施例121の方法によって調製。LCMS[M+H]⁺: 454.1。¹H NMR(400 MHz, MeOD) 8.07(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.77-7.71(m, 1H), 7.65(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24(s, 1H), 4.19(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.97(d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.75-3.36(m, 6H), 3.13(dt, J = 3.4, 1.7 Hz, 3H), 2.89(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36-2.17(m, 2H), 2.10-1.83(m, 3H), 1.73(d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.46-1.25(m, 4H)。

【0456】

実施例123.1-(5-(5-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

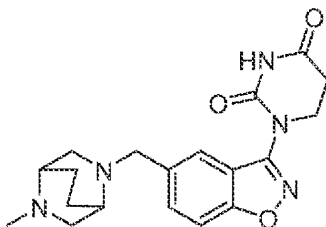
20

30

40

50

【化 1 6 7】



ステップ 1 においてキラルピーク 1 から実施例 1 2 1 の方法によって調製したが、こ
 10 こで、パラホルムアルデヒドを、ステップ 3 においてテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カ
 ルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 370.2。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.53 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 6H), 2.79 (dd, J = 11.8, 1.7 Hz, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 13.6, 10.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H)。

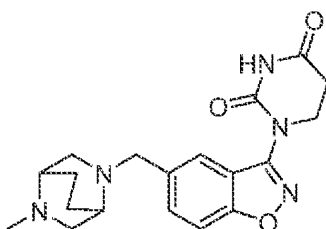
10

【0 4 5 7】

20

実施例 1 2 4 . 1 - (5 - ((5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.2] オク
 タン - 2 - イル)メチル)ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル)ジヒドロピリミジ
 ン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化 1 6 8】



30

ステップ 1 においてキラルピーク 2 から実施例 1 2 1 の方法によって調製したが、こ
 こで、パラホルムアルデヒドを、ステップ 3 においてテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カ
 ルバルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 370.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.05 (d, J = 22.3 Hz, 2H)。NH は溶媒交換によって観察され
 40 ない。

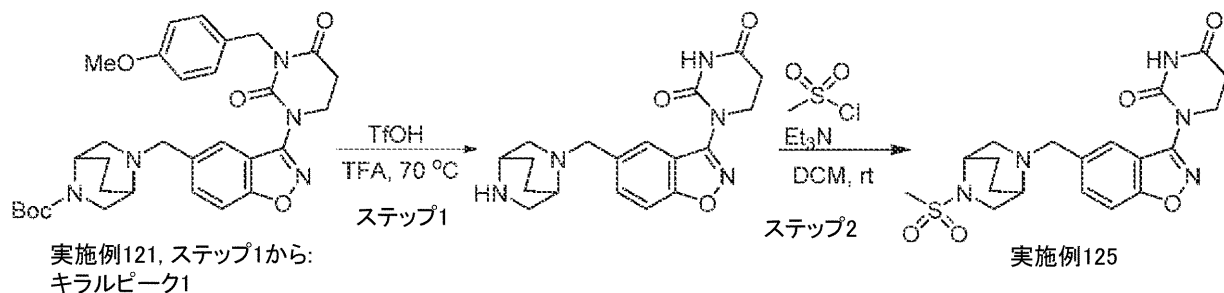
40

【0 4 5 8】

実施例 1 2 5 . 1 - (5 - ((5 - (メチルスルホニル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2
 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル)メチル)ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル)ジ
 ヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

50

【化 1 6 9】



10

ステップ 1 . 1 - (5 - ((2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

10% T f O H の T F A (5 m L) 溶液を、 t e r t - ブチル 5 - ((3 - (3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボキシレート (70 m g 、 キラルピーク 1) に室温にて加えた。次いで、反応混合物を 70 にて 2 時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮した。粗製物を D C M 中の 10% M e O H に溶解し、 a m b e r l y s t - A 2 1 (遊離塩基) 樹脂で塩基性化し、濾過した。濾液を濃縮し、粗 1 - (5 - ((2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (70 m g 、 粗製物) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。 L C M S [M + H] ⁺ : 356 . 1。

20

【 0 4 5 9 】

ステップ 2 . 1 - (5 - ((5 - (メチルスルホニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

トリエチルアミン (0 . 11 m L 、 0 . 78 m m o l) 及びメタンスルホニルクロリド (0 . 024 m L 、 0 . 31 m m o l) を、 1 - (5 - ((2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (70 m g) の D C M (10 m L) 溶液に室温にて加えた。混合物を室温にて 2 時間攪拌し、次いで、 D C M で希釈し、水及びブラインで逐次的に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を D M S O に溶解し、 1 ミクロンフィルターを通して濾過し、 A C N / 水 / 0 . 1% H C O O H を使用して逆相 H P L C によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥し、 1 - (5 - ((5 - (メチルスルホニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (15 m g 、 0 . 031 m m o l 、 16% 収率) を得た。 L C M S [M + H] ⁺ : 434 . 1。 ¹ H N M R (400 M H z , D M S O) 10 . 88 (s , 1 H) , 7 . 78 (s , 1 H) , 7 . 67 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 63 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 6 H z , 1 H) , 4 . 06 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 3 . 88 - 3 . 77 (m , 2 H) , 3 . 70 - 3 . 58 (m , 2 H) , 3 . 23 (d d , J = 10 . 0 , 2 . 1 H z , 1 H) , 2 . 96 (s , 3 H) , 2 . 90 (d d t , J = 12 . 2 , 5 . 8 , 2 . 9 H z , 2 H) , 2 . 80 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 2 . 73 (d d , J = 10 . 6 , 2 . 1 H z , 1 H) , 2 . 05 - 1 . 82 (m , 2 H) , 1 . 79 - 1 . 56 (m , 2 H) 。

30

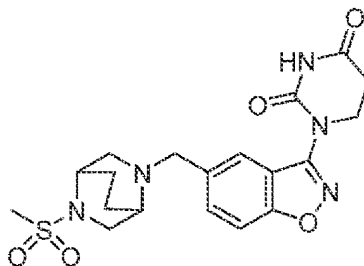
40

【 0 4 6 0 】

実施例 126 . 1 - (5 - ((5 - (メチルスルホニル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル) メチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

50

【化170】



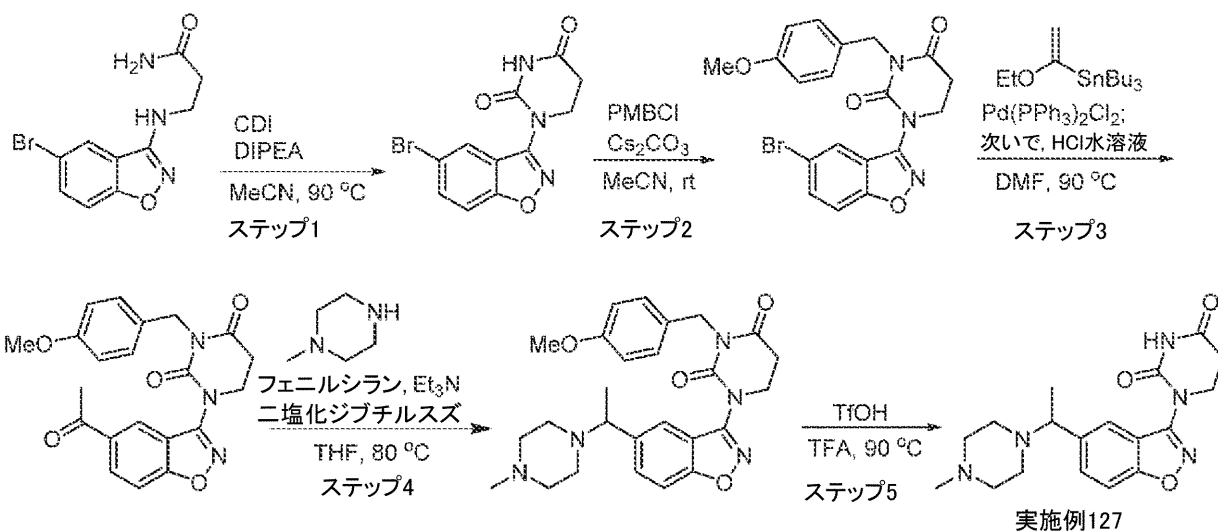
10

ステップ1においてキラルピーク2（実施例121、ステップ1）から実施例125の方法によって調製。LCMS [M+H]⁺: 434.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.90 (dt, J = 13.3, 4.3 Hz, 3H), 2.16 (s, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.87 (dddd, J = 13.5, 11.2, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 1H)。

20

【0461】

実施例127.1 - (5 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン
【化171】



30

ステップ1. 1 - (5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

40

炭酸セシウム (4.59 g, 14.1 mmol) 及び CDI (2.28 g, 14.1 mmol) を、3 - ((5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンアミド (1.0 g, 3.5 mmol) のアセトニトリル (43 mL) 溶液に室温にて加えた。次いで、反応混合物を 90 °C にて 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮した。反応混合物を celite を通して濾過し、これを DCM 中の 10% MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 10% MeOH で溶出) によって精製し、1 - (5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (0.8 g, 2.6 mmol, 74% 収率) を得た。

50

【0462】

ステップ2. 1 - (5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

炭酸セシウム (2.51 g、7.74 mmol) 及び PMBCl (0.52 g、3.35 mmol) を、1 - (5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (0.80 g、2.6 mmol) のアセトニトリル (18 mL) 溶液に室温にて加えた。反応混合物を室温にて4時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 ~ 30 % EtOAc で溶出) によって精製し、1 - (5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (1.2 g、2.7 mmol、100 % 収率) を得た。LCMS [M+H]⁺: 429.9。

10

【0463】

ステップ3. 1 - (5 - アセチルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

トリブチル (1 - エトキシビニル) スタンナン (604 mg、1.67 mmol) 及び Pd (PPh₃)₂Cl₂ (98 mg、0.14 mmol) を、1 - (5 - プロモベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (600 mg、1.39 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に室温にて加えた。混合物を 90 °C にて3時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、1 N の HCl 水溶液で酸性化した。混合物を EtOAc 及び水に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (30 % EtOAc / ヘキサンで溶出) によって精製し、1 - (5 - アセチルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (0.18 g、0.46 mmol、33 % 収率) を黄色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 393.9。

20

【0464】

ステップ4. 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

1 - (5 - アセチルベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (180 mg、0.48 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、1 - メチルピペラジン (138 mg、1.37 mmol)、二塩化ジブチルスズ (289 mg、0.95 mmol)、及びトリエチルアミン (0.2 mL) を加えた。混合物を 80 °C にて1時間攪拌し、フェニルシラン (0.2 mL) を加えた。反応物を 80 °C にて12時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (5 % MeOH / DCM で溶出) によって精製し、3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (0.12 g、0.25 mmol、55 % 収率) を黄色の油として得た。LCMS [M+H]⁺: 478.1。

30

40

【0465】

ステップ5. 1 - (5 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

10 % TFA の TFA (2.2 mL) 溶液を、3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - (5 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (120 mg、0.25 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、10 % TFA (2.2 mL) を加えた。混合物を 80 °C にて1時間攪拌し、フェニルシラン (0.2 mL) を加えた。反応物を 80 °C にて12時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (5 % MeOH / DCM で溶出) によって精製し、1 - (5 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ジヒドロピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (120 mg、0.25 mmol、55 % 収率) を黄色の油として得た。LCMS [M+H]⁺: 478.1。

50

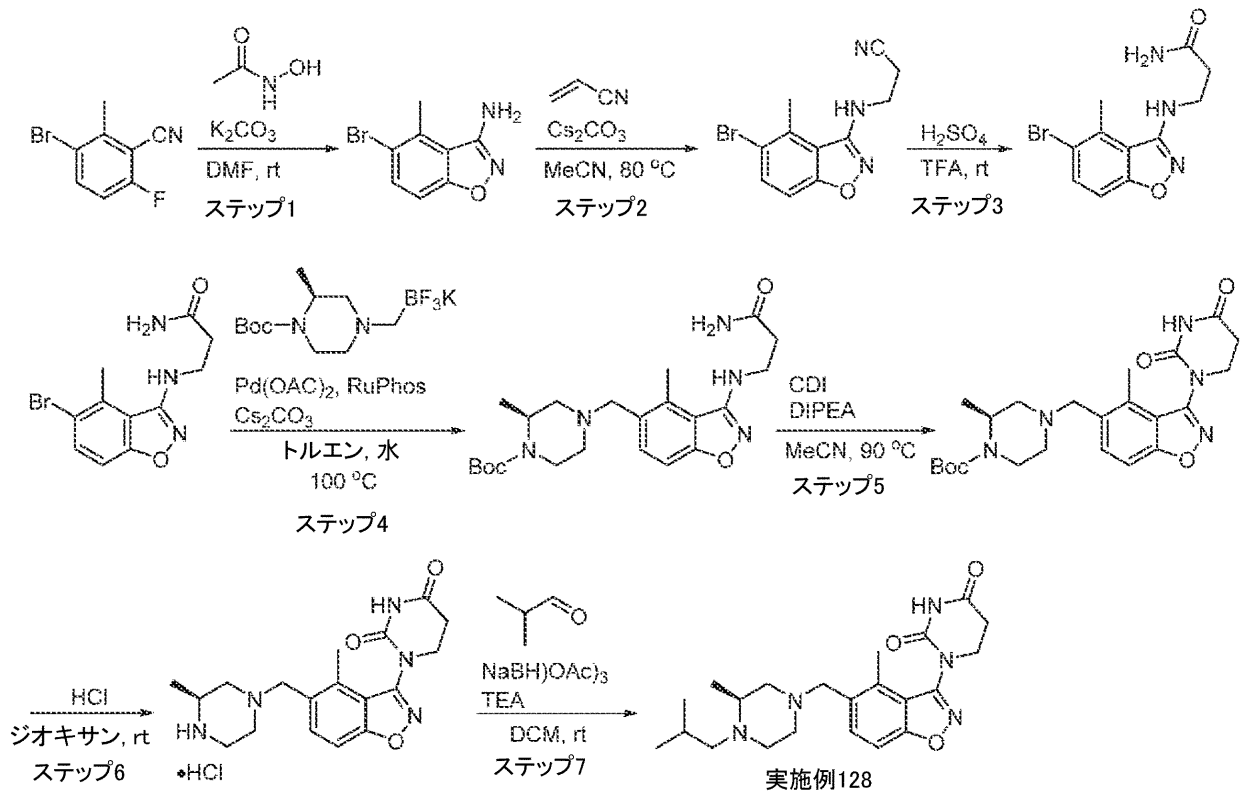
25 mmol) に室温にて加えた。次いで、反応混合物を 90 °C にて 2 時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を DMSO に溶解し、1 ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/水/0.1% ギ酸を使用して逆相 HPLC によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥し、1-(5-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(18 mg、0.05 mmol、20% 収率)を得た。LCMS [M+H]⁺: 358.0¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 77.3 Hz, 8H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

10

【0466】

実施例 128.

【化 172】



20

30

ステップ 1 : 5 - プロモ - 4 - メチルベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - アミン

炭酸カリウム (0 . 77 g、5 . 6 mmol) 及びアセトヒドロキサム酸 (0 . 42 g、5 . 6 mmol) を、3 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 - メチルベンゾニトリル (0 . 40 g、1 . 9 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に室温にて加えた。混合物を室温にて一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc 及び水に分配し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗 5 - プロモ - 4 - メチルベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - アミン (0 . 40 g、1 . 8 mmol、94% 収率) を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS [M+H]⁺: 227.0。

40

【0467】

ステップ 2 : 3 - ((5 - プロモ - 4 - メチルベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) アミノ) プロパンニトリル

炭酸セシウム (0 . 75 g、2 . 3 mmol) を、5 - プロモ - 4 - メチルベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - アミン (0 . 40 g、1 . 8 mmol) 及びアクリロニトリル

50

(0.12 mL、1.8 mmol)のMeCN(8 mL)溶液に室温にて加えた。混合物を80℃にて3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、オレンジ色の懸濁液をceliteを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗3-(5-プロモ-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンニトリル(0.48 g、1.7 mmol、97%収率)を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS[M+H]⁺: 280.0。

【0468】

ステップ3: 3-(5-プロモ-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンアミド

硫酸(1 mL)を、3-(5-プロモ-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンニトリル(0.48 g、1.7 mmol)のTFA(5 mL)溶液に室温にて滴下で加えた。混合物を室温にて一晩攪拌した。次いで、反応混合物を氷水中に注ぎ、10分間攪拌した。形成された沈殿物を濾過によって収集し、水、それに続いてジエチルエーテルで3回洗浄した。固体を真空下で乾燥させ、3-(5-プロモ-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンアミド(0.42 g、1.4 mmol、82%収率)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS[M+H]⁺: 298.0。

【0469】

ステップ4: tert-ブチル(S)-4-(3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ)-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

3-(5-プロモ-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)アミノ)プロパンアミド(250 mg、0.84 mmol)のトルエン(3 mL)及び水(0.3 mL)懸濁液に、室温にてCs₂CO₃(820 mg、2.52 mmol)、カリウム(S)-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)トリフルオロボレート(1.34 g、4.19 mmol)及びRuPhos(78 mg、0.17 mmol)、それに続いてPd(OAc)₂(19 mg、0.084 mmol)を加えた。混合物を100℃にて4時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、EtOAc及び水に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中の10~100% EtOAcで溶出)によって精製し、tert-ブチル(S)-4-(3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ)-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(220 mg、0.51 mmol、61%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺: 432.5。

【0470】

ステップ5: tert-ブチル(S)-4-(3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

炭酸セシウム(82 mg、0.25 mmol)及びCDI(68 mg、0.42 mmol)を、tert-ブチル(S)-4-(3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ)-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(90 mg、0.21 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に室温にて加えた。次いで、反応混合物を90℃にて16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮した。反応混合物をEtOAc及び水に分配し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗tert-ブチル(S)-4-(3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(100 mg、粗製物)を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS[M+H]⁺: 458.2。

10

20

30

40

50

【0471】

ステップ6．(S)-1-(4-メチル-5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩

HClの溶液(ジオキサン中4.0M、2mL、8mmol)を、tert-ブチル(S)-4-((3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの溶液(100mg、0.22mmol)に加え、混合物を室温にて2時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮し、(S)-1-(4-メチル-5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(100mg、粗製物)を得て、これをそれ以上精製することなく使用した。LCMS[M+H]⁺:358.2。

10

【0472】

ステップ7．(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

トリエチルアミン(8mg、0.076mmol)を、(S)-1-(4-メチル-5-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(20mg、0.051mmol)及びイソブチルアルデヒド(11mg、0.15mmol)のDCM(2mL)懸濁液に室温にて加えた。反応混合物を室温にて10分間撹拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(43mg、0.20mmol)を加えた。反応物を室温にて2時間撹拌し、次いで、DCM及び水で希釈した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、1ミクロンフィルターを通して濾過し、ACN/水/0.1%ギ酸を使用して逆相HPLCによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥し、(S)-1-(5-((4-イソブチル-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのギ酸塩(14mg、0.027mmol、53%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺:414.2。¹H NMR(500MHz, DMSO) 10.91(s, 1H), 7.61(d, J=7.1Hz, 2H), 4.08(t, J=11.8Hz, 2H), 3.84(dt, J=11.6, 5.3Hz, 1H), 3.80-3.45(m, 3H), 3.36-3.06(m, 3H), 2.94(ddd, J=17.3, 11.3, 6.4Hz, 4H), 2.74(dt, J=17.0, 4.6Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.00(s, 1H), 1.25(s, 3H), 0.95(dd, J=10.7, 6.5Hz, 7H)。

20

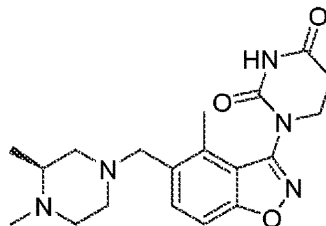
30

【0473】

実施例129．(S)-1-(5-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化173】

40



実施例128の方法によって調製したが、ここで、パラホルムアルデヒドを、ステップ7においてイソブチルアルデヒドの代わりに使用した。LCMS[M+H]⁺:372.

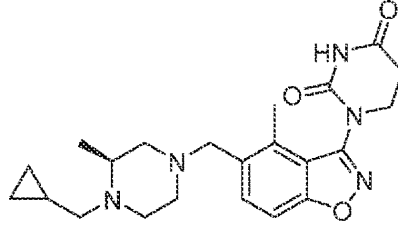
50

4. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 10.92 (s, 1H), 7.61 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.10 (td, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.30 - 2.89 (m, 4H), 2.87 - 2.62 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

【0474】

実施例130. (S)-1-(5-(4-(シクロプロピルメチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化174】



実施例128の方法によって調製したが、ここで、シクロプロパンカルバルデヒドを、ステップ7においてイソブチルアルデヒドの代わりに使用した。LCMS [M+H]⁺: 412.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) 10.93 (s, 1H), 7.62 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.09 (dt, $J = 9.8, 6.7$ Hz, 2H), 3.86 (dt, $J = 11.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 30.6$ Hz, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.17 (d, $J = 18.7$ Hz, 2H), 3.06 - 2.83 (m, 4H), 2.75 (dt, $J = 17.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.04 (s, 1H), 0.64 (s, 2H), 0.38 (d, $J = 27.5$ Hz, 2H).

【0475】

生物学的データ

略語

B S A	ウシ血清アルブミン	
C a s 9	C R I S P R 関連タンパク質9	
C R I S P R	クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート	
c r R N A	C R I S P R R N A	
D M E M	ダルベッコ変法イーグル培地	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D T T	ジチオスレイトール	
E D T A	エチレンジアミン四酢酸	40
e G F P	高感度緑色蛍光タンパク質	
F A C S	蛍光活性化細胞選別	
F B S	ウシ胎仔血清	
F I T C	フルオレセイン	
F l t 3 L	F m s 関連チロシンキナーゼ3リガンド, F l t 3 L	
H b F	胎児ヘモグロビン	
H E P E S	(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸)	
I M D M	イスコフ改変ダルベッコ培地	
K C l	塩化カリウム	
m P B	動員末梢血	50

P B S	リン酸緩衝生理食塩水	
r h E P O	組換えヒトエリスロポエチン	
r h I L - 3	組換えヒトインターロイキン - 3	
r h I L - 6	組換えヒトインターロイキン - 6	
r h S C F	組換えヒト幹細胞因子	
r h T P O	組換えヒトトロポポエチン	
R N P	リボ核タンパク質	
s h R N A	低分子ヘアピン R N A	
t r a c r R N A	トランス活性化型 c r R N A	
W I Z	広い間隔で配置されたジンクフィンガー含有タンパク質	10

【0476】

材料及び方法

実施例 131 : H i B i t タグ融合タンパク質アッセイにおける W I Z タンパク質レベルの定量化

P r o m e g a の H i B i t システムを使用して、化合物に応答した W I Z タンパク質レベルの変化を測定するハイスループットの定量的アッセイを開発した。H i B i t タグは、スプリットナノシフェラーゼに由来したもので、以下のタンパク質配列：V S G W R L F K K I S (配列番号 1) を有する。ナノシフェラーゼの相補断片 (L g B i t として知られる、供給元 P r o m e g a) を H i B i t タグに加えると、その活性を正確に測定することのできる活性ナノシフェラーゼ酵素が形成された。このようにして、H i B i t タグを有する融合タンパク質のレベルを細胞ライセート中で定量化することができる。

【0477】

I n v i t r o g e n (商標) p L e n t i 6 . 2 / V 5 D E S T 骨格をベースとして、W I Z の上流に H i B i t タグを置くレンチウイルスベクターを構築し、H S V T K プロモーターから融合タンパク質を発現させた。

【0478】

集団中の全ての細胞で H i B i t - W I Z 融合タンパク質が適度に一貫して発現することを確実にするため、このコンストラクトの単一コピーを有する細胞から安定細胞株を構築した。I n v i t r o g e n (商標) の V i r a P o w e r (商標) キットを使用して、コンストラクトがパッケージングされたレンチウイルスを作製した。A T C C の 2 9 3 T 細胞 (カタログ番号：C R L - 3 2 1 6) にウイルスを低い感染多重度で感染させて、培養培地中で 2 週間、5 μ g / mL プラストサイジンによって選択した。

【0479】

化合物で処理した細胞株における H i B i t - W I Z タグ付加融合タンパク質のレベルは、以下のとおり測定した：

【0480】

1 日目、細胞を通常の成長培地で 1.0×10^6 細胞 / mL に希釈した。ソリッド白色 384 ウェルプレートの各ウェルに 20 μ L の細胞懸濁液をプレーティングした。37 及び 5% C O₂ の加湿した組織培養インキュベーターにおいてプレートを一晚インキュベートした。

【0481】

2 日目、384 ウェルプレートに化合物の段階希釈を作成した。化合物プレートは、列 1、2、23、24 に D M S O、並びに列 3 ~ 12 及び列 13 ~ 22 に 10 点の化合物希釈系列としてセットアップした。化合物の 10 mM ストック溶液を列 3 又は 13 に入れ、各化合物につき 10 点希釈系列ができるまで 1 : 5 段階希釈を行った。プレーティングした細胞へと、E c h o (登録商標) (L a b c y t e) 音響式移送によって 50 nL の希釈した化合物を移した。化合物の最も高い濃度は 25 μ M であった。37 及び 5% C O₂ の加湿した組織培養インキュベーターにおいてプレートを一晚 (約 18 時間) インキュベートした。

【0482】

3日目、プレートをインキュベーターから取り出し、室温で60分間平衡化させた。HiBit基質(Nano-Glo(登録商標)HiBit Lytic検出システム、Promega カタログ番号:N3050)を製造者のプロトコルによる記載どおり加えた。プレートを室温で30分間インキュベートし、EnVision(登録商標)リーダー(PerkinElmer(登録商標))を使用して発光を読み取った。Spotfire(登録商標)ソフトウェアパッケージを使用してデータを分析及び可視化した。

【0483】

化合物のWIZ分解活性(表1)

表1は、293T細胞におけるWIZ HiBitアッセイでの本開示の化合物のWIZ分解活性を示す。WIZ Amaxは、DMSOで正規化した、曲線当てはめ後の25uMでのWIZ-HiBit残留率を反映する。これは、DMSO対照を100%とする正規化、用量反応データ(10点、5倍)のパラメトリック曲線当てはめと、続く当てはめた方程式を用いた25uMでの反応の計算によって計算した(nd=未決定)。

【0484】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 1:

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
1a	0.16	15	85
1b	0.21	12	88
1	0.0072	9	91
2	0.0012	8	92
3	0.010	8	92
4	0.033	8	92
5	0.014	9	91
6	0.030	9	91
7	0.018	9	91
8	0.016	9	91
9	0.056	9	91
10	0.045	10	90
11	0.011	10	90
12	0.044	10	90
13	0.039	11	89
14	0.014	10	90
21	0.019	10	90
22	0.010	9	91
23	0.004	9	91
24	0.037	11	89
25	0.13	13	87
26	0.19	14	86
27	0.21	14	86
28	0.0054	10	90
29	0.0064	11	89
30	0.0045	9	91

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
31	0.0069	9	91
32	0.099	9	91
33	0.032	12	88
34	0.040	11	89
37	0.26	20	80
38	0.14	24	76
42	1.009	18	82
43	0.940	22	78
44	0.475	23	77
45	0.240	23	77
46	0.197	23	77
47	0.397	15	85
48	1.157	23	77
49	0.279	13	87
50	0.448	22	78
51	0.392	13	87
52	0.057	14	86
53	0.004	13	87
54	0.196	8	92
55	3.199	30	70
56	0.251	55	45
57	0.649	20	80
58	0.020	11	89
59	0.025	16	84
60	0.009	10	90
61	0.026	15	85

10

20

30

40

【 0 4 8 5 】

50

【表 1 6】

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
62	0.024	11	89
63	0.028	16	84
64	0.229	25	75
65	0.089	16	84
66	0.045	14	86
67	0.009	11	89
68	0.040	17	83
69	0.045	17	83
70	0.300	22	78
71	0.034	18	82
72	0.098	19	81
73	0.110	17	83
74	0.437	24	76
75	0.132	22	78
76	0.115	22	78
77	0.022	18	82
78	0.037	20	80
79	0.016	8	92
80	0.014	7	93
81	0.026	10	90
82	0.077	5	95
83	0.093	17	83
84	0.145	18	82
85	0.218	18	82
86	0.011	14	86
87	0.006	17	83

化合物 番号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ の 分解% (100-Amax)
88	0.008	15	85
89	0.028	17	83
90	0.007	15	85
91	0.298	19	81
92	0.004	18	82
93	2.178	39	61
94	0.364	24	76
95	0.188	18	82
96	1.090	34	66
97	0.192	16	84
98	0.050	19	81
99	0.450	26	74
100	0.034	24	76
101	0.013	22	78
102	0.462	20	80
103	0.068	14	86
104	0.181	15	85
105	0.373	25	75
106	0.109	14	86
107	0.056	14	86
108	0.577	31	69
109	0.355	27	73
110	0.065	15	85
111	0.061	15	85
112	0.045	13	87
113	0.256	34	66

10

20

30

40

【 0 4 8 6 】

50

【表 17】

化合物番号	WIZ AC ₅₀ (μM)	WIZ Amax	WIZの分解% (100-Amax)
114	0.115	15	85
115	0.053	22	78
116	0.193	22	78
117	0.578	13	87
118	0.208	20	80
119	0.189	14	86
120	0.538	17	83
121	0.317	14	86
122	0.044	9	91

化合物番号	WIZ AC ₅₀ (μM)	WIZ Amax	WIZの分解% (100-Amax)
123	0.059	11	89
124	0.520	15	85
125	0.120	15	85
126	0.134	17	83
127	0.149	9	91
128	0.007	12	88
129	0.009	14	86
130	0.006	14	86

10

20

【0487】

実施例132：小分子HbF誘導アッセイ

凍結保存された初代ヒトCD34⁺造血幹細胞・前駆細胞をAllCells, LLCから入手した。このCD34⁺細胞は、健常ドナーの末梢血から顆粒球コロニー刺激因子の投与によって動員した後に単離された。2相培養法を用いて細胞をエキソピボで赤血球系統へと分化させた。第1相では、細胞は、rhSCF (50 ng/mL、Peprotech (登録商標), Inc.)、rhIL-6 (50 ng/mL、Peprotech (登録商標), Inc.)、rhIL-3 (50 ng/mL、Peprotech (登録商標), Inc.)、及びrhFlt3L (50 ng/mL、Peprotech (登録商標), Inc.)、並びに1×抗生物質-抗真菌薬 (Life Technologies、Thermo Fisher Scientific)を補足したStemSpan (商標)無血清増殖培地 (Serum-Free Expansion Media: SFEM) (STEMCELL Technologies Inc.)中、5%CO₂にて37℃で6日間培養した。第2相の間は、細胞は、赤血球系分化培地中5,000細胞/mLで、化合物の存在下に、5%CO₂にて37℃で7日間培養した。赤血球系分化培地は、インスリン (10 μg/mL、Sigma Aldrich)、ヘパリン (2 U/mL Sigma Aldrich)、ホロトランスフェリン (330 μg/mL、Sigma Aldrich)、ヒト血清AB (5%、Sigma Aldrich)、ヒドロコルチゾン (1 μM、STEMCELL Technologies)、rhSCF (100 ng/mL、Peprotech (登録商標), Inc.)、rhIL-3 (5 ng/mL、Peprotech (登録商標), Inc.)、rhEPO (3 U/mL、Peprotech (登録商標), Inc.)、及び1×抗生物質-抗真菌薬を補足したIMDM (Life Technologies)を含む。化合物は全て、ジメチルスルホキシド (DMSO)に溶解させて希釈し、30 μMから始まる7点、1:3希釈系列で試験するため、0.3% DMSOの最終濃度となるように培養培地に加えた。

30

40

【0488】

染色及びフローサイトメトリー

生存能分析のため、試料を洗浄し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)に再懸濁し、LIVE/DEAD (商標)固定可能バイオレット死細胞染色キット (Life Technologies、L34963)で20分間染色した。次に細胞を再びPBSで洗浄し、

50

2%ウシ胎仔血清(FBS)、及び2mM EDTAを補足したPBSに再懸濁して、細胞表面マーカー分析用に調製した。細胞をアロフィコシアニンコンジュゲートCD235a(1:100、BD Biosciences、551336)及びブリリアントバイオレットコンジュゲートCD71(1:100、BD Biosciences、563767)抗体で20分間標識した。細胞質胎児ヘモグロビン(HbF)の分析のため、固定(BioLegend(登録商標)、420801)及び透過処理・洗浄(BioLegend(登録商標)、421002)緩衝液を製造者のプロトコルに従い使用して細胞を固定し、透過処理した。透過処理段階の間に、細胞をフィコエリトリンコンジュゲート又はFITCコンジュゲートHbF特異的抗体(1:10~1:25、Invitrogen(商標)、MHFH04-4)で30分間染色した。染色した細胞をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄した後、FACSCanto(商標)IIフローサイトメーター又はLSR Fortessa(商標)(BD Biosciences)で分析した。データ分析はFlowJo(商標)ソフトウェア(BD Biosciences)で実施した。

10

【0489】

化合物のHbF誘導活性(表2)

mPB CD34+細胞を6日間増殖させて、次に化合物の存在下で7日間、赤血球を分化させた。細胞を固定し、染色し、フローサイトメーターによって分析した。表2は、化合物のHbF誘導活性を示す。HbF Amax = 当てはめた用量反応曲線におけるHbF陽性染色された細胞の割合(%HbF+細胞)の最高値。DMSO処理した細胞のベースライン%HbF+細胞は約30~40%である。

20

【0490】

【表18】

表2:

化合物番号	HbF EC ₅₀ (μM)	HbF Amax
29	0.045	80
65	0.172	76

30

【0491】

実施例133: shRNA及びCRISPRアッセイ用の細胞培養

ビルビン酸ナトリウム、非必須アミノ酸、10%FBS、2mM L-グルタミン、1000U/mLペニシリン/ストレプトマイシン、25mM HEPESを含有するDMEM高グルコース完全培地にHEK293T細胞を維持した。特に明記しない限り、HEK293T細胞の培養用の試薬は全て、Invitrogen(商標)から入手した。

【0492】

各50ng/mLのrhTPO、rhIL-6、rhFLT3L、rhSCFを補足したStemSpan(商標)無血清増殖培地(SFEM)(STEMCELL Technologies Inc.)に動員末梢血(mPB)CD34+細胞(AllCells、LLC)を2~3日間維持した後、WIZを標的とするshRNA形質導入又は標的化リボ核タンパク質(RNP)エレクトロポレーションを行った。サイトカインは全て、Peprotech(登録商標), Inc.から入手した。細胞培養物は、加湿した組織培養インキュベーターにおいて37℃及び5%CO₂で維持した。

40

【0493】

WIZを標的とするshRNAレンチウイルスクローンの作成

WIZに対するそれぞれのshRNAの5'-リン酸化したセンス及びアンチセンス相補的一本鎖DNAオリゴが、Integrated DNA Technologies, Inc.(IDT)によって合成された。各DNAオリゴヌクレオチドは、続くレンチ

50

ウイルスベクター骨格への適合性のあるライゲーションのため、それぞれ5'末端及び3'末端にPme I / Asc I制限オーバーハングを有するように設計した。NEB Buffer 2 (New England Biolabs (登録商標) Inc.) 中で等モルの各々の相補的オリゴヌクレオチドを、加熱ブロック上で98℃で5分間加熱し、続いて卓上で室温に冷却することによりアニールした。T4 DNAリガーゼキット (New England Biolabs) を使用して、アニールした二本鎖DNAオリゴヌクレオチドを、Pme I / Asc Iで消化したpHAGEレンチウイルス骨格にライゲートした。ライゲーション反応物を化学的にコンピテントなStbl3細胞 (Invitrogen (商標)) に製造者のプロトコルに従い形質転換した。Alta Biotech LLCによりシーケンシングプライマー (5'-ctacattttacatgatag g-3'、配列番号2) を用いて陽性クローンが確認され、プラスミドが精製された。

【0494】

150mm組織培養皿フォーマットでLipofectamine 3000試薬を製造者 (Invitrogen (商標)) の指示に従い使用して、pCMV-dR8.91及びエンベローププラスミドを発現するpCMV-VSV-GをHEK293T細胞にコトランスフェクトすることにより、それぞれのshRNAコンストラクト用のレンチウイルス粒子を作成した。コトランスフェクション後48時間でレンチウイルス上清を回収し、0.45µmフィルタ (Millipore) でろ過し、Ultracel-100膜を備えたAmicon Ultra 15 (Millipore) を使用して濃縮した。HEK293T細胞の段階希釈及び感染後に、eGFP発現を形質導入マーカーとして使用したフローサイトメトリーによってレンチウイルス粒子の各々の感染単位を決定した。

【0495】

shRNA配列は以下のとおりである：

shWIZ__#1 5'-AGCCCAACAATGCCACGGAAAT-3' (配列番号3)；

shWIZ__#2 5'-GCAACATCTACACCCTCAAAT-3' (配列番号4)；

shWIZ__#4 5'-TGACCGAGTGGTACGTCAAATG-3' (配列番号5)；

shWIZ__#5 5'-AGCGGCAGAACATCAAACAAT-3' (配列番号6)

【0496】

mPB CD34+細胞のレンチウイルスshRNA形質導入及びFACS

レトロネクチン (retronectin) をコートした組織培養処理していない96ウェル平底プレート (Corning, Inc.) で、mPB CD34+形質導入を実施した。簡潔に言えば、プレートを100µLのRetroNectin (登録商標) (1µg/mL) (TAKARABIO, Inc.) でコートし、密閉し、4℃で一晩インキュベートした。次にRetroNectin (登録商標) を除去し、プレートをPBS中のBSA (ウシ血清アルブミン) (1%) と共に室温で30分間インキュベートした。続いて、BSA (ウシ血清アルブミン) を吸い取り、100µLのレンチウイルス濃縮物を補充し、2000×gで室温にて2時間遠心した。次に、残存する上清を穏やかなピペティングで取り除き、mPB CD34+細胞の形質導入の準備を整えた。各50ng/mLのrhTPO、rhIL-6、rhFLT3L、rhSCFを補足した150µLのStemSpan (商標) 無血清増殖培地 (Serum-free Expansion Medium: SFEM) に1万個の細胞を播いて形質導入を開始させた。細胞を72時間培養した後、eGFP発現をマーカーとして使用して形質導入効率を評価した。

【0497】

FACS Aria (商標) III (BD Biosciences) でeGFP陽性細胞を選別した。簡潔に言えば、形質導入したmPB CD34+細胞集団を洗浄し、1×ハックス緩衝生理食塩溶液、EDTA (1mM) 及びFBS (2%) を含有するFACS

緩衝液で再懸濁した。選別された e G F P 陽性細胞を赤血球系分化アッセイに使用した。

【 0 4 9 8 】

W I Z のターゲティング C R I S P R ノックアウト

I n t e g r a t e d D N A T e c h n o l o g i e s , I n c . から A l t - R C R I S P R - C a s 9 c r R N A 及び t r a c r R N A (5 ' - A G C A U A G C A A G U U A A A A U A A G G C U A G U C C G U U A U C A A C U U G A A A A A G U G G C A C C G A G U C G G U G C U U U - 3 ' ; 配列番号 7) を購入した。ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) 機械 (B i o - R a d) を使用して 9 5 ° C で 5 分間加熱し、続いて卓上で室温に冷却することにより、等モルの t r a c r R N A をトリス緩衝液 (1 0 m M 、 p H 7 . 5) 中で W I Z ターゲティング c r R N A (表 3) とアニールした。続いて、H E P E S (1 0 0 m M) 、 K C l (5 0 m M) 、 M g C l 2 (2 . 5 m M) 、グリセロール (0 . 0 3 %) 、 D T T (1 m M) 及びトリス p H 7 . 5 (2 m M) を含有する 1 × 緩衝液中で、アニールした t r a c r R N A : c r R N A を 6 u g の C a s 9 と 3 7 ° C で 5 分間混合することにより、リボ核タンパク質 (R N P) 複合体を作成した。

10

【 0 4 9 9 】

4 D - N u c l e o f e c t o r (商 標) (L o n z a) で製造者の推奨に従い R N P 複合体のエレクトロポレーションを実施した。簡潔に言えば、ヌクレオキュベット (n u c l e o c u v e t t e) において、補足材料を含む P r i m a r y C e l l P 3 緩衝液 (L o n z a) に再懸濁した 5 0 , 0 0 0 個の m P B C D 3 4 + 細胞を 1 ウェル当たり 5 μ L の R N P 複合体と予め混合し、室温で 5 分間インキュベートした。続いて、この混合物を C M - 1 3 7 プログラムを用いてエレクトロポレートした。細胞を R N P エレクトロポレーション後 7 2 時間培養した後、赤血球系分化を開始した。c r R N A 配列を以下の表 3 に示す。

20

【 0 5 0 0 】

【 表 1 9 】

表 3.

名称	配列(5'→3')	標的ゲノム領域	鎖	配列番号
rg_0111	ACGGAGGCTAAGCGTCGCAA	ランダムガイド、 ノンターゲティング		8
WIZ_6	AACATCTTTCGGGCCGTAGG	chr19:15427143- 15427163	(+)	9
WIZ_9	GACATCCGCTGCGAGTTCTG	chr19:15427488- 15427510	(-)	10
WIZ_12	TGCAGCGTCCCGGGCAGAGC	chr19:15425751- 15425773	(-)	11
WIZ_14	CAAGCCGTGCCTCATCAAGA	chr19:15425571- 15425593	(-)	12
WIZ_15	CGGGCACACCTGCGGCAGTT	chr19:15424942- 15424964	(-)	13
WIZ_18	AGTGGGTGCGGCACTTACAG	chr19:15423169- 15423191	(-)	14

30

40

【 0 5 0 1 】

s h R N A 形質導入後又は R N P エレクトロポレーション後の m P B C D 3 4 + 細胞の赤血球系分化

赤血球系分化は、96 ウェル組織培養プレートに 1 ウェル当たり 8 , 0 0 0 個の R N P エレクトロポレーション後又は F A C S 選別後の e G F P + m P B C D 3 4 + 細胞を播くことから開始した。基礎分化培地は、I M D M (イスコフ改変ダルベッコ培地) 、ヒ

50

トA B型血清(5%)、トランスフェリン(330 μg/mL)、インスリン(10 μg/mL)及びヘパリン(2 IU/mL)からなる。分化培地には、rhSCF(100 ng/mL)、rhIL-3(10 ng/mL)、rhEPO(2.5 U/mL)及びヒドロコルチゾン(1 μM)を補足した。4日間の分化後、新鮮培地に細胞を分割(1:4)して最適成長密度を維持した。細胞を更に3日間培養し、胎児ヘモグロビン(HbF)発現の評価に利用した。

【0502】

RNA-seqによるHbF遺伝子発現の分析

mPB CD34+ HSCにおいて、WIZ__6及びWIZ__18 gRNA又はノクターゲティングスクランブルgRNA陰性対照を使用して、WIZの標的化したCRISPR/Cas9ノックアウト(KO)を2回独立に行った。次に赤血球系分化のためKO及び陰性対照からの細胞を7日間培養し、全RNA単離(Zymo Research、カタログ番号R1053)に使用した。単離されたRNAのクオリティを決定した後、Agilent RNA 6000 Picoキット(Agilent、カタログ番号5067-1513)を用いてシーケンシングした。RNAシーケンシングライブラリは、Illumina TruSeq Stranded mRNA試料調製プロトコルを用いて調製し、Illumina NovaSeq 6000プラットフォーム(Illumina)を使用してシーケンシングした。試料は、2×76塩基対の長さにシーケンシングした。各試料について、salmonバージョン0.8.2(Patro et al. 2017; doi:10.1038/nmeth.4197)を使用して、シーケンシングした断片を、ENSEMBLデータベースによって提供されるヒト参照ゲノムhg38のアノテーション付き転写物にマッピングした。tximportを使用して転写物レベルカウントのカウントを合計することにより、遺伝子毎の発現レベルを入手した(Soneson et al. 2015; doi:10.12688/f1000research.7563.1)。DESeq2を使用してライブラリサイズ及び転写物長さの差を正規化し、WIZを標的とするgRNAで処理した試料と、スクランブルgRNA対照で処理した試料との発現差を検定した(Love et al. 2014; doi:10.1186/s13059-014-0550-8)。データは、ggplot2を用いて可視化した(Wickham H(2016). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York. ISBN 978-3-319-24277-4; https://ggplot2.tidyverse.org)。

【0503】

HbF細胞内染色

10万個の細胞をアリコートに分けてU字底96ウェルプレートに入れ、製造者の推奨に従い(Invitrogen)、LIVE/DEAD固定可能バイオレット生死判別色素の希釈液によって暗所下に20分間染色した。細胞をFACS染色緩衝液で洗浄し、続いて抗CD71-BV711(BD Biosciences)及び抗CD235a-APC(BD Biosciences)によって暗所下に20分間染色した。3容量の1×PBSによる2ラウンドの洗浄後、細胞を1×BD Cytotfix/Cytoperm(BD Biosciences)によって暗所下に室温で30分間、固定及び透過処理した。続いて、細胞を3容量の1×透過処理/洗浄緩衝液(BD Biosciences)で2回洗浄した。抗HbF-FITC(ThermoScientific)を1×透過処理/洗浄緩衝液中に希釈(1:25)し、透過処理した(permeabilized)細胞に加え、暗所下に室温で30分間インキュベートした。次に、細胞を3容量の1×透過処理/洗浄緩衝液で2回洗浄し、LSR Fortessa(BD Biosciences)を使用してフローサイトメトリーにより分析した。データはFlowJoソフトウェアで分析した。

【0504】

結果

10

20

30

40

50

W I Z KOは、赤血球系分化に伴うH B G 1 / 2 発現を上方制御する

2つの独立したgRNA(W I Z _ 6 及びW I Z _ 1 8)を使用したW I Zの標的化したK Oでは、図1Aに見られるとおり、胎児ヘモグロビン遺伝子(H B G 1 / 2)の上方制御が実証された。

【0505】

W I Zの欠損はm P B C D 3 4 + 由来赤血球系細胞における胎児ヘモグロビン発現を誘導する

W I ZがH b F発現の負の調節因子かどうかを検証するため、shRNA及びCRISPR-Cas9媒介ノックダウン及びノックアウト機能的遺伝学手法を採用した。m P B C D 3 4 + 細胞をshRNA又はCRISPR-Cas9試薬で処理し、7日間の赤血球系分化の後、フローサイトメトリーで分析した。W I Z転写物を標的化してノックダウンすると、陰性対照のスクランブル化shRNAの40%と比較して、78~91%のH b F + 細胞となる。エラーバーは、各3テクニカルレプリケートでの2バイオロジカルレプリケートの標準誤差を表す(図1B)。CRISPR/Cas9の媒介によってW I Zを標的化して欠損させると、ランダムガイドcrRNAの39%と比較して、62~88%のH b F + 細胞となる。エラーバーは、4テクニカルレプリケートでの1生体試料の標準誤差を表す(図1C)。要約すると、これらの結果は、W I Zの欠損がヒト初代赤血球系細胞においてH b Fを誘導することを示している。従って、ジンクフィンガー転写因子である、広い間隔で配置されたジンクフィンガーモチーフ(Widely Interspaced Zinc Finger Motif: W I Z)が、H b F誘導の新規標的として同定された。これらのデータは、W I Zが胎児ヘモグロビン発現の調節因子であり、鎌状赤血球症及びβ-サラセミアに対する新規治療標的に相当するという遺伝学的エビデンスを提供する。

【0506】

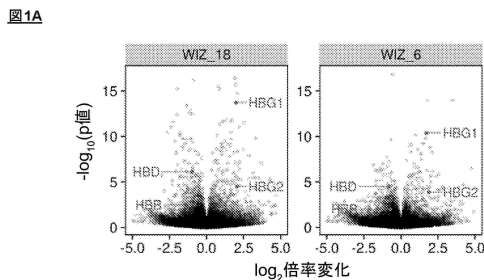
このように幾つかの実施形態の幾つかの態様を説明したが、当業者には様々な代替例、変形例、及び改良例が容易に想起され得ることが理解されるべきである。かかる代替例、変形例、及び改良例は本開示の一部であることが意図され、且つ本開示の趣旨及び範囲の範囲内にあることが意図される。従って、前述の説明及び図面は単に例に過ぎない。

【0507】

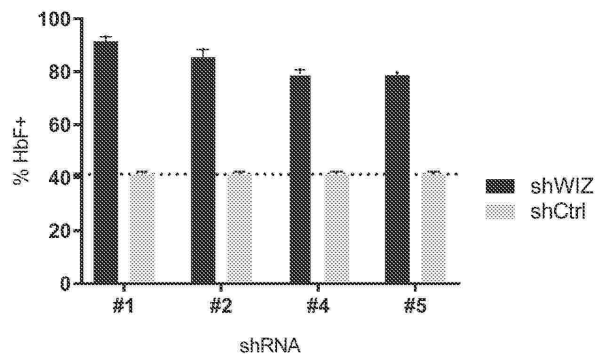
当業者は、本明細書に具体的に記載される具体的な実施形態の数多くの均等物を認識し、又は常法に過ぎない実験を用いてそれを確かめることができるであろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【図面】

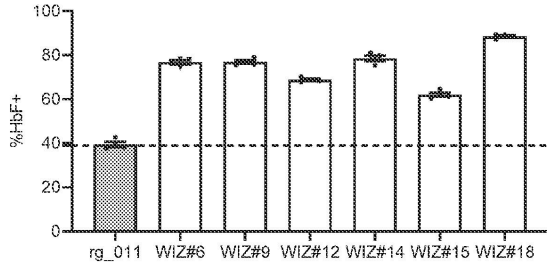
【図1A】



【図1B】



【 1 C】



10

【配列表】

202450962500001.app

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2022/000134

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. forming part of the international application as filed:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2022/000134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018144649 A1	09-08-2018	AU 2018215212 A1	11-07-2019
		BR 112019015484 A2	28-04-2020
		CA 3050309 A1	09-08-2018
		CN 110612294 A	24-12-2019
		CO 2019009424 A2	28-02-2020
		EP 3577109 A1	11-12-2019
		IL 268069 A	26-09-2019
		JP 2020506922 A	05-03-2020
		KR 20190116315 A	14-10-2019
		RU 2019123462 A	27-01-2021
		US 2018215731 A1	02-08-2018
		WO 2018144649 A1	09-08-2018

WO 2020132561 A1	25-06-2020	CN 113453679 A	28-09-2021
		EP 3897631 A1	27-10-2021
		WO 2020132561 A1	25-06-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551		
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55		
C 0 7 D	451/02 (2006.01)	C 0 7 D	451/02		
C 0 7 D	487/08 (2006.01)	C 0 7 D	487/08		
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	A 6 1 K	31/5383		
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 1 1	
C 0 7 D	513/04 (2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 0 1	

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

1 2 1 , サンディエゴ , モアハウス ドライブ 5 5 9 0

(72)発明者

ボナッジ , サイモン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
 イティド

(72)発明者

チェルニエンコ , アルティオム
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
 イティド

(72)発明者

コブ , ジェニファー ストロカ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
 イティド

(72)発明者

ダレス , ナタリー アリーシャ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 7 4 , アーリントン , サミット ストリート 5 0

(72)発明者

デューハースト , ジャネット
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
 イティド

(72)発明者

ファザル , アリーム
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
 イティド

(72)発明者

ヘッセ , マシュー ジェイムス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 6 0 8 , エメリービル , ホートン ストリート , 5 9 5 9
 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレイティド

(72)発明者

ジェイン , ラマ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 6 0 8 , エメリービル , ホートン ストリート , 5 9 5 9
 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレイティド

(72)発明者

ケリガン , ジョン ライアン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
 イティド

(72)発明者

マリク , ハスネイン , アーメド

- アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレイティド
- (72)発明者 マニング , ジェームス , アール .
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 6 0 8 , エメリービル , ホートン ストリート , 5 9 5 9 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレイティド
- (72)発明者 オブライエン , ゲイリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレイティド
- (72)発明者 バターソン , アンドリュー ダブリュ .
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレイティド
- (72)発明者 トムセン , ノエル マリエ - フランス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレイティド
- (72)発明者 ティング , パメラ , ワイエフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレイティド
- F ターム (参考) 4C050 AA03 BB04 BB08 CC04 CC07 CC08 EE02 FF01 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB03 BB09 CC02 CC51 CC72 CC78
DD03 DD10 DD12 DD19 DD29 DD34 DD51 EE01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 CC16 EE07 EE12 FF08 GG01 GG07
HH07 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC68 CB05 CB09 CB15 CB22 CB29 GA02
GA07 GA08 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA55 ZB21